

შარდის ბუშტის არაინვაზიური პაპილური კარცინომების პროლიფერაციულ- აპოპტოზური და ჰორმონული სტატუსის ცვლილებების შედარებითი ანალიზი ინვაზიური კარცინომის მოლეკულურ ქვეტიპებთან

დ. ქაჯაია დ. ქოჩიაშვილი შ. კეპულაძე გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

ინვაზიური უროთელური კარცინომა არის შარდის ბუშტის ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნე, რომელიც მოიცავს შარდის ბუშტის ყველა პირველადი კარცინომის 90%-ს. საქართველოს სტატისტიკის მიხედვით, NCDC-ს მონაცემებით, კაცებს შორის შარდის ბუშტის სიმსივნე გავრცელებით მესამე ადგილს იკავებს. არაინვაზიური უროთელური კარცინომის მიზეზით, შარდის ბუშტზე ქირურგიული ჩარევის შემდგომ 5 წლიან პერიოდში რეციდივი განუვითარდა ნაოპერაციებთა 70%-ს, მათ შორის შორსწასულ, მეტასტაზირებულ შემთხვევათა წილი 10-20%-ია.

შესაბამისად ერთი და იმავე დიფერენცირების ხარისხის და სტადიურობის მიუხედავად, უროთელური კარცინომის განმეორებითობა და პროგრესირების შემთხვევები ვარირებს სხვადასხვა პაციენტში. ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2021 წლების საარქივო მასალა. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ უროთელური ინვაზიური კარცინომების მოლეკულური ქვეტიპები სხვადასხვა ინტენსივობით აექსპრესირებენ Ck20 და Ck5-ს. უფრო მეტიც არსებობს შერეული, ჰიბრიდული ფორმები ორივე მარკერის თანაარსებობით, რაც მიუთითებს ინვაზიური კარცინომების სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულ ბუნებაზე, რაზეც სავარაუდოდ არის დამოკიდებული ერთი და იგივე ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნეების სხვადასხვა კლინიკური მიმდინარეობა და პროგნოზი. დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომების ფენოტიპური მახასიათებლები პრინციპულად განსხვავდება ინვაზიური უროთელური კარცინომის მახასიათებლებისაგან, რაც საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ისინი

განსხვავებული სიმსივნეებია და ინვაზიურ კარცინომად ტრანსფორმირებისათვის საჭიროებენ გენომის დამატებითი ცვლილებებს.

მათ შორის არსებული ფენოტიპური განსხვავებები სავარაუდოდ განსაზღვრას რეციდივისა და ინვაზიურად ტრანსფორმაციის რისკს. Ck20, Ck5, აპოპტოზური და პროლიფერაციული მახასიათებლები ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესიასთან ერთად შესაძლებელია გამოყენებული იქნას დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომების რეციდივისა და ინვაზიურ კარცინომად ტრანსფორმაციის რისკის შესაფასებლად.

საკვანძო სიტყვები: უროთელური კარცინომა; მოლეკულური ქვეტიპები; არაინვაზიური-პაპილური უროთელური კარცინომა; პროლიფერაციული ინდექსი; აპოპტოზური ინდექსი;

მიმოხილვა

ინვაზიური უროთელური კარცინომა არის შარდის ბუშტის ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნე, რომელიც მოიცავს შარდის ბუშტის ყველა პირველადი კარცინომის 90%-ს. საქართველოს სტატისტიკის მიხედვით, NCDC-ს მონაცემებით, კაცებს შორის შარდის ბუშტის სიმსივნე გავრცელებით მესამე ადგილს იკავებს. ის უფრო ხშირია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში. ეს პათოლოგია იკავებს მე-9 ადგილს მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ სიმსივნეთა შორის. აშშ-ში 2019 წელს დაფიქსირდა შარდის ბუშტის კიბოს 80,470 ახალი შემთხვევა და გარდაცვალების 17,670 ახალი შემთხვევა, გავრცელების მიხედვით კი მეხუთე, ხოლო სიკვდილიანობის მიხედვით მერვე ადგილზეა. [1] საქართველოს სტატისტიკას, NCDC-ს მონაცემებით, კაცებს შორის შარდის ბუშტის სიმსივნე გავრცელებით მესამე ადგილს იკავებს.

არაინვაზიური უროთელური კარცინომის მიზეზით, შარდის ბუშტზე ქირურგიული ჩარევის შემდგომ 5 წლიან პერიოდში რეციდივი განუვითარდა ნაოპერაციებთა 70%-ს, მათ შორის შორსწასულ, მეტასტაზირებულ შემთხვევათა წილი 10-20%-ია [2].

შესაბამისად ერთი და იმავე დიფერენცირების ხარისხის და სტადიურობის მიუხედავად, უროთელური კარცინომის განმეორებითობა და პროგრესირების შემთხვევები ვარირებს სხვადასხვა პაციენტში.

არსებობს სიმსივნეთა მადიფერენცირებელი სხვადასხვა კრიტერიუმი, რომელთა შორის მოიაზრება განსხვავებები: ქსოვილოვან, უჯრედულ და მოლეკულურ დონეზე. ხშირ შემთხვევაში უროთელური კარცინომის მორფოლოგიური განსხვავება განისაზღვრება მოლეკულურ დონეზე [1]– [3].

პაპილურ უროთელურ სიმსივნეებში ერთიანდება განსხვავებული ქსოვილოვანი შენების ჯგუფები, რომელთა შორის განასხვავებენ სამ ძირითად ტიპს: პაპილური უროთელური ნეოპლაზიები დაბალი ავთვისებიანობის პოტენციალით (PUNLMP; papillary urothelial neoplasm with low malignancy potential), დაბალი ხარისხის მქონე პაპილური უროთელური

კარცინომა (LGPU; low grade papillary urothelial carcinoma) და მაღალი ხარისხის მქონე პაპილური უროთელური კარცინომა (HGPU; high grade papillary urothelial carcinoma). ჩამოთვლილთაგან პირველი ხასიათდება სიმსივნის რეციდივის განვითარების დაბალი შესაძლებლობით, თუმცა სიმსივნის ჰეტეროგენურობის გამო შეუძლებელია პაპილური უროთელური კარცინომის განმეორებით განვითარების გამორიცხვა და ქცევის პროგნოზი [4]–[6].

გარკვეული კვლევების შედეგად დაგროვილმა ინფორმაციამ ცხადყო, რომ Ki67 ბირთვული ანტიგენის მაღალი პროლიფერაციის ინდექსი და საშუალო ბირთვული არე (გაზომილი ციფრული ანალიზატორით), წარმოადგენს ორ დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს პაპილური უროთელური კარცინომის მქონე პაციენტებში [7]– [9].

