

© И.А.Корнеев, 2004
УДК 616.62-006.6:611.018.13

И.А. Корнеев

АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

ACTIVITY OF NUCLEOLAR ORGANIZERS AND CLINICAL COURSE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить активность ядрышковых организаторов и клиническое течение переходноклеточного рака мочевого пузыря, а также сопоставить клинические и морфологические признаки с показателями распределения ядрышек и аргентофильных гранул в опухолевых клетках. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального оперативного лечения 61 больного переходноклеточным раком мочевого пузыря. В дополнение к стандартному обследованию удаленную ткань новообразований окрашивали нитратом серебра и при увеличении $\times 1000$ в клетках подсчитывали и анализировали показатели распределения ядрышек и аргентофильных гранул, сопоставляя их с клиническими данными, полученными перед оперативным вмешательством и в ходе послеоперационного диспансерного наблюдения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена связь между показателями распределения ядрышек и ядрышковых организаторов и полом ($p < 0,001$), возрастом ($p = 0,077$), группой крови ($p = 0,038$), резус-фактором ($p = 0,091$), жалобами на дизурию ($p = 0,040$), макрогематурию ($p = 0,063$), содержанием эритроцитов ($p = 0,009$) и лейкоцитов ($p = 0,015$) в периферической крови, наличием уремии ($p < 0,001$), бактериурии ($p < 0,001$), лейкоцитурии ($p = 0,005$), глубиной инвазии ($p = 0,034$) и степенью дифференцировки ($p = 0,0009$) рака, а также рецидивированием ($p = 0,014$), сроком рецидивирования ($p < 0,001$) опухолей и выживаемостью больных ($p = 0,021$). Изучение параметров распределения ядрышек и аргентофильных гранул позволило уточнить риск рецидивирования и смерти больных от опухолевой прогрессии после оперативного лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изучение активности ядрышковых организаторов дает дополнительную информацию о свойствах карцином мочевого пузыря и прогнозе заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, прогноз, ядрышки, аргентофильные ядрышковые организаторы (AgNOR), клинические признаки.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study activity of nucleolar organizers and clinical course of transitional cell carcinoma of the bladder and to compare clinical and morphological signs with indices of the distribution of nucleoli and argentophilic granules in tumor cells. **PATIENTS AND METHODS.** Data of the primary examination and of five years of dispensary observation after radical operative treatment of 61 patients with transitional cell carcinoma of the bladder were studied retrospectively. In addition to standard examination the ablated tissues of the tumors were stained with silver nitrate and under 1000 magnification the indices of the distribution of nucleoli and argentophilic granules were counted and analyzed and compared with clinical data taken before operations and during the postoperative dispensary follow-up. **RESULTS.** A correlation was revealed between indices of the distribution of nucleoli and nucleolar organizers and gender ($p < 0.001$), age ($p = 0.077$), blood group ($p = 0.038$), rhesus factor ($p = 0.091$), complains to dysuria ($p = 0.040$), macrohematuria ($p = 0.063$), content of erythrocytes ($p = 0.009$) and leukocytes ($p = 0.015$) in peripheral blood, presence of uremia ($p < 0.001$), bacteriuria ($p < 0.001$), leukocyturia ($p = 0.005$), deep invasion ($p = 0.034$) and degree of differentiation ($p = 0.0009$) of carcinoma, as well as of recurrences ($p < 0.001$) of tumors and survival of patients ($p = 0.021$). The investigation of the parameters of distribution of nucleoli and bladder carcinomas granules allowed to specify risk of recurrences and death of patients from progression of the tumors after operative treatment. **CONCLUSION.** Investigation of activity of nucleolar organizers give additional information on properties of bladder carcinomas and prognosis of the disease.

