

УДК: [616.62-006.04-036.87-018.74:576.385.5]-091.8

ЕВГЕНИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ ТИТОВ, ИРИНА ИВАНОВНА ЯКОВЦОВА,
ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ ИВАХНО, СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА ДАНИЛЮК

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ НЕИНВАЗИВНОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В рутинной диагностике неинвазивных уротелиальных раков мочевого пузыря (НУРМП) важен поиск объективных критериев прогноза заболевания.

Цель исследования. Изучение прогностического значения экспрессии панели иммуногистохимических маркеров для определения риска рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Материалы и методы. Материал был распределен на группы: НУРМП без рецидивирования, с рецидивированием без прогрессии, с рецидивированием и прогрессией. Исследовали экспрессию p63, p53, E-кадгерина, цитокератина 20 (ЦК 20), 7 (ЦК 7), N-кадгерина, виментина, CD34+, VEGF, CD3+, CD8+, CD20+, CD68+, коллагена IV типа, Ki-67, MMP-9.

Результаты. Критериями безрецидивного течения НУРМП являются экспрессия Ki-67 менее 20 % ($p < 0,005$), слабая реакция MMP-9 ($p < 0,03$), слабая инфильтрация опухоли CD3+ лимфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ T-лимфоцитами ($p < 0,005$) и CD68+ макрофагами ($p < 0,005$). I стадия эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) опухолевых клеток ассоциируется с рецидивированием без прогрессии НУРМП ($p < 0,03$); 2 стадия ЭМТ — с рецидивированием и прогрессией заболевания ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неинвазивный уротелиальный рак мочевого пузыря, иммуногистохимия, рецидив, прогрессия, прогноз.

Уротелиальный рак мочевого пузыря (УРМП) выявляется на стадии неинвазивного роста в 75 % случаев [5]. При этом рецидив заболевания возникает в 30–85 %, а прогрессия — в 10–30 % случаев [8]. Для выбора лечебной тактики и профилактики рецидивов неинвазивного УРМП (НУРМП) необходимо учитывать прогностические факторы риска течения заболевания, среди которых прежде всего выделяют дифференцировку опухоли, мультифокальный рост, размер опухоли [2]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, позволяющее оценить биологическое поведения опухоли на молекулярно-биологическом уровне, может служить более надежным и объективным прогностическим методом в диагностике заболевания. Представляет научный и практический интерес оценка прогностического значения ИГХ маркеров, которые используются в диагностике и оценке прогноза раков различной локализации для определения риска рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Цель исследования — изучение прогностического значения экспрессии панели иммуногистохимических маркеров для определения риска рецидивирования и прогрессии НУРМП.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом послужили оперативно удаленные в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала уротелиальные раки мочевого пузыря стадии T1.

Материал был распределен на группы: НУРМП без рецидивирования — I группа (14 случаев), НУРМП с рецидивированием без прогрессии — II группа (14 случаев) и НУРМП с рецидивированием и прогрессией в виде инвазии в мышечный слой стенки — III группа (14 случаев).

Учитывалась также дифференцировка раков согласно последней классификации ВОЗ [17]. НУРМП низкой степени злокачественности (НУР НСЗ) — 24 (57,1 %) случая и НУРМП высокой степени злокачественности (НУР ВСЗ) — 18 (42,9 %) случаев. С целью исключения влияния на результаты исследования фактора дифференцировки опухоли, в каждой из групп исследования было взято равное число случаев НУРМП высокой и низкой степени злокачественности. Так из 14 случаев НУРМП I группы было 8 НУР НСЗ и 6 случаев НУР ВСЗ, во II и III группах соответственно также по 8 случаев НУР НСЗ и по 6 случаев НУР ВСЗ.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use