ზოგიერთი კვლევით ნაჩვენებია პათოლოგიური მიტოზების არსებობის დიაგნოსტიკური ღირებულება ჰემატოქსილინ და ეოზინით (H&E) შეღებილ პრეპარატებში. დადგინდა, რომ პაპილური უროთელური კარცინომის რეციდივები ხასიათდებოდა ხუთზე მეტი პათოლოგიური მიტოზის ფიგურების არსებობით [10], [11], ასევე დამატებით ჩატარებული კვლევებით დადგინდა სხვადასხვა ციტოკერატინების ექსპრესიის მნიშვნელობა შარდის ბუშტის არაინვაზიური კარცინომის განმეორებითი შემთხვევის განვითარებაში [12], [13]. მაგალითად, ციტოკერატინ 5/6-ის დაკარგვა წარმოადგენს დამოუკიდებელ ფაქტორს დაავადების რეციდივის განვითარებაში, გარკვეულ კვლევებში აღიწერა ციტოკერატინ 20-ისა და ციტოკერატინ 7-ის განსხვავებული ექსპრესია, რომლებიც თანხვედრაში იყვნენ მეტასტაზირებული ლიმფური კვანძების ექსპრესიის თანმიმდევრობასთან [10].

შარდის ბუშტის სიმსივნე იწვევს ცვლილებებს ჰომეოსტაზურ გზებში ძირითადი კომპლექსური მოლეკულური მექანიზმების დარღვევით. შესწავლილია, რომ შარდის ბუშტის უროთელური კარცინომის ინვაზიური და არაინვაზიური ფორმები იწვევენ განსხვავებულ მოლეკულურ დაზიანებებს. სიმსივნის გამოსავალზე შეგვიძლია ვიმსჯელოთ ამ დარღვევების უჯრედულ პროცესებზე მოხდენილი ეფექტის მიხედვით. აქედან გამომდინარე, დაზიანებათა გამოვლენა ემსახურება შედეგის პროგნოზირებას და გარდა ამისა, შესაძლოა გამოყენებული იქნას, როგორც ახალი თერაპიული სამიზნეების შესაქმნელად.

მიუხედავად იმისა, რომ ტრანსურეტრული რეზექციით შესაძლებელია Ta და T1 სიმსივნეების სრული ერადიკაცია, ისინი განიცდიან რეციდივს და შესაძლოა, შარდის ბუშტის კუნთში ინვაზიურ სიმსივნედ პროგრესირდნენ. ტრანსურეტრული რეზექციიდან 5 წლის შემდეგ პროგრესირების რისკი დაახლოებით 45%-ია [14], [15].

შარდის ბუშტის სიმსივნე აღიარებულია, როგორც დაავადება, რომლის მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრა შეუძლებელია მხოლოდ სიმსივნის სტადიის საფუძველზე; თერაპიული მეთოდები შერჩეულ უნდა იქნეს ცალკეულ შემთხვევაში მოლეკულური ცვლილებების მიხედვით. დახვეწილი გენომური, პროტეომული, გამოთვლითი და სტატისტიკური ინსტრუმენტების ხელმისაწვდომობამ გაზარდა ცოდნა იმ მოლეკულურ მოვლენებზე, რომლებიც იწვევენ უროთელური სიმსივნის წარმოქმნასა და პროგრესირებას.

მომავალში შარდის ბუშტის უროთელური კარცინომის მართვისთვის შესაძლოა გამოყენებული იქნას მარკერების პანელი, რომელიც უზრუნველყოფს გამოსავლისა და თერაპიული პასუხის პროგნოზირებას ცალკეულ პაციენტებში. ეს მოითხოვს ერთობლივ ძალისხმევას, რომელიც ფოკუსირებულია აღმოჩენაზე, საფუძვლიან ვალიდაციასა და კლინიკურ სტანდარტიზაციაზე.

უროთელური კარცინომისთვის ნაჩვენებია სხვადასხვა იმუნოჰისტოქიმიური მარკერის როგორც სადიაგნოსტიკო ასევე შესაძლო პროგნოზული როლი.

ანდროგენი არის სტეროიდებზე დაფუძნებული სასქესო ჰორმონი და ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვადასხვა ორგანოებში, როგორცაა შარდის ბუშტი, პროსტატის ჯირკვალი, კუნთები და ტვინი. ანდროგენი არის ერთ-ერთი მარკერი, რომლის ექსპრესია შეიძლება აღინიშნებოდეს ნორმალურ უროთელიუმის ლორწოვან გარსში, ისევე როგორც შარდის ბუშტის უროთელურ კარცინომაში.

არსებობს გარკვეული რაოდენობის კვლევები, რომელიც მიზნად ისახავდა ანდროგენული რეცეპტორის (AR) სტატუსის როლის განხაზღვრას, როგორც შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომების პროგნოზირებადი მარკერი. [16], [17]

ანდროგენული ჰორმონის შებოჭვა ააქტიურებს AR-ს, რაც იწვევს შარდის ბუშტის კიბოს პროგრესირებას. ანდროგენის ჰორმონის დაქვეითებას ანტი-ანდროგენების გამოყენებით აქვს დამცავი ეფექტი უროთელურ კარცინომაში. პროსტატის კარცინომის დიაგნოზირებულ პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევაში, ანდროგენის შემზღუდავი თერაპია ჩატარდა ანდროგენის რეცეპტორების ბლოკატორებით, რაც იწვევს ანდროგენის ჰორმონის დონის დაქვეითებას. გრძელვადიანი დაკვირვებით, დაფიქსირდა, რომ ანდროგენის ნაკლებობა ამცირებს შარდის ბუშტის კიბოს სიხშირეს.

დადგინდა, რომ ანდროგენის ჰორმონი და მისი რეცეპტორი მტკიცედ არის დაკავშირებული შარდის ბუშტის კიბოს პროგრესირებასთან და სიმსივნესთან. დიდ მრავალეროვნულ კოჰორტულ კვლევაში არ იქნა ნაპოვნი კავშირი AR-ის დაკარგვასა და კლინიკურ შედეგებს შორის. მკვლევარებმა ჩაატარეს კვლევა ორ სხვადასხვა ქალაქის საავადმყოფოში და ორივე ცენტრში არ აღინიშნა AR-ის კავშირი პაციენტების სიმსივნის ხარისხთან, ტიპთან, სტადიასთან და სქესთან დაკავშირებით. AR ექსპრესიის დაკარგვა დაფიქსირდა მაღალი ხარისხის უროთელიუმის კიბოს და ინვაზიურ სიმსივნეებში, მაშინ როდესაც არ აღინიშნა კავშირი AR გამოხატულებასა და სიმსივნის რეციდივას შორის.

შარდის ბუშტის კარცინომა მიეკუთვნება სიმსივნეთა იმ ჯგუფს, რომლებსაც აქვთ რეციდივის მაღალი მაჩვენებელი; ამიტომ, რეგულარული მეთვალყურეობა შარდის ციტოლოგიით და ცისტოსკოპიით მკურნალობის პროტოკოლის არსებითი ნაწილია. აუცილებელია მარკერების შემუშავება, რომლებიც შეიძლება იყოს პროგნოზული ინდიკატორები შარდის ბუშტის სიმსივნეებში. AR სტატუსი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ენდოკრინული თერაპიის ჩასატარებლად შერჩეულ პაციენტებში.