Key words: bladder carcinoma, prognosis, nucleoli, argentophilic nucleolar organizers (AgNOR), clinical signs

ВВЕДЕНИЕ

Число больных раком мочевого пузыря неуклонно возрастает во всем мире. В структуре онкологической заболеваемости населения России за 2001 год на долю рака мочевого пузыря приходилось 4,5% среди мужчин и 1% – среди женщин. Ежегодно в нашей стране появляется более 12 000 новых больных, страдающих этим заболеванием, и по темпу абсолютного прироста рак мочевого

пузыря занимает четвертое место среди онкоурологических заболеваний [1]. Несмотря на постоянное совершенствование диагностики и хирургической техники, результаты лечения больных с новообразованиями мочевого пузыря нельзя считать удовлетворительными. Рецидивирование после органосохраняющих операций наблюдается более чем в 60% случаев, при этом у 20 – 40% больных происходит увеличение глубины инвазии

или снижение степени дифференцировки рецидивных новообразований [2].

В связи с тем, что переходноклеточные карциномы чувствительны к лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии, хирургическое вмешательство у больных раком мочевого пузыря, имеющих высокий риск рецидивирования и прогрессии, может быть дополнено адьювантной или неоадьювантной терапией. В настоящее время прогнозирование клинического течения, и выбор режима лечебных мероприятий при этом заболевании основан преимущественно на определении глубины инвазии и степени дифференцировки рака, однако большинство специалистов отмечают, что биологическое поведение новообразований, относящихся к одним и тем же классификационным подгруппам, существенно различается [2,3]. Недостатком существующей методики предсказания течения болезни является отсутствие учета признаков, указывающих на пролиферативную активность новообразований. Несмотря на то, что многие исследовательские группы направляли свои усилия на решение этой проблемы, анализируя ядрышковые организаторы, индекс пролиферации Ki-67, антиген ядра пролиферирующей клетки и т.д. в карциномах мочевого пузыря [4, 5], результаты изысканий оказались противоречивыми и универсальный прогностический критерий обнаружен не был.

По мнению большинства авторов, эти противоречия можно устранить при стандартизации методики изучения пролиферативной активности новообразований и учете соответствующих ей особенностей клинической картины заболевания [1, 6]. Настоящая работа посвящена изучению и сопоставлению клинических данных, полученных перед оперативным вмешательством и в ходе послеоперационного диспансерного наблюдения, с показателями распределения ядрышек и аргентофильных ядрышковых организаторов в опухолевых клетках у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе ретроспективно изучены материалы первичного клинического обследования 61 больного раком мочевого пузыря Tа-T4, NX, M0. Соотношение мужчин и женщин оказалось равным 3,4:1 (47 мужчин и 14 женщин), средний возраст варьировал от 32 до 88 лет и в среднем ($X \pm SD$) составил 64 ± 10 года. При поступлении 53(87%) пациента предъявляли жалобы на гематурию, 30(49%) – на дизурию. У 21(34%) из обследованных больных была обнаружена группа крови 0(I), у 22(36%), 13(21%) – A (II), и 5(9%) пациентов – B(III) и у АВ(IV). Все пациенты получили радикальное хи-

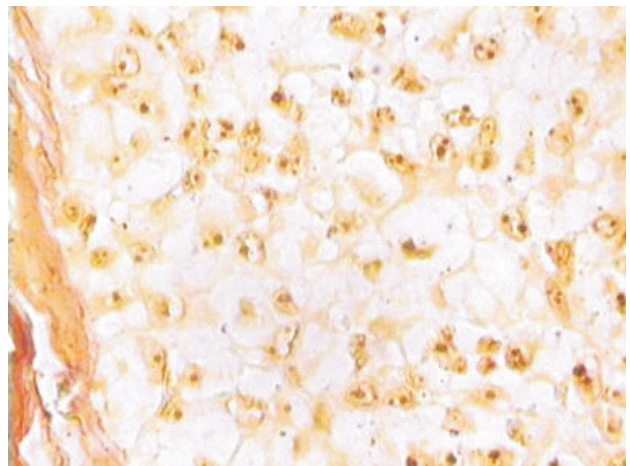


Рисунок. Переходноклеточный рак мочевого пузыря, окраска нитратом серебра по методике Howell and Black в модификации, увеличение $\times 1000$. В ядрах опухолевых клеток определяются ядрышки, содержащие аргентофильные гранулы.

