

შარდის ბუშტის არაინვაზიური პაპილური კარცინომის მიკროგარემოს, ღეროვან უჯრედულ და ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებების შედარებითი ანალიზი ინვაზიური კარცინომის შემთხვევებთან

დავით ქაჯაია,¹ დავით ქოჩიაშვილი,² შოთა კეპულაძე³, გიორგი ბურკაძე⁴

¹ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ² თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის უროლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი, ხელმძღვანელი; ³ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი, კლინიკური პათანატომი; ⁴ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

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. ის უფრო ხშირია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში. ეს პათოლოგია იკავებს მე-9 ადგილს მსოფლიოში ყველაზე გავრცელებულ სიმსივნეთა შორის. 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. შესწავლილი იქნა როგორც დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომების ასევე ინვაზიურ უროთელურ კარცინომებში ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მარკერები, ასევე სიმსივნის შიდა მიკროგარემოს მახასიათებლები და ღეროვან უჯრედული მახასიათებლები. შარდის ბუშტის კარცინომა მიეკუთვნება სიმსივნეთა იმ ჰეტეროგენულ ჯგუფს, რომლებსაც აქვთ რეციდივის, პროგრესიისა და მეტასტაზირების განსხვავებული მაჩვენებელი; გამოვლენილია მარკერები რომლებიც შეიძლება იყოს შარდის ბუშტის სიმსივნეების მიმდინარეობის პროგნოზული ინდიკატორები, რაც მეტად გააუმჯობესებს ამ ტიპის სიმსივნეების კლინიკურ მენეჯმენტს.

საკვანძო სიტყვები: უროთელური კარცინომა; ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია; 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[1].

შარდის ბუშტის არაინვაზიურ უროთელურ სიმსივნეებში ერთიანდება განსხვავებული ჰისტოლოგიური შენების ჯგუფები, რომელთა შორის განარჩევენ სამ ძირითად ტიპს: პაპილურიუროთელური ნეოპლაზიები დაბალი ავთვისებიანობის პოტენციალით (PUNLMP; papillary urothelial neoplasm with low malignancy potential), დაბალი ხარისხის მქონე პაპილური უროთელურიკარცინომა (LGPU; low grade papillary urothelial carcinoma) და მაღალი ხარისხის მქონე პაპილურიუროთელური კარცინომა (HGPU; high grade papillary urothelial carcinoma)[1], [2]. ჩამოთვლილთაგან პირველი ხასიათდება სიმსივნის რეციდივის განვითარების დაბალი შესაძლებლობით, თუმცა სიმსივნის ჰეტეროგენურობის გამო შეუძლებელია პაპილური უროთელური კარცინომის განმეორებით განვითარების გამორიცხვა და ასევე მათი ქცევის პროგნოზი.

არაინვაზიური შარდის ბუშტის კარცინომებით დაავადებულთა საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი უკეთესია სხვა ავთვისებიან სიმსივნეებთან შედარებით, თუმცა ამ პაციენტების 30%-50%-ს აღენიშნება რეციდივები პირველადი სიმსივნის ტრანსურეტრალური რეზექციის შემდეგ და 10%-დან 20%-მდე პროგრესი კუნთოვან ქსოვილში ინვაზირებულ კარცინომად[3]–[5]. ინვაზიურ უროთელურ კარცინომით დაავადებულთა თითქმის 50%-ს დიაგნოსტიკის დროს უკვე აქვს ფარული შორეული მეტასტაზები[4], [6].

ეპითელური-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია (EMT) ხასიათდება უჯრედშორისი ადჰეზიისა და უჯრედის პოლარობის დაკარგვით და მჭიდრო კავშირშია სიმსივნის როგორც ინვაზირების პროცესთან ასევე მეტასტაზირებასთან[7].

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია პირველად შესწავლილ იქნა ემბრიოგენეზის სხვადასხვა საფეხურებზე, თუმცა დღესდღეობით ინტერესი ამ ფენომენის მიმართ ძირითადად დაკავშირებულია მის როლთან ნეოპლაზიური პროცესების პროგრესირებასა და გავრცელებაში. ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია განისაზღვრება, როგორც მოსვენებული ეპითელური უჯრედისდინამიურ გადართვაში მოძრავ უჯრედად, რომელსაც ასევე აქვს მეზენქიმული ფენოტიპი. იგი იყოფა სამ განსხვავებულ ქვეტიპად მისი ფუნქციისა და ჩართული გზების მიხედვით. **ტიპი 1 EMT-** ასოცირდება იმპლანტაციასთან, ემბრიონის ფორმირებასთან და ორგანოთა განვითარებასთან და არის ორგანიზებული პროცესი, რომელიც წარმოქმნის სხვადასხვა ტიპის უჯრედებს, რომლებსაც აქვთ საერთო მეზენქიმული ფენოტიპები. **ტიპი 2 - EMT** ასოცირდება ანთებასთან დაწყვეტს ანთების შესუსტების შემდეგ, როგორც ეს ჩანს ჭრილობის შეხორცებისა და ქსოვილების რეგენერაციის დროს. **ტიპი 3 ან**

ონკოგენური EMT გვხვდება სიმსივნურ უჯრედებში, რომლებმაც ადრე განიცადეს გენეტიკური და ეპიგენეტიკური ცვლილებები, განსაკუთრებით გენებში, რომლებიც ხელს უწყობენ კლონურ ზრდას და ლოკალიზებული სიმსივნეების განვითარებას. კარცინომის უჯრედები, რომლებიც განიცდიან **მე-3 ტიპის EMT-ს**, შეიძლება განიცადონ ივაზია და შემდგომი მეტასტაზირება.