მასალა და მეთოდები

განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2021 წლების საარქივო მასალა.

საერთო ჯამში, კვლევა მოიცავდა ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) 40 შემთხვევას, რომელიც გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად. პირველი ჯგუფი - 20 შემთხვევა, დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა და მეორე ჯგუფი - 20 შემთხვევა - მაღალი ხარისხის არაინვაზიური უროთელური პაპილური კარცინომისა და ინვაზიური პაპილური კარცინომის თანაარსებობა. ინვაზიური კარცინომის მოლეკულურ ქვეტიპებად დაყოფა განხორციელდა Cytokeratin 20-ისა (კლონი) და Cytokeratin 5-ის (კლონი) შესწავლით. პროლიფერაციული ინდექსის განსაზღვრათვის გამოყენებულ იქნა Ki67 (კლონი), Cyclin D1, აპოპტოზის მარკერი BCL2, ანდროგენული რეცეპტორები, ვიზუალიზაციის სისტემა Novolink™ Max Polymer Detection System. კვლევა მხარდაჭერილია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ.

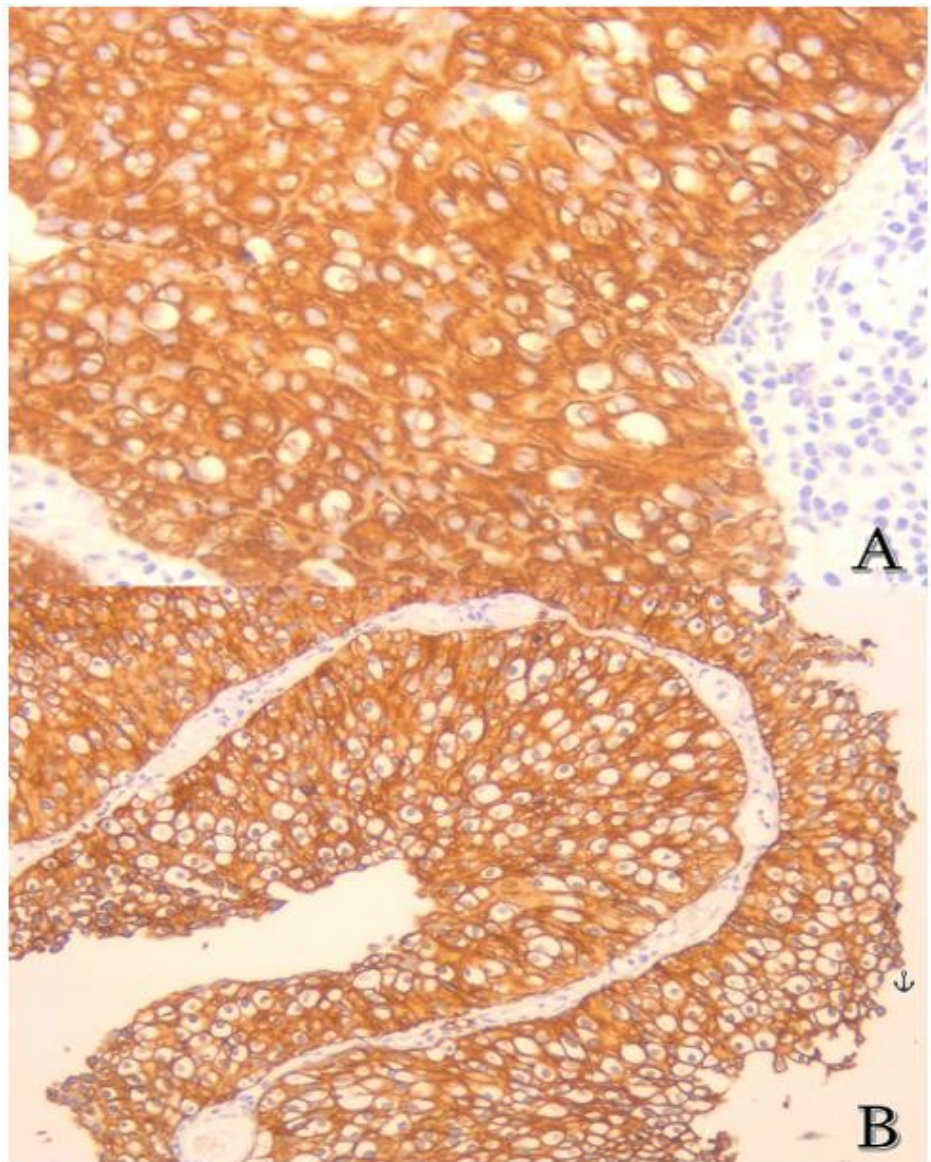
H&E და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (თ.მ; გ.ბ). რაოდენობრივი მონაცემები დამუშავდა შესაბამისი სტატისტიკური მეთოდების გამოყენებით: კორელაცია განისაზღვრა Spearman rank test-ის მიხედვით ხოლო შედარებითი ანალიზისთვის ჯგუფებს შორის გამოყენებული იქნა Mann-Whitney და Kruskal-Wallis ტესტი. მგრძნობელობა და სპეციფიურობა შეფასდა 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალით. P რიცხვი <0.05 განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ყველა სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა SPSS statistical software V20.0-ის საშუალებით.

შედეგები - მარკერების მიხედვით

პირველ ჯგუფში (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) Ck20 პოზიტიური აღმოჩნდა ლუმინალური ქვეტიპის 11 შემთხვევაში (55%), პოზიტიურობა გადანაწილებული იქნა შემდეგნაირად: დაბალი ხარისხის ექსპრესია 4 შემთხვევაში (36%), ზომიერი ექსპრესია 5 შემთხვევაში (45%), მაღალი ექსპრესია 2 შემთხვევაში (19%), ბაზალურ ქვეტიპში Ck20 მარკერის პოზიტიურობა გადანაწილებული იქნა შემდეგნაირად: დაბალი ხარისხის ექსპრესია 2 შემთხვევაში (40%), ზომიერი ექსპრესია 2 შემთხვევაში (40%), მაღალი ექსპრესია 1 შემთხვევაში (20%), შერეულ ქვეტიპში ექსპრესია გამოვლინდა 4 შემთხვევაში (100%), რომელთაგან დაბალი ხარისხის ექსპრესიით გამოვლინდა 3 შემთხვევა (75%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 1 შემთხვევა (25%). პირველი ჯგუფის (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური

კარცინომის თანაარსებობა) უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში გამოვლინდა Ck 20-ის ექსპრესია 4 შემთხვევაში (38%), მათ შორის დაბალი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევა (19%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევა (19%), ნეგატიური - 7 შემთხვევა (62%), მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომის დროს კი Ck 20 პოზიტიური აღმოჩნდა ერთ შემთხვევაში (20%). უროთელური კარცინომის შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომის შემთხვევაში Ck20 მარკერის პოზიტიურობა გამოვლინდა ზომიერი ხარისხით 1 შემთხვევაში (25%), ხოლო ნეგატიური აღმოჩნდა 3 შემთხვევა (75%). მეორე ჯგუფში (მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური

კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალური მოლეკულური ქვეტიპისთვის Ck 20 პოზიტიური აღმოჩნდა 4 შემთხვევაში ზომიერი ხარისხის ინვაზიით (57%), ნეგატიური აღმოჩნდა 3 შემთხვევა. ბაზალური ქვეტიპისთვის Ck20 პოზიტიური აღმოჩნდა 2 შემთხვევაში ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით (25%), ნეგატიური აღმოჩნდა 6 შემთხვევა (75%). შერეული მოლეკულური ქვეტიპისთვის Ck20 პოზიტიური აღმოჩნდა 3 შემთხვევაში (60%) ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით, ხოლო

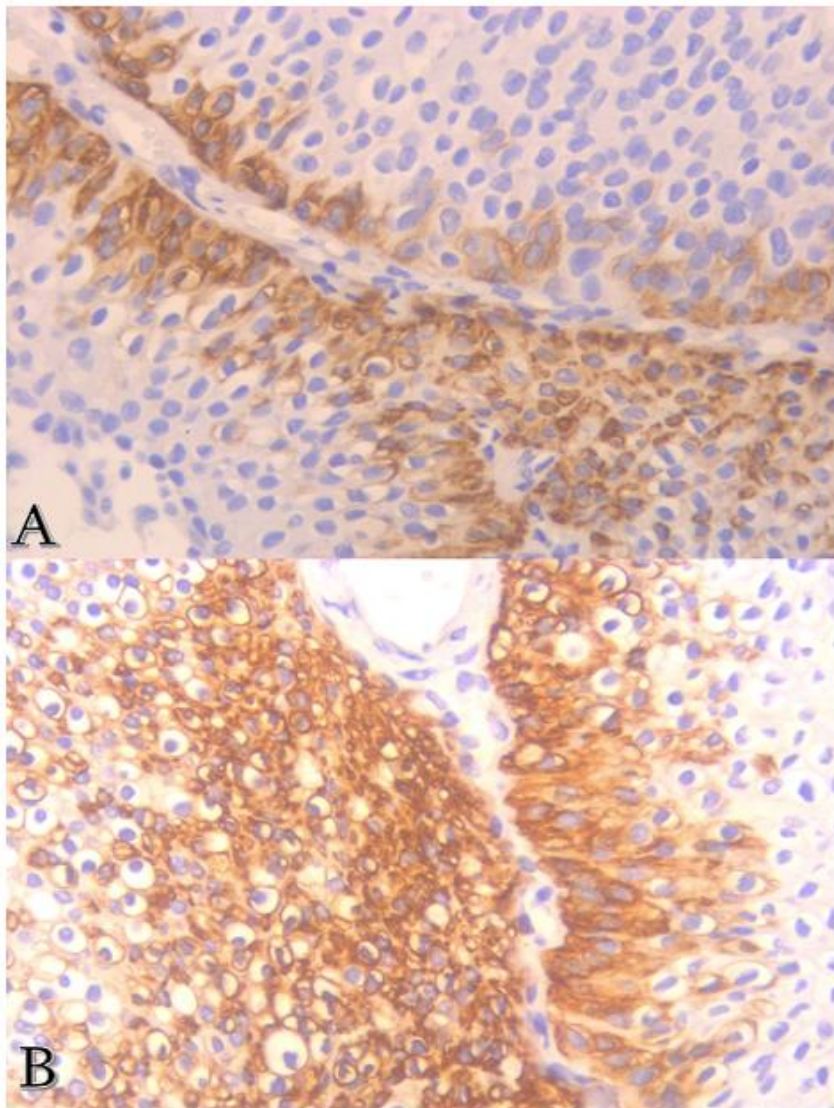


სურათი N1: A. CK20 მარკერის ექსპრესია მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში 200X; B. CK20 მარკერის ექსპრესია დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში 200X;

ნეგატიური კი 2 შემთხვევა (40%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში Ck20 პოზიტიური აღმოჩნდა 7 შემთხვევაში (20%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესიით 3 შემთხვევა (4%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 4 შემთხვევა (57%). ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში Ck20 ნეგატიური აღმოჩნდა ყველა შემთხვევაში (8 შემთხვევა, 100%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში Ck20 პოზიტიური აღმოჩნდა 5 შემთხვევაში (100%), აქედან ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 3 შემთხვევა (60%), ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევა (40%) (იხილეთ სურათი N1).

პირველ ჯგუფში (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) Ck 5 პოზიტიური აღმოჩნდა ბაზალური ქვეტიპის 5 შემთხვევაში (25%), ხოლო ინვაზიური კარცინომის შერეული ქვეტიპი Ck 20-ისა და Ck 5-ის ერთდროული ექსპრესიით გამოვლინდა 4 შემთხვევაში (20%), საიდანაც დაბალი ხარისხის ექსპრესიით 3 შემთხვევა (75%), ერთი შემთხვევა კი გამოვლინდა მაღალი ხარისხის ექსპრესიით (25%). პირველი ჯგუფის (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) უროთელური კარცინომის ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში Ck5 პოზიტიური აღმოჩნდა 2 შემთხვევაში (40%), შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომის შემთხვევაში კი Ck 5 მარკერის პოზიტიურობა დაბალი ექსპრესიით გამოვლინდა ერთ შემთხვევაში (25%), ზომიერი პოზიტიურობა ასევე ერთ შემთხვევაში (25%). მეორე ჯგუფში (მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალური მოლეკულური ქვეტიპისთვის Ck 5 პოზიტიური აღმოჩნდა 2 შემთხვევაში (29%) ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით, ნეგატიური კი 5 შემთხვევაში (71%). ბაზალური მოლეკულური ქვეტიპისთვის Ck 5 პოზიტიური აღმოჩნდა 5 შემთხვევაში (62%) ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით, ნეგატიური - 3 შემთხვევა (38%). შერეული მოლეკულური ქვეტიპისთვის Ck 5 პოზიტიური აღმოჩნდა 3 შემთხვევაში (60%) ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით, ნეგატიური კი 2 შემთხვევაში (40%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომის შემთხვევაში Ck5 ნეგატიური აღმოჩნდა ყველა შემთხვევაში (100%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში Ck5 პოზიტიური აღმოჩნდა 8 შემთხვევაში (100%), მათგან ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 4 შემთხვევა (50%), მაღალი ხარისხის ექსპრესიით ასევე 4 შემთხვევა (50%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული მაღალი ხარისხის არაინვაზიური

