

Эпидемиология, клиника и диагностика уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника: современное состояние проблемы

Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem

Цитирование: ISHCHENKO K. B. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem. *Malignant Tumours* 2016; 2: 66–71.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–66–71

Резюме

В работе представлен обзор литературы, посвященный изучению уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника. По данным литературных источников установлены эпидемиологические особенности, факторы риска возникновения уротелиальных опухолей верхних мочевых путей, в частности влияние аристокхолиевой кислоты в развитии Балканской и Тайванской нефропатии, представлена классификация уротелиального рака почечной лоханки и мочеточника по системе TNM, принципы диагностики и клинические особенности уротелиальных опухолей верхних мочевых путей.

Abstract

The article presents the review of the literature on the study of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. According to the literature established epidemiological features, risk factors for urothelial tumors of the upper urinary tract, in particular the influence of aristolochic acid in the development of Taiwan and the Balkan nephropathy, a TNM classification of urothelial cancer of the renal pelvis and ureter, principles of diagnosis and clinical features of urothelial tumors of the upper urinary tract.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

уротелиальные опухоли, почечная лоханка, мочеточник, эпидемиология, клиника, диагностика

KEY WORDS

urothelial tumors, renal pelvis, ureter, epidemiology, clinical features, diagnosis

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Ксения Борисовна – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

CONTACT INFORMATION

Ishhenko Ksenija Borisovna – doctor, Moscow Regional Oncology Center, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Первичные опухоли верхних мочевых путей (ВМП) составляют около 3% всех онкоурологических заболеваний [7]. Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 90–95% всех случаев уротелиального рака и является самой распростра-

ненной злокачественной опухолью мочевыводящих путей, занимая 2-е место среди всех злокачественных опухолей мочеполовых органов [4]. В структуре онкологической заболеваемости человека уротелиальный рак занимает

4-е место, уступая лишь раку простаты (или молочных желез), легких и колоректальному раку [7].

По данным клинических наблюдений уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) встречается относительно редко: опухоли лоханки составляют 10% всех новообразований почки и 5% всех уротелиальных опухолей [12]. В практике патоморфологов опухоли верхних мочевыводящих путей относятся к редким аутопсийным находкам [2]. Частота возникновения первичного рака почечной лоханки составляет 1,4 на 100 000 мужского и 0,6 на 100 000 женского населения в год [10].

Уротелиальный рак почечной лоханки и мочеточника чаще всего встречается у лиц среднего и пожилого возраста и очень редко – у детей. Заболеваемость растет в меру увеличения возраста. Пик заболеваемости уротелиальным раком верхних мочевыводящих путей приходится на 7–8 декаду жизни. Средний возраст больных составляет 65 лет. Чаще всего уротелиальные опухоли почечной лоханки и мочеточника поражают мужчин [10].

В очагах эндемической Балканской нефропатии рак верхних мочевыводящих путей чаще встречается среди лиц среднего возраста [1, 3].

Ряд исследователей допускает благоприятный прогноз у пациентов до 30 лет, а у лиц 65 лет и старше повышается риск развития опухолевой прогрессии, возникновения рецидива и смерти. На основании изучения 5-летней выживаемости, частоты и сроков рецидивирования 24000 больных раком почки, почечной лоханки, мочеточника и уретры, показано, что возраст является независимым фактором риска, и прогноз у пациентов младше 45 лет достоверно лучше, чем у больных старше 70-летнего возраста [6].

Следует отметить, что возраст пациента до сих пор считается независимым прогностическим фактором, поскольку более старший возраст на момент выполнения хирургического вмешательства – радикальной нефруретерэктомии (РНУ) ассоциирует с уменьшением опухолево-специфической выживаемости (уровень доказательности 3). Старость, не будучи болезнью, усложняет ход рака почечной лоханки и мочеточника, так как для организма пожилых больных характерно прогрессирующее снижение адаптационных возможностей, притеснения обмена веществ и ограничения резервных возможностей внутренних органов.