рургическое лечение. При морфологическом исследовании у всех больных был выявлен переходноклеточный рак с глубиной инвазии pTа, pT1, pT2, pT3 и pT4 в 12(18%), 20(32%), 15(25%), 8(13%) и 7(12%) случаях, и степенью дифференцировки G1, G2, G3 – в 40(64%), 7(10%) и 15(26%) случаях, соответственно.

В послеоперационном периоде больные находились под регулярным диспансерным наблюдением. После органосохраняющих операций контрольные цистоскопии в течение первого года выполняли каждые три месяца, затем в течение двух лет – каждые полгода и далее – один раз в году. Пятилетняя выживаемость без признаков прогрессии заболевания составила 62% (38 больных), рецидивы в мочевом пузыре обнаружены у 37(61%) больных.

Приготовление препаратов. Ткань новообразования, полученную при оперативном вмешательстве, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Далее готовили срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и, в соответствии с классификацией TNM и рекомендациями F. Mostofi et al. (1973) [7], определяли глубину инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря.

Методика окрашивания и подсчета аргентофильных гранул в ядрышкообразующих районах хромосом. Последовательно с участками ткани, предназначенными для морфологического анализа, готовили срезы опухоли толщиной 5–7 мкм. После депарафинизации их окрашивали раствором азотнокислого серебра по методике Howell and Black [8] в модификации, при которой сначала на стекло с опухолевой тканью помещали смесь из четырех капель свежеприготовленного 50% ра-

створа AgNO_3 и двух капель желатина. Затем предметные стекла закрывали покровными и на фильтровальной бумаге в чашке Петри помещали в термостат с температурой 36°C на 18–20 минут. Далее покровные стекла смывали дистиллированной водой, а препараты высушивали на воздухе при температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$. После этого в 100 ядрах прилежащих друг к другу клеток рака мочевого пузыря при помощи иммерсионного микроскопа с увеличением $\times 1000$ и микрофокусировкой подсчитывали количество ядрышек и отдельно расположенных в них аргентофильных гранул (рисунок).

Статистическая обработка. Для каждого препарата рассчитывали среднее количество (X), коэффициент вариации (CV), асимметрию (A) и стандартное отклонение (SD) распределения ядрышек ($Я$), аргентофильных гранул ($АГ$) и коэффициента насыщенности ядрышек гранулами ($КН$) путем определения отношения количества гранул к количеству ядрышек. Достоверность связей между этими показателями и клиническими признаками заболевания анализировали при помощи t -теста Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, факторного дисперсионного анализа ($ANOVA$), лог-рэнк-анализа и множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что непосредственно прилежащие друг к другу клетки рака мочевого пузыря могут существенно различаться по количеству содержащихся в них ядрышек и $АГ$. При этом величины, характеризующие однородность распределения этих показателей (CV , SD , A), оказались тесно связанными с морфологическими особенностями карцином и клиническими проявлениями заболевания.

По сравнению с мужчинами у женщин были выявлены менее высокие средние значения количества ядрышек ($t=2,11$; $p=0,039$), а также меньший показатель $A_{я}$ ($t=4,02$; $p<0,001$). С увеличением возраста больных насыщенность ядрышек $АГ$ несколько возрастала ($rs=0,24$; $p=0,077$). По сравнению с другими пациентами отмечена большая неоднородность распределения ядрышковых организаторов у больных с группой крови $0(I)$ ($rs=0,28$; $p=0,038$) и отрицательным резус-фактором ($rs=0,23$; $p=0,091$).