к р63, р53, Е-кадгерину, цитокератинам 20 (ЦК 20), 7 (ЦК 7), N-кадгерину, виментину, CD 34, VEGF, CD3, CD8, CD20, CD68, коллагену IV типа, Ki-67, MMP-9.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета «Statistica 6.0». Связь между признаками оценивалась по непараметрическому критерию хи-квадрат Пирсона и критерию Спирмана. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Маркер пролиферации Ki-67 имеет высокую корреляционную зависимость со стадией рака мочевого пузыря. Некоторые авторы считают повышенную экспрессию Ki-67 самостоятельным неблагоприятным прогностическим критерием УРМП, позволяющим определить риск развития рецидивов и прогрессии [1, 9, 23], другие отмечают только наличие связи между повышенной экспрессией маркера и высокой степенью злокачественности опухоли [24]. В нашем исследовании уровень экспрессии Ki-67 был разделен на до 20 %, 21–50 %, более 50 % опухолевых клеток. Экспрессия Ki-67 менее 20 % была в рецидивизирующих НУРМП (I группы) в 71,4 % случаев, в раках II и III групп — в 35,7 % и в 14,3 % соответственно ($p < 0,005$), что определяет уровень экспрессии Ki-67 менее 20 % как маркер слабого риска рецидивирования и прогрессии, при этом экспрессия Ki-67 21–50 % опухолевых клеток была присуща III группе ($p < 0,03$).

Маркеры р63 и р53 являются маркерами апоптоза и регуляции клеточного цикла. В процессе прогрессии опухоли р63 контролирует внутриклеточную адгезию, что обуславливает связь между его экспрессией и метастазированием УРМП. Маркер р63 является аналогом р53, регулирующего клеточный цикл через апоптоз. Имеются работы, устанавливающие связь между уровнем экспрессии р53 и степенью злокачественности, глубиной инвазии и прогнозом НУРМП [4, 12, 19]. Однако, по данным литературы, прогностическое значение маркеров р63 и р53 для пациентов с раком мочевого пузыря противоречиво [12, 13, 18].

Отрицательная экспрессия р63 наблюдалась в 28,1 % раков, слабая — в 45,2 %, умеренная — в 26,2 %. Белок р63 чаще не давал экспрессию во II и III группах, однако достоверно значимой зависимости между ИГХ реакцией и принадлежностью раков к группам исследования не выявлено.

Отрицательная экспрессия р53 наблюдалась в 38,1 % раков, слабая — в 33,3 %, умеренная — в 28,6 %. При этом для I группы было характерно отсутствие реакции ($p < 0,03$), а III группа ассоциировалась с умеренной экспрессией ($p < 0,005$), что определяет р53 как маркер прогноза рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Гиперэкспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП), которые относятся к классу эндопротеаз, наблюдается при инвазии во многих злокачественных новообразованиях [10, 15, 16]. Некоторые авторы указывают на наличие связи уровня экспрессии ММП-9 со стадией и дифференцировкой G УРМП, однако отме-

чают необходимость дальнейшего изучения его роли в прогрессии и метастазировании опухоли [7, 14, 22]. Средняя экспрессия ММП-9 составила $2,04 \pm 0,26$. При распределении уровня экспрессии ММП-9 на 1+ (< 50 % опухолевых клеток), 2+ (> 50 % опухолевых клеток различной степени интенсивности), 3+ (интенсивная экспрессия 100 % опухолевых клеток) выявлено, что для рецидивизирующих НУРМП была характерна слабая экспрессия ММП-9 ($p < 0,03$) (таблица).

Важным прогностическим критерием, который связан с увеличением риска возникновения метастазов и прогрессии злокачественных заболеваний является ангиогенез в строме опухоли. Во многих злокачественных опухолях в качестве маркера повышенного ангиогенеза используется сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который способен оказывать непосредственное стимулирующее влияние на рост опухолевых клеток [21]. Реакция VEGF в НУРМП в зависимости от их принадлежности к группам исследования была примерно одинакового уровня: средняя экспрессия VEGF в I группе составила $1,71 \pm 0,46$, во II группе — $1,64 \pm 0,49$, в III группе — $1,78 \pm 0,42$, что указывает на ограниченное значение VEGF для прогноза рецидивирования и прогрессии заболевания.

Плотность микрососудов (ПМС) определялась с учетом окраски эндотелия маркером CD34. ПМС в НУРМП составила $32,71 \pm 4,22$ и варьировала от 12,8 до 44,6. Различия между группами исследования по показателю ПМС не достоверны. В НУРМП I группы среднее значение ПМС составило $27,94 \pm 2,9$ и было несколько ниже, чем во II группе — $34,7 \pm 2,4$ ($p > 0,05$) и чем в III группе — $35,4 \pm 2,6$ ($p > 0,05$).