Однако пожилой возраст сам по себе не может быть ограничением к агрессивному хирургическому лечению УРВМП. Большинству пациентов преклонных лет может быть выполнена РНУ. Это подтверждает тот факт, что возраст сам по себе является неадекватным критерием при оценке отдаленных результатов лечения у пожилых пациентов из УРВМП [6].

Влияние пола на смертность от УРВМП недавно обжалован и не рассматривается в качестве независимого

фактора прогноза, невзирая на то, что у мужчин новообразования почечной лоханки и мочеточника бывают приблизительно в три раза чаще, чем у женщин, а по некоторым данным – почти в пять раз чаще [10]. Эти отличия могут быть обусловлены генетическими особенностями, гормональной или анатомической склонности мужчин к застою мочи и, соответственно, к более длительной, чем у женщин, экспозиции канцерогенов, которые содержатся в ней. Мужчины чаще, чем женщины, работают на промышленных предприятиях, где используются бензидин, аминобифенил, нитробифенил, которые являются канцерогенами для уротелия.

Соотношение количества мужчин и женщин разное в зависимости от гистологической формы опухоли: так, согласно мета-анализу литературы за период с 1949 по 1973 год, проведенному HS Latham и S. Kay (1974) [1], переходно-клеточный рак почечной лоханки у мужчин встречался в 3–4 раза чаще, чем у женщин, плоскоклеточный – с одинаковой частотой у лиц обоих полов, аденокарцинома чаще у женщин, чем у мужчин (соотношение 3:1).

Первичные опухоли мочеточника встречаются в 4 раза реже чем новообразования почечной лоханки и составляют приблизительно 1–2% всех новообразований почек и верхних мочевых путей [1, 11]. Смешанный уротелиальный рак выявляется в 8–13% случаев.

Частота заболеваемости рака почечной лоханки и мочеточника неуклонно растет, в частности, за период с 1943 по 1982 гг. первичная заболеваемость опухоли почечной лоханки и мочеточника выросла больше чем в 10 раз. Причину такого увеличения связывают с двумя факторами: во-первых – это улучшение методов диагностики новообразований верхних мочевых путей, во-вторых – это ухудшение экологической ситуации и увеличение количества канцерогенов, вызывающих рак уротелия [13].

Новообразования уротелия у лиц европеоидной расы развиваются чаще, чем у негроидной (это соотношение равно 2:1) [5].

Злокачественные опухоли уротелия могут возникать как в нижних отделах мочевыводящих путей (в мочевом пузыре или уретре), так и в верхних (в лоханочной системе почки или мочеточнике). В ряде случаев рак почечной лоханки и мочеточника может оставаться локальным, в то время как у других пациентов морфологически идентичный тип опухоли продолжает прогрессировать и дает рецидивы и метастазы, что до настоящего времени усложняет метод выбора при лечении больных с новообразованиями почечной лоханки и мочеточника [15].

Сегодня предлагают рассматривать возникновение карциномы почечной лоханки и мочеточника с позиций концепции «опухолевого поля», согласно которой канцерогенез является проявлением нестабильности уротелия, что приводит к неопластической трансформации в различных

отделах мочевых путей от почечной лоханки до мочеиспускательного канала. Своеобразие клинического течения и трудности в определении прогноза у больных раком почечной лоханки и мочеточника диктуют необходимость выявления факторов риска, позволяющие отличить агрессивные, быстро прогрессирующие опухоли от тех, что медленно развиваются и имеют более благоприятное клиническое течение. Выбор адекватного метода лечебного воздействия должен быть основан на верификации сути патологического процесса, не менее сложной задачи, чем его формальная диагностика. Сообщения на эту тему носят неоднозначный, а порой и противоречивый характер [2].

ФАКТОРЫ РИСКА

Наследственные случаи уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (УРВМП) сочетаются с наследственным неполипозным колоректальным раком. Если пациенту менее 60 лет и/или в анамнезе у него или у его родственников был неполипозный колоректальный рак, то в таких случаях исследователи рекомендуют выполнять анализ ДНК для определения наследственной природы заболевания [10, 15].