Большие количества $АГ$ ($t=2,10$; $p=0,040$) и ядрышек ($t=1,90$; $p=0,063$) были выявлены у пациентов, предъявлявших жалобы на дизурию и макрогематурию. Кроме того, у больных с высокими показателями активности ядрышковых организаторов чаще наблюдали анемию ($r=0,36$;

$p=0,009$), лейкоцитоз ($r=0,31$; $p=0,015$), уремию ($r=0,46$; $p<0,001$) и бактериурию ($t=3,98$; $p<0,001$), а у пациентов с лейкоцитурией, страдающих хроническим циститом, в опухолевых клетках были выявлены меньшие количества ядрышек ($t=2,05$; $p=0,058$) и $АГ$ ($t=3,25$; $p=0,005$).

Активность ядрышковых организаторов нарастала с уменьшением степени дифференцировки ($F=4,33$; $p=0,017$) и увеличением глубины инвазии новообразований ($p=0,013$). Обнаружена высокая достоверность связи между глубиной инвазии рака, $CV_{АГ}$ ($p=0,034$) и степенью дифференцировки опухолевых клеток ($p=0,0009$). Эта закономерность, в частности, позволила ($R^2=0,37$; $F=11,15$; $p<0,0002$) судить о распространении новообразования в мышечный слой мочевого пузыря на основании анализа небольшого, периферически расположенного участка опухоли. Для этого применяли следующее выражение:

$$ИР = 0,110 \times CV_{АГ} + 1,00 \times G, \quad (1)$$

где

$ИР$ – признак, указывающий на инвазию рака в мышцу мочевого пузыря;

$CV_{АГ}$ – коэффициент вариации распределения аргентофильных гранул в 100 прилежащих друг к другу ядрах опухолевых клеток, %;

G – степень дифференцировки рака мочевого пузыря (1 – высокодифференцированный рак, 2 – умереннодифференцированный рак, 3 – низкодифференцированный рак).

Значения показателя $ИР$, равные или превышающие 6,3, расценивали, как признак врастания рака в мышцу мочевого пузыря. Достоверность связи между истинной и предсказанной глубиной инвазии при апробации метода на обследованных больных оказалась высокой ($t=4,63$; $p=0,00006$), его чувствительность составила 83%, специфичность – 76%, точность предсказания – 79%.

У больных раком мочевого пузыря с рецидивирующим характером течения были выявлены более высокие количества ядрышек ($t=2,53$; $p=0,014$) и $АГ$ ($t=2,04$; $p=0,046$). Большая неоднородность распределения $АГ$ и ядрышек также соответствовала высокому риску рецидивирования ($t=1,45$; $p=0,015$, $\chi^2=1,21$; $p=0,027$, соответственно). При этом было установлено, что продолжительность «светлого», безрецидивного промежутка наименьшая при значениях $CV_{АГ}$, превышающих 42%, и $CV_{я}$, превышающих 41,5%.

Глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря оказались тесно связанными с пятилетней выживаемостью больных ($p=0,00001$ и $p=0,0009$, соответственно). Кроме того, средние количества ядрышек были выше (t

= 3,16; $p=0,003$) у больных, умерших от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после радикального хирургического лечения. Оценка неоднородности распределения АГ в дополнение к определению инвазии, степени дифференцировки и среднего количества ядрышек в раковых клетках при апробации на обследованном контингенте больных позволила согласно следующему выражению ($p<0,00001$), уточнить риск смерти больных от опухолевой прогрессии:

$$PC = 0,218 \cdot SD_{AG} + 2,289 \times M_{я} + 0,998 \times pT - 0,102 \times G, \quad (2)$$

где

PC – показатель риска смерти от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после оперативного лечения;

SD_{AG} – стандартное отклонение распределения аргентофильных гранул в ядрышках раковых клеток;

$M_{я}$ – среднее количество ядрышек в раковых клетках;

pT – глубина инвазии рака мочевого пузыря ($pT_0 = 1$, $pT_1 = 2$, $pT_2 = 3$, $pT_3 = 4$, $pT_4 = 5$);

G – степень дифференцировки рака мочевого пузыря (высокодифференцированный = 1, умереннодифференцированный = 2, низкодифференцированный = 3).