Цитокератины (ЦК) являются межклеточными филаментами эпителиальных клеток, что определяет их маркерами эпителиального фенотипа. По некоторым данным, экспрессия ЦК 7 и ЦК 20 в клетках УРМП зависит от дифференцировки рака и стадии T опухоли [11]. В нашем исследовании ЦК 7 демонстрировал экспрессию во всех 42 случаях (100 %), ЦК 20 — в 71,4 % (30/42) опухолей. Зависимости между принадлежностью раков к группам исследования и экспрессией ЦК 7 и ЦК 20 выявлено не было.

Виментин является промежуточным филаментом клеток мезенхимального происхождения и одним из широко используемых маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) раков различной локализации [3]. В нашем материале отмечено появление слабой очаговой экспрессии виментина опухолевых клеток в 38,1 % (16/42) случаев. Однако отсутствовала статистически значимая зависимость между экспрессией виментина и принадлежностью раков к исследуемым группам.

Основным признаком ЭМТ является замещение экспрессии Е-кадгерина, типичного для эпителия, N-кадгеринном, либо патологическое возрастание экспрессии N-кадгерина без снижения экспрессии Е-кадгерина, что по данным некоторых авторов ассоциируется с метастазированием и худшим прогнозом УРМП [6].

В представленной работе появление экспрессии N-кадгерина отмечалось в 28,5 % (12/42), и его реакция в подавляющем числе случаев была слабой. E-кадгерин обнаруживался во всех НУРМП, наибольшая интенсивность экспрессии наблюдалась в I группе. Однако зависимость между экспрессией как E-кадгерина, так и N-кадгерина и принадлежностью НУРМП к исследуемым группам отсутствовала ($p > 0,05$).

При одновременном учете ЦК 7, ЦК 20, виментина, E-кадгерина и N-кадгерина, НУРМП были разделены по стадиям ЭМТ. Так, раки без ЭМТ — 0 стадии (не экспрессирующие мезенхимальные маркеры) наблюдались в 57,1 % (24/42) случаев; раки с 1 стадией ЭМТ (экспрессия эпителиальных маркеров преобладает над экспрессией мезенхимальных, $p < 0,05$) наблюдались в 38,1 % (16/42); раки со 2 стадией (экспрессия эпителиальных маркеров незначительно преобладает над экспрессией мезенхимальных, $p > 0,05$) наблюдались в 4,7 % (2/42). Раки 3–5 стадий ЭМТ в исследованном материале отсутствовали.

Выявлено, что НУРМП II группы ассоциируются с 1 стадией ЭМТ ($p < 0,03$), а для НУРМП III группы характерна 2 стадия ЭМТ ($p < 0,05$), что позволяет считать ЭМТ первичных НУРМП критериями прогноза рецидивирования и прогрессии заболевания (таблица).

Известно, что воспалительная инфильтрация может быть вовлечена в развитие и прогрессию НУРМП, оказывать значительное влияние на его склонность к рецидивированию и прогрессии [20]. Было подсчитано абсолютное число клеток с CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ фенотипов по методу «hot spot» при увеличении микроскопа $\times 400$. Раки I группы ассоциировались со слабой инфильтрацией (от 1 до 50 клеток в поле зрения) CD3+ лимфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ T-лимфоцитами ($p < 0,005$) и CD68+ макрофагами ($p < 0,005$). Для раков III группы характерна выраженная инфильтрация (более 100 клеток) CD3+ лимфоцитами ($p < 0,01$) и CD8+ клетками ($p < 0,03$) (см. таблицу)

Таблица

Распределение экспрессии ИГХ маркеров, имеющих прогностическое значение, в зависимости от их принадлежности к группам исследования