Многие экологические факторы способствуют развитию УРВМП, но их не следует рассматривать как специфические. Курение табака и профессиональная деятельность остаются прямыми факторами риска для развития этой группы опухолей. Риск возникновения карциномы уротелия находится в прямой зависимости от количества выкуренных за день сигарет и длительности курения. У курильщиков повышается концентрация в моче промежуточных продуктов метаболизма триптофана, которые являются сильными канцерогенами. Курение повышает риск развития переходного-клеточного рака верхних мочевыводящих путей в 3 раза – с 2,5 до 7%. Около 70% больных мужчин и 40% женщин – курильщики [5].

К факторам риска относится профессиональная деятельность, связанная с определенными ароматическими аминами. Уротелий весьма чувствителен к таким химическим канцерогенам, как бензидин, аминобифенил, нитробифенил и другие, которые находятся в моче. Для возникновения опухоли, кроме канцерогенов, также необходимы так называемые ко-канцерогены, или инициаторы онкогенеза. Именно они вызывают гиперплазию уротелия, что увеличивает его чувствительность к химическим канцерогенам. Важную роль в развитии переходного-клеточного рака отводят продолжительности контакта канцерогенов и клеток уротелия. У лиц, занятых в лакокрасочной, текстильной, химической, нефтяной и угольной промышленности, наблюдается эпителиотропный эффект на определенные ароматические амины, в частности, к таким химическим

веществам, как бензидин и р-нафталин. Средняя продолжительность воздействия этих веществ, необходимая для развития УРВМП, составляет примерно 7 лет, с латентным периодом до 20 лет. Риск развития УРВМП после контакта с ароматическими аминами составляет 8,3 лет [5]. Оба вещества, начиная с 60-х годов прошлого века, были запрещены в большинстве индустриальных стран.

Факторами риска возникновения уротелиальных опухолей верхних мочевых путей является длительный прием препаратов, содержащих фенацетин [5]. Развитие опухолей верхних мочевыводящих путей в результате употребления фенацетина практически перестал встречаться после того, как данный продукт был запрещен в 1970 году [5].

Употребление более семи чашек кофе в сутки ассоциируется с увеличением вероятности развития заболевания. Анальгетики также повышают риск заболеваемости уротелиальным раком. Существует независимая синергическая взаимосвязь между опухолями верхних мочевыводящих путей и папиллярным некрозом. Длительное употребление анальгетиков индуцирует нефропатию, которая ассоциирована с высокой частотой уротелиального рака, достигает 70%. В свою очередь, патогномичным признаком применения анальгетиков – капилляросклероз – обнаруживают у 15% больных опухоли лоханки и мочеточника.

Высокая эндемичная заболеваемость УРВМП описана на территории Балканских стран и на Тайване [15]. Повышение заболеваемости раком лоханки и мочеточника почти в 200 раз отмечено у лиц, страдающих нефропатией с дистрофическим интерстициальным нефритом неясной этиологии. Поскольку этот тип нефропатии чаще оказывался на территории Балкан, такая нефропатия получила название Балканской болезни [1, 3].

Предполагается, что в индукции Балканской нефропатии играет роль аристохолиевая кислота (aristolochic acid), применяемая в китайской травяной медицине, и употребление трав из Китая (Chinese herbs) [8, 9]. Несколько исследований выявило канцерогенный потенциал кислоты, содержащейся в *Aristolochia fangchi* и *Aristolochia clematitis* (растениях, произрастающих на Балканах). Эта кислота обладает мощным мутагенным действием, благодаря способности связываться с токсичными производными нитрофенола и образовывать ковалентные связи с ДНК клетки, что приводит к специфической мутации гена p53 в 139-м кодоне. Эта мутация очень редкая среди общей популяции, но является преобладающей среди пациентов с Балканской нефропатией, в которых оказывается УРВМП. На территориях, где отмечается распространение Балканского эндемического нефрита, удельный вес уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника составляет от 40% до 70% опухолей почек. В 40–60% у больных плоскоклеточным раком лоханки обнаруживаются

мочевые камни. Такие опухоли, как правило, высокодифференцированные, множественные и двусторонние [1, 3]. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин.