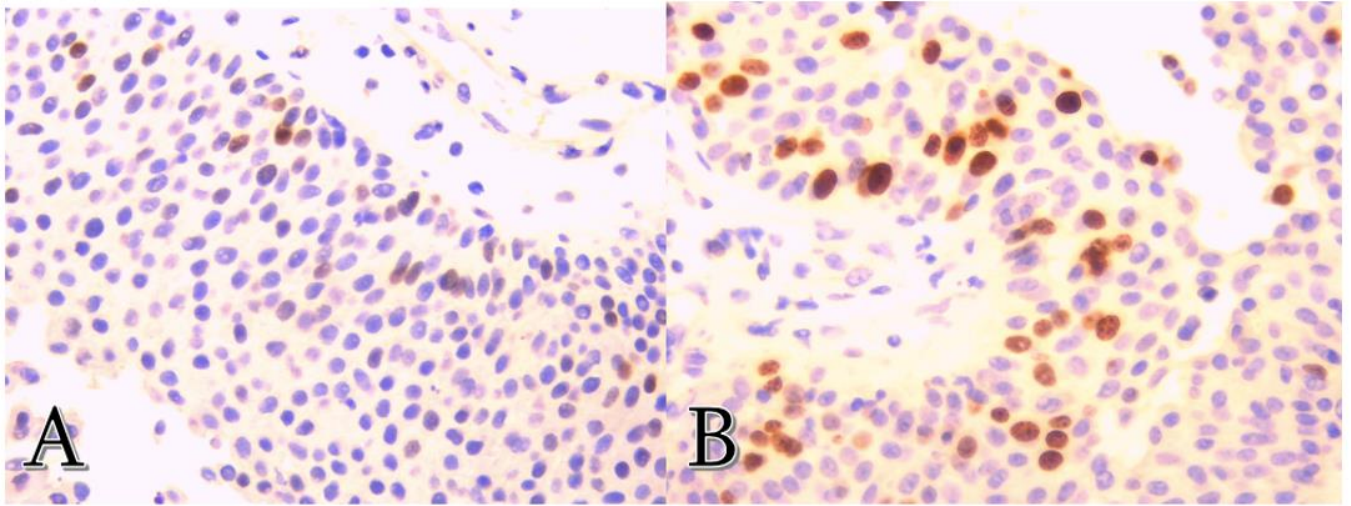
პაპილური უროთელური კარცინომის შემთხვევაში Ck5 პოზიტიური აღმოჩნდა 5 შემთხვევაში (100%), მათგან ზომიერი ხარისხის ექსპრესია გამოვლინა 4-მა შემთხვევამ (80%), მაღალი ხარისხის ექსპრესია კი ერთმა შემთხვევამ (20%) (იხილეთ სურათი N2) .



სურათი N2: A. CK5 მარკერის ექსპრესია დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში 200X; B. CK5 მარკერის ექსპრესია მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში 200X;

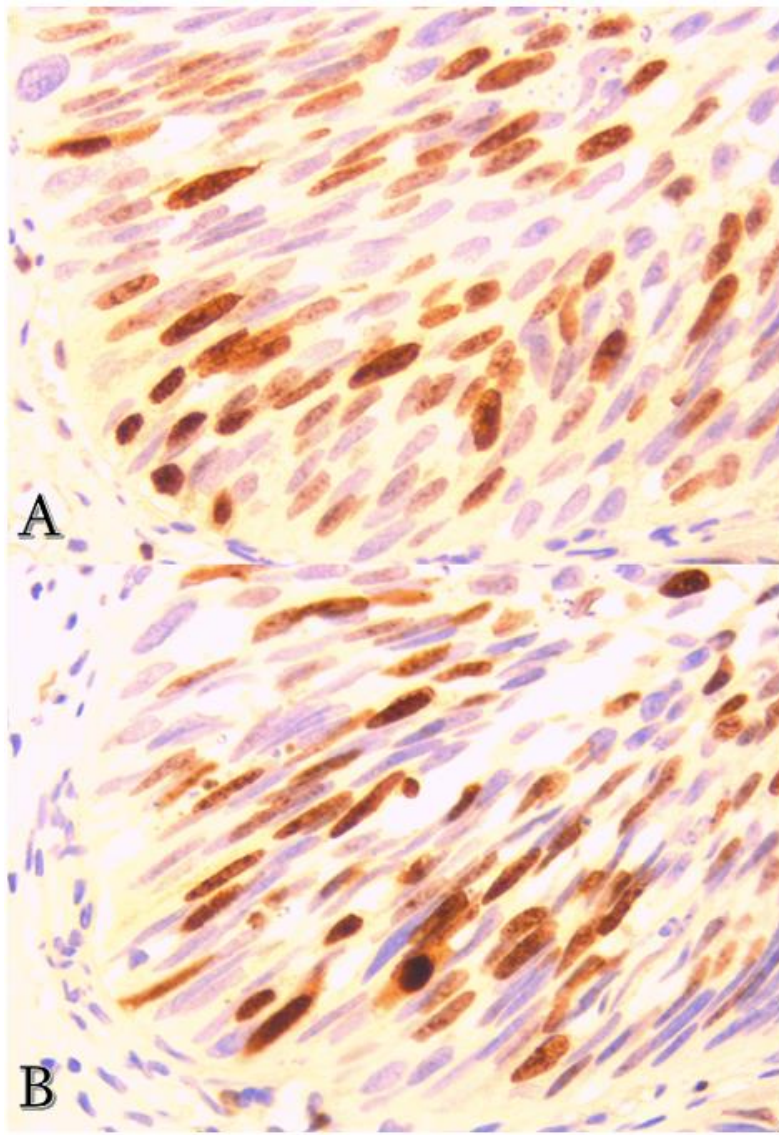
ექსპრესიით (75%), ნეგატიური კი აღმოჩნდა 25%. პირველი ჯგუფის (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებული დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში BCL2 პოზიტიური აღმოჩნდა თერთმეტ შემთხვევაში (100%), მათ შორის დაბალი ხარისხის ექსპრესიით 8 შემთხვევა (73%), ზომიერი ხარისხი ექსპრესიით 3 შემთხვევაში (27%). პირველი ჯგუფის (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა)

პირველ ჯგუფში (დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა) ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპში BCL2 მარკერის პოზიტიურობა აღინიშნა 10 შემთხვევაში (90%), მათ შორის დაბალი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევა (18%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 4 შემთხვევა (36%), მაღალი ხარისხის ექსპრესიით 4 შემთხვევა (36%), ნეგატიური კი აღმოჩნდა ერთი შემთხვევა (10%). ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპში BCL2-ის ექსპრესია გამოვლინდა ხუთივე შემთხვევაში(100%), მათ შორის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 3 შემთხვევაში (60%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 2 შემთხვევაში (40%) შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპში BCL2 პოზიტიური აღმოჩნდა 3 შემთხვევა ზომიერი ხარისხის



სურათი N3: A. Ki67 მარკერის ექსპრესია 200X დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში; B. Ki67 მარკერის ექსპრესია 200X მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში;

ინვაზიური უროთელური კარცინომის ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ



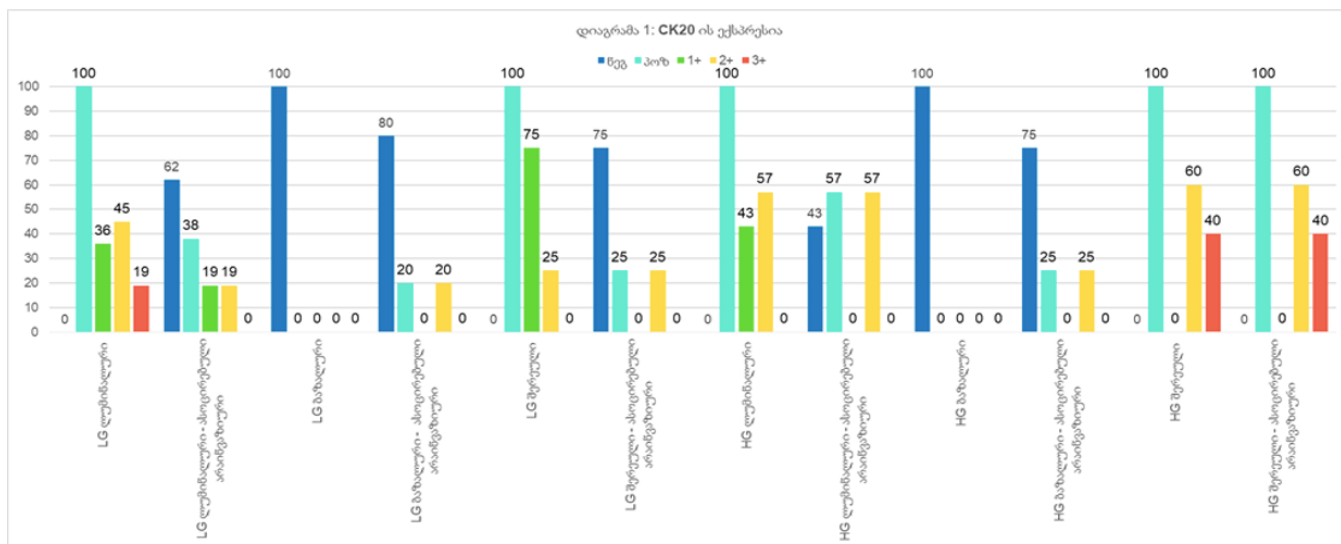
სურათი N4: A. AR მარკერის ექსპრესია 200X მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში; B. AR მარკერის ექსპრესია 200X დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში;

დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში (100%) (იხილეთ სურათი N4), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 3 შემთხვევაში (60%), მაღალი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევაში (40%). ინვაზიური უროთელური კარცინომის ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში გამოვლინდა ანდროგენული რეცეპტორების ზომიერი ექსპრესიით ოთხ შემთხვევაში (100%). მეორე ჯგუფის (მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომისა და ინვაზიური უროთელური კარცინომის თანაარსებობა)

ინვაზიური უროთელური კარცინომის ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპში ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში (7 შემთხვევა, 100%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 3 შემთხვევაში (43%), მაღალი ხარისხის ექსპრესია 4 შემთხვევაში (57%). ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპში ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში (8 შემთხვევა, 100%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 6 შემთხვევაში (75%), მაღალი ხარისხის ექსპრესიით 2 შემთხვევაში (25%). შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპში ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესია გამოვლინდა ყველა შემთხვევაში (5 შემთხვევა, 100%), ზომიერი ხარისხის ექსპრესიით 4 შემთხვევაში (80%), მაღალი ხარისხის ექსპრესიით 1 შემთხვევაში (20%).

შედარება

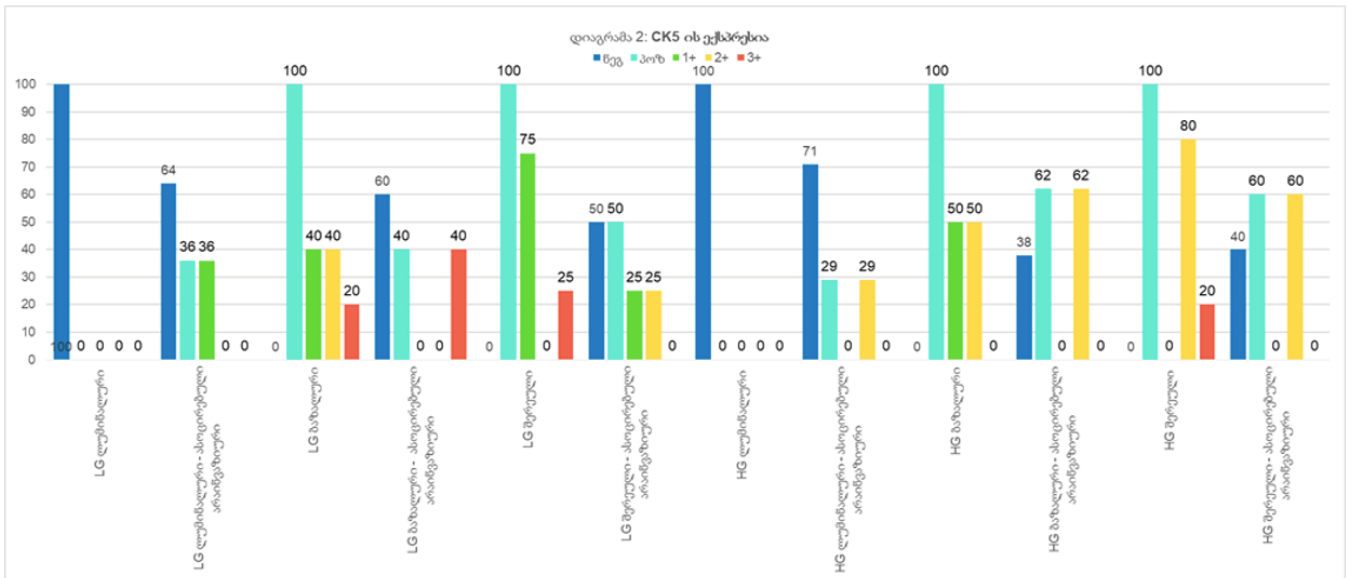
Ck20 მარკერის პოზიტიურობა ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში ლუმინალურ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 2.6-ჯერ, აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 1.8-ჯერ, საშუალო ხარისხის ექსპრესია- 2.3-ჯერ, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება. Ck20 მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში შერეულ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 4-ჯერ, აქედან დაბალი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია კი გამოხატულია თანაბრად ორივე შემთხვევაში (იხ. დიაგრამა N1).