Маркер, экспрессия		Группы	I группа, n = 14	II группа, n = 14	III группа, n = 14	Достоверность, критерий χ^2
Ki-67	0		0	0	0	$\chi^2 = 10,31$, $p < 0,03$
	1+		10 (71,4 %)	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	
	2+		4 (28,6 %)	8 (57,1 %)	10 (71,4 %)	
	3+		0	1 (7,2 %)	2 (14,3 %)	
p53	Отрицательный		9 (64,3 %)	5 (35,8 %)	2 (14,2 %)	$\chi^2 = 12,5$, $p < 0,01$
	слабый		3 (21,5 %)	7 (50,0 %)	4 (28,6 %)	
	умеренный		2 (14,2 %)	2 (14,2 %)	8 (57,2 %)	
MMP-9	0		0	0	0	$\chi^2 = 7,5$, $p < 0,03$
	1+		8 (57,1 %)	4 (28,6 %)	2 (14,3 %)	
	2+		4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	
	3+		2 (14,3 %)	6 (42,8 %)	8 (57,1 %)	
ЭМТ	стадия 0		10 (71,4 %)	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)	$\chi^2 = 9,6$, $p < 0,05$
	стадия 1		4 (28,6 %)	9 (64,3 %)	3 (21,4 %)	
	стадия 2		0	0	2 (14,3 %)	
CD3+	1+		6 (42,9 %)	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)	$\chi^2 = 9,8$, $p < 0,05$
	2+		6 (42,9 %)	7 (50 %)	4 (28,4 %)	
	3+		2 (14,2 %)	4 (28,6 %)	9 (64,5 %)	
CD8+	1+		8 (57,2 %)	2 (14,2 %)	2 (14,2 %)	$\chi^2 = 10,7$, $p < 0,05$
	2+		4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	3 (21,4 %)	
	3+		2 (14,2 %)	8 (57,2 %)	9 (64,5 %)	
CD68+	1+		10 (71,4 %)	3 (21,4 %)	4 (28,6 %)	$\chi^2 = 8,4$, $p < 0,03$
	2+		4 (28,6 %)	11 (78,6 %)	10 (71,4 %)	
	3+		0	0	0	

Таким образом, из широкой панели (16) биомаркеров опухолевых клеток НУРМП, его стромы и микроокружения выявлены те, что участвуют в формировании агрессивного клинического поведения рака и могут быть использованы как критерии рецидива и рецидива с прогрессией заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Из 16 исследованных иммуногистохимических маркеров, прогностическими критериями безрецидивного течения НУРМП являются индекс метки Ki-67 менее 20 % ($p < 0,005$), отсутствие экспрессии p53, слабая реакция MMP-9 ($p < 0,03$), слабая инфильтрация опухоли CD3+ лимфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ Т-лимфоцитами ($p < 0,005$) и CD68+ макрофагами ($p < 0,005$).

2. 1 стадия ЭМТ опухолевых клеток ассоциируется с рецидивированием без прогрессии НУРМП ($p < 0,03$); 2 стадия ЭМТ — с рецидивированием и прогрессией заболевания ($p < 0,05$).

3. Рецидивирование с прогрессией НУРМП ассоциируется с индексом метки Ki-67 21–50 % ($p < 0,03$), умеренной экспрессией p53 ($p < 0,005$), выраженной инфильтрацией CD3+ ($p < 0,01$) и CD8+ лимфоцитами ($p < 0,03$).