Ассоциация уротелиального рака верхних мочевыводящих путей с редким заболеванием периферических сосудов ног с гангренеподобными симптомами встречается только в провинции Тайвань в Китае. Причина этой патологии данной популяции пациентов остается непонятной, ее связывают с соединениями мышьяка, которые попадают в питьевую воду. В населении юго-западной части острова Тайвань УРВМП составляет 20–25% от всего уротелиального рака в регионе [15].

Различия в способности взаимодействия канцерогенов могут объяснять особенности в восприимчивости и риск развития уротелиального рака. Поскольку определенный полиморфизм генов ассоциирован с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к фактору риска [15]. На сегодняшний день описано только 1 полиморфизм, специфичный для УРВМП. Вариант аллели SULT1A1 * 2, который уменьшает активность сульфатрансферазы, увеличивает риск развития УРВМП.

Установлено, что длительное нахождение конкрементов в почечной лоханке вызывает метаплазию уротелия и приводит к увеличению риска развития плоскоклеточного рака почечной лоханки. С метаплазией уротелия, вызванной мочекаменной болезнью, связаны до 60% случаев плоскоклеточного рака верхних мочевых путей. Эпидермоидный рак ВМП ассоциирован с хроническим воспалением и инфекционными заболеваниями, вызванными камнями ВМП. Роль застоя мочи в возникновении рака верхних мочевых путей подтверждается чрезвычайно высокой (до 30%) частотой развития опухолей в дивертикулах мочеточников [12].

Нельзя не согласиться с мнением значительной части исследователей [13], которые рассматривают в качестве основных, или классических факторов риска, морфологические критерии опухоли, лежащие в основе классификации TNM: глубина инвазии новообразования и степень дифференцировки опухолевых клеток. Дополнительные прогностические факторы подразделяют на морфологические, морфометрические, иммунологические, гистохимические, иммуногистохимические, клинические, демографические факторы и другие.

Прогностическое значение степени дифференцировки опухолевых клеток настолько велико, что гистопатологическая градация была включена в классификацию Международного противоракового союза, которая включает в себя следующие категории: T – степень инвазии первичной опухоли, N – состояние регионарных и юкста-регионарных лимфатических узлов, M – наличие отдаленных метастазов, G – гистопатологическая градация и

L – инвазия лимфатических сосудов. Кроме того, в нее входит и постхирургическая патогистологическая классификация pTNM.

Диагностика УРВМП может быть как случайной, так и основанной на выявлении определенных симптомов.

Уротелиальные опухоли бедны клиническими симптомами. Частым симптомом (75–80%) при УРВМП является макро- или микрогематурия, которая нередко сопровождается болевым синдромом (от 20% до 40% пациентов), возможно развитие гидронефроза. Боль в пояснице – это результат нарушения оттока мочи из чашечно-лоханочной системы в связи с обструкцией мочевыводящих путей опухолью или сгустками крови. Пальпируемое новообразование в поясничной области описано в 10–20% наблюдений. Жалобы на дизурию предъявляют 6% пациентов [6, 7].

Системные симптомы (измененное состояние здоровья, включая анорексию, потерю веса, недомогание, тошноту, лихорадку, ночную потливость или кашель) должны служить причиной для более детального обследования с целью поиска регионарных метастазов и оценки необходимости проведения предоперационной химиотерапии.

Сопоставление патологоанатомических и клинических диагнозов показало, что рак почечной лоханки может оказаться нераспознанным и прижизненно диагностированным только у 69% больных. В большинстве случаев причинами диагностических ошибок есть объективные трудности, обусловленные асимптомным течением заболевания или полиморфизмом симптомов у больных метастатическим или рецидивирующим раком почечной лоханки и мочеточника.

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика опухолей верхних мочевых путей сложная и должна основываться на комплексной оценке лабораторных и инструментальных данных.