При этом значения показателя PC, превышающие 6,95, рассматривали как прогностически неблагоприятный признак, который с высокой достоверностью ($t=3,16$; $p=0,003$) указывал на высокий риск смерти больных от опухолевой прогрессии в течение 5 лет после радикального хирургического лечения. Чувствительность этого метода составила 74%, специфичность – 71%, точность предсказания – 72%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активность ядрышковых организаторов, представляющих собой участки ДНК, на которых происходит транскрипция рибосомальной РНК, отражает пролиферативную активность клеток [9, 10]. В соответствии с нашими данными, методика серебрения ядрышковых организаторов позволила выявить параметры распределения ядрышек и аргентофильных гранул, зависящие от глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря. Эти признаки оказались тесно связанными между собой, что дало возможность разработать высокоточную (79%) методику выявления распространения рака на мышцу мочевого пузыря путем анализа периферически расположенного участка опухолевой такни. При этом в ткани, полученной при ТУР-биопсии опухоли, рассчитывали показатель неоднородности распределения арген-

тофильных гранул (CV) и определяли дифференцировку новообразования.

Несмотря на то, что глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря являются ведущими факторами, прогнозирующими послеоперационную выживаемость без признаков прогрессии, ни один из них не указывает непосредственно на пролиферативный потенциал новообразования. Очевидно, что методика серебрения ядрышковых организаторов позволяет получить информацию об активности карцином мочевого пузыря и, следовательно, об их потенциальной агрессивности. Поэтому изучение показателей распределения ядрышек и аргентофильных гранул позволило в нашей работе уточнить принадлежность больных к прогностически неблагоприятным подгруппам высокого риска опухолевой прогрессии и рецидивирования, указывающую на необходимость адьювантной терапии.

Кроме того, нами были выявлены закономерности между показателями распределения ядрышковых организаторов в опухолевых клетках и клиническими проявлениями рака мочевого пузыря, которые, в свою очередь, также могут иметь прогностическое значение. Известно, что это заболевание в несколько раз чаще встречается у мужчин [1, 2] и, согласно нашим данным, показатели пятилетней выживаемости после радикальных операций у мужчин оказались более низкими по сравнению с женщинами (LR: $p=0,005$). При этом нами было установлено, что мужчины имеют более высокие средние значения и большую неоднородность распределения ядрышек в клетках карцином мочевого пузыря, и, следовательно, больший риск опухолевой прогрессии. Возможно, причина этого кроется в том, что у мужчин имеется большая предрасположенность к инфравезикальной обструкции и, следовательно, к большей экспозиции уротелия к канцерогенам, содержащимся в моче, однако нельзя исключить и влияние половых различий гормонального фона, которое может отражаться отличиями содержания ядрышек в опухолевых клетках.

Доказано, что развитию новообразований способствуют возрастные изменения в организме пожилых и, в частности, снижение активности противоопухолевого иммунитета [11]. Рак мочевого пузыря чаще встречается у пожилых, при этом более старший возраст можно рассматривать как фактор риска неблагоприятного течения заболевания. Согласно результатам нашей работы насыщенность ядрышек гранулами, указывающая на пролиферативную активность клеток и потенциальную агрессивность новообразований, с возрастом возрастает.

До настоящего времени было опубликовано большое количество работ, посвященных изучению прогностической ценности принадлежности больных к группам крови по системе АВО. Несмотря на то, что полученные данные оказались противоречивыми, по сравнению с другими пациентами у больных с группой крови 0(I) были отмечены несколько меньшие показатели выживаемости в послеоперационном периоде [12,13]. По нашим данным, у больных этой группы была выявлена прогностически неблагоприятная большая неоднородность распределения ядрышковых организаторов, указывающая на более высокий риск опухолевой прогрессии.

Изменение строения гена резус-фактора, располагающегося на коротком плече хромосомы 1, наблюдается при некоторых новообразованиях человека, и, возможно, имеет прогностическую ценность при раке ротовой полости, желудка и толстой кишки [14,15,16]. В литературе нами не были выявлены сведения о связи между этим признаком и показателями выживаемости больных раком мочевого пузыря, однако в нашем исследовании обнаружены связанные с ним закономерности распределения ядрышковых организаторов, указывающие на различия пролиферативной активности.