4. Учеты экспрессии коллагена IV типа, виментина, Е-кадгерина, N-кадгерина, цитокертина 20, цитокератина 7, VEGF, CD34+, CD20+ в отдельности не могут служить критериями прогноза рецидивирования и прогрессии заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ki-67 as a Prognostic Marker in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis* / C. Ahn, C. W. Jeong, C. Kwak et al. // *Clinical Genitourinary Cancer*. — 2018. — Vol. 16, N 4. — P. 1–9.
2. *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016* / M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger et al. // *Eur Urol*. — 2017. — Vol. 71, N 3. — P. 447–461.
3. *Battaglia R. A. Vimentin on the move: new developments in cell migration* / R. A. Battaglia, S. Delic, H. Herrmann, N. T. Snider // *F1000Research*. — 2018. — N 7. — P. 1796.
4. *Assessment of p53 mutations, expression and prognosis in bladder cancer patients from Jordan: Identification of novel deletion mutations in the DNA-binding domain* / K. Bodoora, A. Al-Ghabkarib, I. Matalakac et al. // *Meta Gene*. — 2017. — Vol. 12. — P. 33–42.
5. *Bostwick D. G. Urologic Surgical Pathology, 3th edition* / D. G. Bostwick, L. Cheng. — Philadelphia : USA : ELSEVIER Sanders, 2014. — 1273 p.
6. *Bryan R. T. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena* / R. T. Bryan // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. — 2015. — Vol. 370. — P. 1661.
7. *Prognostic role of matrix metalloproteinases in bladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis* / M. Chenkui, L. Chao, Z. Jundong et al. // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, N 19. — P. 32309–32321.
8. *Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer* / W. Choi, B. Czerniak, A. Ochoa et al. // *Nat. Rev. Urol*. — 2014. — Vol. 11, N 7. — P. 400–410. doi: 10.1038/nrurol.2014.129.
9. *Enache M. Ki67 and Bcl-2 immunoeexpression in primitive urothelial bladder carcinoma* / M. Enache, C. Simionescu, L. C. Lascu // *Rom J Morphol Embryol*. — 2012. — Vol. 53, N 3. — P. 521–525.
10. *Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in prostate cancer* / S. Ecaff, J. M. Fernandez, A. Gonzales et al. // *British Journal of Cancer* — 2010. — N 102. — P. 922–929.
11. *Expression of cytokeratin 7, 20, 14 in urothelial carcinoma and squamous cell carcinoma of the Egyptian urinary bladder cancer* / O. Hammam, M. Wishahiz, H. Khalil et al. // *J Egypt Soc Parasitol*. — 2014. — Vol. 44, N 3. — P. 733–740.
12. *Research progress on bladder cancer molecular genetics* / Z. Kang, Y. Li, Y. Yu et al. // *J Cancer Res Ther*. — 2014. — N 10. — P. 89–94. doi: 10.4103/0973-1482.145792.
13. *Koyuncuer A. Immunohistochemical expression of p63, p53 in urinary bladder carcinoma* / A. Koyuncuer // *Indian J Pathol Microbiol*. — 2013. — Vol. 56, N 1. — P. 10–15. doi: 10.4103/0377-4929.116141.
14. *Membrane type 1 matrix metalloproteinase detection in tumors, using the iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent* / V. S. Magali, O. Ruth, F. Francis et al. // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* — 2010. — Vol. 25, N 5. — P. 511–520. doi: 10.1089/cbr.2010.0789.
15. *Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis* / F. Mannello, F. Luchetti, E. Falcieri et al. // *Apoptosis* — 2005. — N 10. — P. 19–24.
16. *Mannello F. Matrix metalloproteinase inhibitors as targets of anticancer therapeutics* / F. Mannello, G. Tonti, S. Papa // *Curr. Cancer Drug Targets* — 2005. — N 5. — P. 285–298.
17. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* / H. Moch, P. A. Humphrey, T. M. Ulbright et al. // *European Urology* — 2016. — Vol. 70, N 1. — P. 106 — 119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
18. *The expression of p63 in bladder cancer vs. chronic bilharzial bladder* / K. Mursi, A. Agag, O. Hammam et al. // *Arab J Urol* — 2013. — Vol. 11, N 1. — P. 106–112.
19. *Prognostic Value of p53 Expression Intensity in Urothelial Cancers* / S. Qamar, Q. A. Inam, S. Ashraf et al. // *J Coll Physicians Surg Pak*. — 2017. — Vol. 27, N 4. — P. 232–236. doi: 2596.
20. *Inflammatory microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer* / X. Sui, L. Lei, L. Chen et al. // *Oncotarget* — 2017. — Vol. 8, N 54. — P. 93279–93294.
21. *Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy* / Z. Wang, C. Dabrosin, X. Yin et al. // *Seminars in Cancer Biology*. — 2015. — Vol. 35. — P. 224–243. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.01.001.

22. *Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 is associated with bladder cancer pathogenesis* / G. J. Wu, J. S. Bao, F. C. Zeng et al. // *J Cancer Res Ther.* — 2018. — N 14. — P. S54–S59. doi: 10.4103/0973-1482.163761.