Одним из ведущих симптомов уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника является наличие гематурии. Цитологическое исследование мочи позволяет достаточно часто выявить опухолевые клетки. С целью повышения информативности цитологического метода предлагается промывание верхних мочевых путей. Обязательной манипуляцией является осмотр слизистой оболочки мочевого пузыря, которая позволяет исключить ее метастатическое поражение. Цистоскопия и уретроскопия позволяют детально оценить состояние слизистой оболочки и получить материал для морфологического исследования.

Ведущим методом диагностики опухолей лоханки и мочеточника является экскреторная урография, что позволяет выявить характерный дефект наполнения. Ретроградная уретеропиелография дополняет полученные данные [12].

Ультразвуковая, компьютерная, магнитно-резонансная томография позволяет выявить прорастание опухоли в паренхиму почки и окружающие ткани, провести дифференциальный диагноз с мочекаменной болезнью.

Мультidetекторная компьютерная урография (МДКТ) заняла место экскреторной урографии и считается «золотым стандартом» для обследования ВМП. Данное исследование должно выполняться при оптимальных условиях, особенно с включением экскреторной фазы. Необходимо выполнять сканирование в спиральном режиме (с шагом в 1 мм) до и после введения контрастного вещества. Уровень выявления УРВМП считается достаточным для исследований такого типа: 96% чувствительности и 99% специфичности для полиповидных опухолей размером от 5 до 10 мм. Чувствительность снижается до 89% для полиповидных опухолей <5 мм и составляет 40% для опухолей <3 мм. С помощью МДКТ можно оценить толщину стенки почечной лоханки или мочеточника при подозрении на УРВМП. Основной сложностью остается идентификация плоских повреждений, которые не определяются до тех пор, пока не разовьется массивная инфильтрация. Было показано, что выявление гидронефроза на этапе дооперационного обследования ассоциировано с распространенным патологическим процессом и худшими онкологическими результатами [12].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана тем пациентам, которым не удается выполнить МДКТ [12]. Уровень выявления УРВМП при МРТ составляет 75% после введения контрастного вещества для опухолей <2 см. Однако МРТ с контрастным усилением противопоказана некоторым пациентам с пониженной функцией почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) из-за риска развития нефрогенного системного фиброза. МРТ без контрастного усиления считается менее ценной для диагностики УРВМП по сравнению с МДКТ.

ЦИСТОСКОПИЯ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Положительный результат цитологического исследования мочи позволяет заподозрить УРВМП при условии, что цистоскопия не выявила изменений и исключена CIS мочевого пузыря и простатической уретры.

При диагностике УРВМП цитологическое исследование обладает меньшей чувствительностью, чем при РМП, даже при опухолях высокой степени дифференцировки, и, в идеале, должно выполняться *in situ* (из полости почки). Положительный результат цитологического исследования может оказать помощь в стадировании, поскольку ассоциирован с мышечной инвазией и распространением опухолевого процесса за пределы органа [4].

Выявление молекулярных нарушений при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) становится все более и более популярным для скрининга уротелиального рака, однако эти выводы пока не окончательные. Чувствительность FISH для определения УРВМП сравнима с таковой при РМП; однако преобладание рецидивов опухоли высокой степени дифференцировки у пациентов, которым проводилась минимальная инвазивная терапия УРВМП или наблюдение, может снижать полезный эффект FISH. FISH имеет ограниченные возможности при наблюдении за пациентами с УРВМП.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ УРЕТРОСКОПИЯ

Уретроскопия является лучшим методом для диагностики УРВМП. С помощью гибкого уретроскопа можно макроскопически осмотреть мочеточник и большие чашечки почки в 95% случаев, можно оценить вид опухоли, взять биопсию, определить степень злокачественности опухоли в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов. Также с помощью данного метода можно получить материал для цитологического исследования непосредственно из мочеточника и выполнить ретроградную пиелограмму. Уретроскопия особенно полезна, когда неясен диагноз, когда предполагается проведение консервативного лечения, или у пациента единственная почка. Возможность выполнения уретроскопии следует рассматривать для каждого пациента с УРВМП при дооперационном обследовании. Данные о степени злокачественности опухоли (при биопсии во время уретроскопии), ипсилатеральный гидронефроз и результат цитологического исследования мочи могут помочь принять решение в выборе радикальной нефроуретеректомии (РНУ) или эндоскопического лечения [13].