Связь между жалобами больных на гематурию и дизурию и низкими показателями выживаемости отмечена многими исследователями. Как правило, ее объясняют появлением более выраженной симптоматики у пациентов со значительным местным распространением заболевания и прогностически неблагоприятной локализацией новообразования в области шейки мочевого пузыря [6]. Согласно результатам нашей работы гематурия и дизурия были выражены у больных, имеющих карциномы мочевого пузыря с более высокой прогностически неблагоприятной активностью ядрышковых организаторов. Большее количество ядрышек и аргентофильных гранул было выявлено и в быстро пролиферирующих и растущих новообразованиях, приводящих к нарушению оттока мочи, присоединению вторичной инфекции, развитию почечной недостаточности и анемии. При этом у пациентов с хроническим циститом, который некоторые авторы рассматривают как один из иммуномодулирующих и прогностически благоприятных факторов [2], количество ядрышковых организаторов оказалось небольшим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подсчет в клетках новообразований числа ядрышек и содержащихся в них аргентофильных гранул в нашей работе позволил получить количественную оценку агрессивности опухолевого процесса, указывающую на риск рецидивирования и

прогрессии рака мочевого пузыря. При этом показатели распределения ядрышковых организаторов оказались связанными как с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака, так и с клиническими признаками, имеющими прогностическое значение. Поэтому применение методики серебрения ядрышковых организаторов обеспечило более точную оценку принадлежности больных раком мочевого пузыря к группам высокого или низкого риска опухолевой прогрессии и рецидивирования, что дало возможность + рекомендовать соответствующий режим лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Автор выражает глубокую благодарность В.В.Козлову за помощь в статистической обработке результатов обследования больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М; 2003
2. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб; 2000
3. Лопаткин НА, Даренков СП, Чернышев ИВ и др. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря. *Урология* 2004; 1: 12-17
4. Bozlu M, Orhan D, Baltaci S et al. The prognostic value of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and nucleolar organizer region in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(1): 59-66
5. Karakok M, Aydin A, Bakir K et al. AgNOR/P53 expression compared with different grades in bladder carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2002; 33(2): 353-355
6. Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 138: 153-160
7. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours*, 10th ed. World Health Organisation, Geneva, 1973
8. Howell WM, Black DA. Controlled silver staining of nucleolar organiser regions with a protective colloidal developer: a one step method. *Experientia* 1980; 36: 1014-1015
9. Ooms ECM, Veldhuizen RW. Argyrophilic proteins of the nucleolar organiser region in bladder tumours. *Virchows Arch A Pathol Anal Histol* 1989; 414: 365-369
10. Мационис АЭ, Коган МИ, Матвеевко АА и др. Новые реальности цитологической диагностики рака мочевого пузыря. В: *Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Материалы 4-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ*. Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Медицинский радиологический научный центр РАМН, М., 2001; 28 – 30
11. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте*. Издательство СПбГМУ, СПб, 1999
12. Llopis B., Ruiz J.L., Server G., Marty M. et al. ABO blood groups and bladder carcinoma. *Eur Urol* 1990; 17(4): 289-92
13. Raitanen MP, Tammela TL. Relationship between blood groups and tumour grade, number, size, stage, recurrence and survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27(3): 343-347
14. Bryne M, Thrane PS, Lilleng R, Dabelsteen E. Prognostic value of Rhesus blood groups in oral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1991; 15;68(10): 2213-2216
15. Mayer B, Schraut W, Funke I et al. The Rhesus D-negative phenotype is an independent predictor of poor prognosis in curatively (RO) resected gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1997;75(9): 1291-1294
16. Slater G, Itzkowitz S, Azar S, Aufses AH Jr. Clinicopathologic correlations of ABO and Rhesus blood type in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(1): 5-7

Поступила в редакцию 12.06.2004 г.