23. *Low-level Ki-67 expression as an independent predictor of bladder tumour recurrence in patients with primary upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy* / P. Wu, S. Liu, W. Zhang // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 45, N 12. — P. 1175–1181.

24. *The Relationship of p16, Ki-67, Bcl-2, P53 and CK20 Immune Expressions with Recurrence in Superficial Bladder Tumors* / Ö. Yalçın, Y. Sağlıcan, S. Özdemir et al. // *World Journal of Pathology.* — 2015. — N 8. — P. 44–51.

Статья поступила в редакцию 30.09.2019.

Є. В. ТИТОВ, І. І. ЯКОВЦОВА, І. В. ІВАХНО, С. В. ДАНИЛЮК

Харківська медична академія післядипломної освіти

ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ РЕЦИДИВУВАННЯ ТА ПРОГРЕСІЇ НЕІНВАЗИВНОГО УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

У рутинній діагностиці неінвазивних уротеліальних раків сечового міхура (НУРСМ) важливий пошук об'єктивних критеріїв прогнозу захворювання.

Мета дослідження. Вивчення прогностичного значення експресії панелі імуногістохімічних маркерів для визначення ризику рецидивування та прогресії НУРСМ.

Матеріали та методи. Матеріал був розподілений на групи: НУРСМ без рецидивування, з рецидивуванням без прогресії, з рецидивуванням і прогресією. Досліджували експресію p63, p53, E-кадгерину, цитокератину 20 (ЦК 20), 7 (7 ЦК), N-кадгерину, віментину, CD34+, VEGF, CD3+, CD8+, CD20+, CD68+, колагену IV типу, Ki-67, MMP-9.

Результати. Критеріями безрецидивного перебігу НУРСМ є експресія Ki-67 менше 20 % ($p < 0,005$), слабка реакція MMP-9 ($p < 0,03$), слабка інфільтрація пухлини CD3+ лімфоцитами ($p < 0,05$), CD8+ Т-лімфоцитами ($p < 0,005$) і CD68+ макрофагами ($p < 0,005$). 1 стадія епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) пухлинних клітин асоціюється з рецидивуванням без прогресії НУРСМ ($p < 0,03$); 2 стадія EMT — з рецидивуванням і прогресією захворювання ($p < 0,05$).

Ключові слова: неінвазивний уротеліальний рак сечового міхура, імуногістохімія, рецидив, прогресія, прогноз.

E. TITOV, I. YAKOVTSOVA, I. IVAKHNO, S. DANILYUK

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

PROGNOSTIC MARKERS OF RECURRENCE AND PROGRESSION OF NON-INVASIVE UROTELIAL BLADDER CANCER

In the routine diagnosis of non-invasive urothelial cancers of the bladder (NIUCB) it's important for search the objective prognostic criteria of the disease. The aim of the investigation was to study the prognostic value of immunohistochemical markers to determine risk of recurrence and progression of the disease.

Material and methods. The material was divided into 3 groups: NIUCB without recurrence, with recurrence without progression, with recurrence and progression. We studied the expression of p63, p53, E-cadherin, and cytokeratin 20 (ck 20), 7 (CC 7), N-cadherin, vimentin, CD34+, VEGF, CD3+, CD8+, CD20+, CD68+, collagen type IV, Ki-67, MMP-9.

Results. Criteria of recurrence-free NIUCB are the expression of Ki-67 less than 20 % ($p < 0.005$), weak reaction of MMP-9 ($p < 0,03$), a weak tumor infiltration of CD3+ lymphocytes ($p < 0.05$), CD8+ T-lymphocytes ($p < 0.005$) and CD68+ macrophages ($p < 0.005$). Stage 1 epithelial-mesenchymal transformation (EMT) in tumor cells is associated with recurrence without progression of NIUCB ($p < 0,03$); stage 2 EMT — with the recurrence and progression of the disease ($p < 0.05$).

Keywords: non-invasive urothelial bladder cancer, immunohistochemistry, recurrence, progression, prognosis.

Контактная информация:

Титов Евгений Вячеславович
аспирант кафедры патологической анатомии ХМАПО
тел.: +38 (066) 01-02-477