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Ягмуров О.Д. и др. Роль ангиогенеза опухоли в течение переходного-клеточного рака мочевого пузыря. Актуальные вопросы патологической анатомии. – 2010. – 2: 37–38.

Al'-Shukri S.H., Korneev I.A., Jagmurov O.D. i dr. Rol' angiogeneza opuholi v techenii perehodno-kletochного raka mochevogo puzyrja. Aktual'nye voprosy patologicheskoy anatomii. – 2010. – 2: 37–38.

2. Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э., Морозов А. А. Выявление ДНК вируса папилломы человека в поверхностной уротелиальной карциноме мочевого пузыря. *Онкоурология.* – 2008. – 1: 34–35.
Andreeva J.J., Zavalishina L.J., Morozov A.A. Vyjavlenie DNK virusa papillomy cheloveka v poverhnostnoj urotelial'noj karcinome mochevogo puzyrja. Onkourologija. – 2008. – 1: 34–35.
3. Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э., Франк Г. А. Классификация эпителиальных опухолей мочевого пузыря. *Арх. патол.*, – 2006. – 68(5): 46–53.
Andreeva J.J., Zavalishina L.J., Frank G.A. Klassifikacija jepitelial'nyh opuholej mochevogo puzyrja. Arh. patol., – 2006. – 68(5): 46–53.
4. Бабаян А. Ю., Башкатов С. В., Карякин О. Б. и др. Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря. *Онкоурология.* – 2009. – 3: 19–24.
Babajan A.J., Bashkatov S.V., Karjakin O.B i dr. Molekuljarno-geneticheskie markery kak faktory prognoza techenija poverhnostnogo raka mochevogo puzyrja. Onkourologija. – 2009. – 3: 19–24.
5. Arlt V. M. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer / V. M. Arlt, M. Stiborova, J. vom Brocke et al. // *Carcinogenesis* – 2007. – Vol.28, N11. – P. 2253–61.
6. Babuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder / M. Babuk, V. Oosterlinck, R. Sylvester et al. // *Eur Urol.* – 2008. – Vol.54, N2. – P. 303–314.
7. Colin P. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract / P. Colin, P. Koenig, A. Ouzzane et al. // *BJU Int* – 2009. – Vol.104, N10. – P. 1436–40.
8. Jeldres C. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma / C. Jeldres, M. Sun, H. Isbarn et al. // *Urology.* – 2010. – Vol.75, N2. – P. 315–20.
9. Jemal A. Cancer statistics. 2009. / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al. // *CA Cancer J Clin* – 2009. – Vol.59, N4. – P. 225–49.
10. Laing C. Chinese herbal uropathy and nephropathy / C. Laing, S. Hamour, M. Sheaff et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol.368, N9532. – P. 338.
11. Lord G. M. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy / G. M. Lord, T. Cook, V. M. Arlt et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol.358, N9292. – P. 1515–6.
12. Lughezzani G. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database / G. Lughezzani, M. Sun, P. Perrotte et al. // *Urology.* – 2010. – Vol.75, N2. – P. 21–7.
13. Margulis V. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract / V. Margulis, R. F. Youssef, P. I. Karakiewicz et al. // *J Urol.* – 2010. – Vol.184, N2. – P. 453–8.
14. Ng C. K. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? / C. K. Ng, S. F. Shariat, S. M. Lucas et al. // *Urol Oncol.* – 2011. – Vol.29, N1. – P. 27–32.
15. Remzi M. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients / M. Remzi, A. Haitel, V. Margulis et al. // *BJU Int* – 2009. – Vol.103, N3. – P. 307–11.
16. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Urological Tumours. Renal Pelvis and Ureter. 7th revised edition, Wiley–Blackwell, 2009; pp. 258–261.
17. Tan L. B. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan / L. B. Tan, K. T. Chen, H. R. Guo // *BJU Int* – 2008. – Vol.102, N1. – P. 48–54.