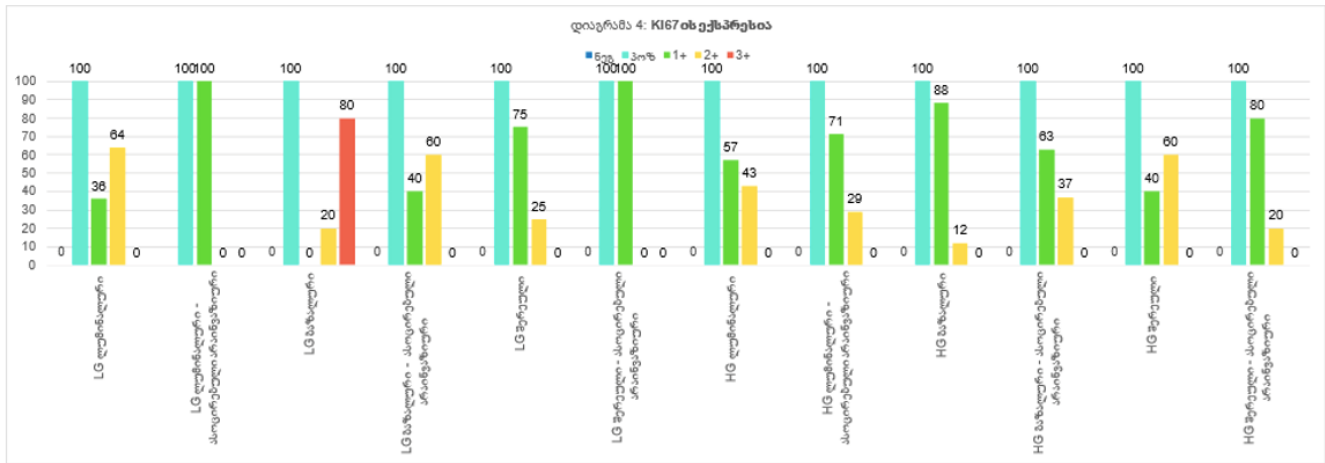
Ck20 მარკერის პოზიტიურობა ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში ლუმინალურ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 1.7-ჯერ, აქედან დაბალი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია კი ორივე შემთხვევაში თანაბრად გამოხატული. Ck20

მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და შერეულ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში, ზომიერი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება ერთნაირად, შესაბამისად, 60% და 40%-ში.

Ck5 მარკერის პოზიტიურობა ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში ბაზალურ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 2.5-ჯერ, აქედან დაბალი და ზომიერი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესია მეტია 2-ჯერ. Ck5 მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში შერეულ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 2-ჯერ, აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 3-ჯერ, შერეული ქვეტიპისგან განსხვავებით მისთვის დამახასიათებელია ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 25%-ში, მაღალი ხარისხის ექსპრესია კი არ ვლინდება (იხილეთ დიაგრამა N2).

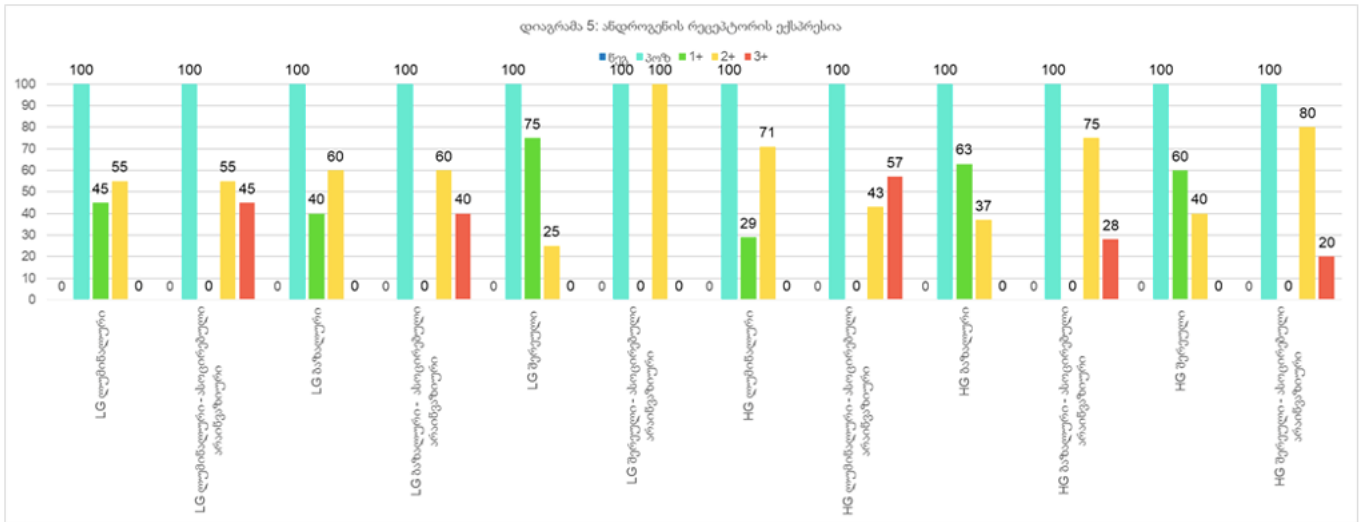


Ck5 მარკერის პოზიტიურობა ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში ბაზალურ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 1.6-ჯერ, აქედან დაბალი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია კი მეტია 1.24-ჯერ. Ck5 მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომაში შერეულ ქვეტიპთან შედარებით ნაკლებია 1.6-ჯერ, აქედან დაბალი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია კი ნაკლებია 1.3-ჯერ.



Ki67 მარკერის პოზიტიურობა ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ლუმინალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია მეტია 1.24-ჯერ, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 1.48-ჯერ, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება. Ki67 მარკერის პოზიტიურობა ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ბაზალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 1.4-ჯერ, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია მეტია 3-ჯერ, მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება. Ki67 მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და შერეულ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია მეტია 2-ჯერ, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 3-ჯერ, ხოლო მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება.

AR მარკერის პოზიტიურობა ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ლუმინალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება თანაბრად ორივე შემთხვევაში. AR მარკერის პოზიტიურობა ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ბაზალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ვლინდება თანაბრად ორივე შემთხვევაში (60%). AR მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და შერეულ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი და მაღალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ხოლო ზომიერი ხარისხის ექსპრესია მეტია 4-ჯერ (100%) (იხ. დიაგრამა N5).



AR მარკერის პოზიტიურობა ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ლუმინალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ნაკლებია 1.7-ჯერ. AR მარკერის პოზიტიურობა ბაზალურ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და ბაზალურ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია მეტია 2-ჯერ. AR მარკერის პოზიტიურობა შერეულ მოლეკულურ ქვეტიპთან ასოცირებულ მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ პაპილურ უროთელურ კარცინომასა და შერეულ ქვეტიპში დადებითია ყველა შემთხვევაში (100%), აქედან დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ ვლინდება, ზომიერი ხარისხის ექსპრესია მეტია 2-ჯერ.

დასკვნა

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ უროთელური ინვაზიური კარცინომების მოლეკულური ქვეტიპები სხვადასხვა ინტენსივობით აექსპრესირებენ Ck20 და Ck5-ს. უფრო მეტიც არსებობს შერეული, ჰიბრიდული ფორმები ორივე მარკერის თანაარსებობით, რაც მიუთითებს ინვაზიური კარცინომების სიმსივნისშიდა ჰეტეროგენულ ბუნებაზე, რაზეც სავარაუდოდ არის დამოკიდებული ერთი და იგივე ჰისტოლოგიური ტიპის სიმსივნეების სხვადასხვა კლინიკური მიმდინარეობა და პროგნოზი.

დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომების ფენოტიპური მახასიათებლები პრინციპულად განსხვავდება ინვაზიური უროთელური კარცინომის მახასიათებლებისაგან, რაც საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ისინი განსხვავებული სიმსივნეებია და ინვაზიურ კარცინომად ტრანსფორმირებისათვის ჭირდებათ გენომის დამატებითი ცვლილებები.

მათ შორის არსებული ფენოტიპური განსხვავებები სავარაუდოდ განსაზღვრას რეციდივისა და ინვაზიურად ტრანსფორმაციის რისკს.

Ck20, Ck5, აპოპტოზური და პროლიფერაციული მხასიათებლები ანდროგენული რეცეპტორების ექსპრესიასთან ერთად შესაძლებელია გამოყენებული იქნას დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომების რეციდივისა და ინვაზიურ კარცინომად ტრანსფორმაციის რისკის შესაფასებლად.

გამოყენებული ლიტერატურა:

[1] A. G. Robertson et al., “Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer,” *Cell*, vol. 171, no. 3, pp. 540-556.e25, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.CELL.2017.09.007.

[2] L. Trilla-Fuertes et al., “Biological molecular layer classification of muscle-invasive bladder cancer opens new treatment opportunities,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, Jun. 2019, doi: 10.1186/S12885-019-5858-Z.

[3] A. Tripathi and E. R. PlimaCk, “Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions,” *Curr Urol Rep*, vol. 19, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1007/S11934-018-0851-7.

[4] H. Ide, S. Inoue, and H. Miyamoto, “Histopathological and prognostic significance of the expression of sex hormone receptors in bladder cancer: A meta-analysis of immunohistochemical studies,” *PLoS One*, vol. 12, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0174746.

[5] P. A. Humphrey, H. Moch, A. L. Cubilla, T. M. Ulbright, and V. E. Reuter, “The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours,” *Eur Urol*, vol. 70, no. 1, pp. 106–119, 2016, doi: 10.1016/J.EURURO.2016.02.028.

[6] E. M. Compérat et al., “Grading of Urothelial Carcinoma and The New ‘World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016,’” *Eur Urol Focus*, vol. 5, no. 3, pp. 457–466, May 2019, doi: 10.1016/J.EUF.2018.01.003.

[7] N. T. Gaisa et al., “Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer,” *Virchows Archiv*, vol. 458, no. 3, pp. 301–312, Mar. 2011, doi: 10.1007/S00428-010-1017-2.

[8] J. de la ROSETTE, F. SMEDTS, C. SCHOOTS, H. HOEK, and P. LAGUNA, “Changing Patterns of Keratin Expression could be Associated with Functional Maturation of the Developing Human Bladder,” *J Urol*, pp. 709–717, Aug. 2002, doi: 10.1097/00005392-200208000-00085.

[9] K. T. Mai, A. Busca, and E. C. Belanger, “Flat Intraurothelial Neoplasia Exhibiting Diffuse Immunoreactivity for CD44 and Cytokeratin 5 (Urothelial Stem Cell/Basal Cell Markers): A Variant of

Intraurothelial Neoplasia Commonly Associated with Muscle-invasive Urothelial Carcinoma,” *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, vol. 25, no. 7, pp. 505–512, 2017, doi: 10.1097/PAI.0000000000000334.

[10] S. Jung et al., “The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: A study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu,” *Ann Diagn Pathol*, vol. 18, no. 1, pp. 27–32, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.ANNDIAGPATH.2013.10.006.

[11] D. Sikic et al., “Immunohistochemical subtyping using CK20 and CK5 can identify urothelial carcinomas of the upper urinary tract with a poor prognosis,” *PLoS One*, vol. 12, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0179602.

[12] T. Kawahara et al., “Enzalutamide inhibits androgen receptor–positive bladder cancer cell growth,” *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 34, no. 10, pp. 432.e15–432.e23, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.UROLONC.2016.05.016.

[13] T. Powles et al., “Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 open-label study,” *JAMA Oncol*, vol. 3, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2017.2411.

[14] H. D. Pearse, R. R. Reed, and C. v. Hodges, “Radical cystectomy for bladder cancer,” *Journal of Urology*, vol. 119, no. 2, pp. 216–218, 1978, doi: 10.1016/S0022-5347(17)57437-6.

[15] D. M. Parkin, “The global burden of urinary bladder cancer.,” *Scand J Urol Nephrol Suppl*, no. 218, pp. 12–20, 2008, doi: 10.1080/03008880802285032.

[16] A. Tripathi and S. Gupta, “Androgen receptor in bladder cancer: A promising therapeutic target,” *Asian J Urol*, vol. 7, no. 3, p. 284, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.AJUR.2020.05.011.

[17] M. Yasui et al., “Androgen receptor mRNA expression is a predictor for recurrence-free survival in non-muscle invasive bladder cancer,” *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.1186/S12885-019-5512-9.

Comparative analysis of changes in proliferative-apoptotic and hormonal status of non-invasive papillary urothelial carcinomas with molecular subtypes of invasive carcinomas

D. Kajaia D. Kochiashvili Sh. Kepuladze G. Burkadze

Abstract

Invasive urothelial carcinoma is the most common bladder malignancy, comprising 90% of all primary bladder carcinomas. According to the statistics of Georgia, according to NCDC data, bladder cancer is the third most common cancer among men. As a result of non-invasive urothelial carcinoma, 70% of the operated patients developed a recurrence in the 5-year period after the surgical intervention on the urinary bladder, among which the share of advanced, metastatic cases is 10-20%.

Therefore, regardless of the same degree of differentiation and staging, the recurrence and progression of urothelial carcinoma varies in different patients. A cohort retrograde study was carried out, for which archival material of the teaching-scientific and diagnostic laboratory of Tbilisi State Medical University for the years 2019-2021 was used. The results of the study showed that molecular subtypes of urothelial invasive carcinomas express Ck20 and Ck5 with different intensity. Moreover, there are mixed, hybrid forms with the coexistence of both markers, which indicates the intratumoral heterogeneous nature of invasive carcinomas, which probably depends on the different clinical course and prognosis of tumors of the same histological type. The phenotypic characteristics of low- and high-grade non-invasive papillary urothelial carcinomas are fundamentally different from the characteristics of invasive urothelial carcinoma, which gives reason to assume that they are different tumors and require additional genomic changes to transform into invasive carcinoma.

The phenotypic differences between them are likely to determine the risk of recurrence and invasive transformation. Ck20, Ck5, apoptotic and proliferative characteristics with androgen receptor expression

Together, it can be used to assess the risk of recurrence and transformation to invasive carcinoma of low- and high-grade noninvasive papillary urothelial carcinomas.

Key words: *urothelial carcinoma; molecular subtypes; non-invasive papillary urothelial carcinoma; proliferative index; apoptotic index*