მიუხედავად იმისა რომ ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაცია როგორც წესი, არ არის შეუქცევადი გადასვლა, სხვადასხვა კვლევებით ასევე ნაჩვენებია რომ სიმსივნურ უჯრედებს შეუძლიათ სხვა უბანში დაუბრუნდნენ თავიანთ ეპითელურ ფენოტიპს. ეს ცნობილია, როგორც მეზენქიმურ-ეპითელური ტრანსფორმაცია (MET).

სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების შესწავლის შედეგად დაგროვილი ინფორმაცია ცხადყოფს რომ ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მახასიათებლები მეტად გამოვლენილია სიმსივნეებში რომლებიც კლინიკურად აგრესიულობით ხასიათდებიან და აქვთ რეციდივისა და პროგრესიის მეტი პოტენციალი. შარდის ბუშტის ინვაზიური უროთელური კარცინომის რეციდივის, პროგრესირების და მეტასტაზების მრავალფეროვნებიდან და მაღალი სიხშირედან გამომდინარე ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია დიდი ალბათობით ასევე მონაწილეა არაინვაზიური უროთელური კარცინომების ქცევის მრავალსაფეხუროვან და ჯერ კიდევ კარგად შეუსწავლელ პროცესში. ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მოლეკულური სამიზნეების შესწავლა მნიშვნელოვანია ახალი თერაპიული საშუალებების გამოვლენის მიზნით.

სიმსივნისშიდა **მიკროგარემოში** არსებული ინფილტრაციული ლიმფოციტების (TILs) არსებობა შეიძლება მიუთითებდეს კიბოს უჯრედების წინააღმდეგ უჯრედულ იმუნურ პასუხზე, ბევრმა კვლევამ შეაფასა TIL-ის არსებობა, როგორც პოტენციური პროგნოზული ფაქტორი სხვადასხვა ტიპის კიბოს, მათ შორის ბუშტის კიბოს დროს[8]. ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ TIL-ის პროგნოზული ღირებულება შარდის ბუშტის ინვაზიურ და არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომებში განსხვავდება TIL-ის ქვეპოპულაციების მიხედვით. შარდის ბუშტის არაინვაზიური კიბოს (NMIBC) შემთხვევაში, რამდენიმე TIL სუბპოპულაციის გაზრდილი განაწილება, მათ შორის 3+ (CD3+), CD4+ და CD8+ T ლიმფოციტების დიფერენციაციის კლასტერი, დაკავშირებული იყო მეტ სიმსივნის რეციდივთან და გადარჩენადობის ნაკლებ მაჩვენებელთან[6], [9]. სხვადასხვა კვლევები მიზნად ისახავს სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების იმ სუბპოპულაციის გამოვლენას, რომელსაც შესაძლოა პრედიქტური ღირებულება გააჩნდეს როგორც არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომების პროგრესიაში ასევე ინვაზიური უროთელური კარცინომების პროგნოზირებასა და მეტასტაზირების პოტენციალის განსაზღვრაში/ თუმცა აქამდე დაგროვილი ინფორმაცია ურთიერთსაწინააღმდეგოა და ჯერ კიდევ აქტიური შესწავლის საგანს წარმოადგენს[10], [11].

სისტემური იმუნოთერაპიის დანერგვის შემდეგ, რომელიც აღადგენს სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნოტეტს იმუნური გამშვები პუნქტების ბლოკირებით [ანუ დაპროგრამებული სიკვდილი 1 (PD-1), დაპროგრამებული სიკვდილის ლიგანდი 1 (PD-L1)],

შარდის ბუშტის კიბოს მკურნალობაში, სიმსივნის მიკროგარემოში არსებული მაინფილტრირებული ლიმფოციტების პოპულაციების მიმართ ინტერესიც მკვეთრად გაიზარდა.[10], [12], [13]

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[14][16].

შარდის ბუშტის კარცინომა მიეკუთვნება სიმსივნეთა იმ ჯგუფს, რომლებსაც აქვთ რეციდივის მაღალი მაჩვენებელი; აუცილებელია მარკერების შემუშავება, რომლებიც შეიძლება იყოს პროგნოზული ინდიკატორები შარდის ბუშტის სიმსივნეებში რაც მეტად გააუმჯობესებს ამ ტიპის სიმსივნეების კლინიკურ მენეჯმენტს.

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.

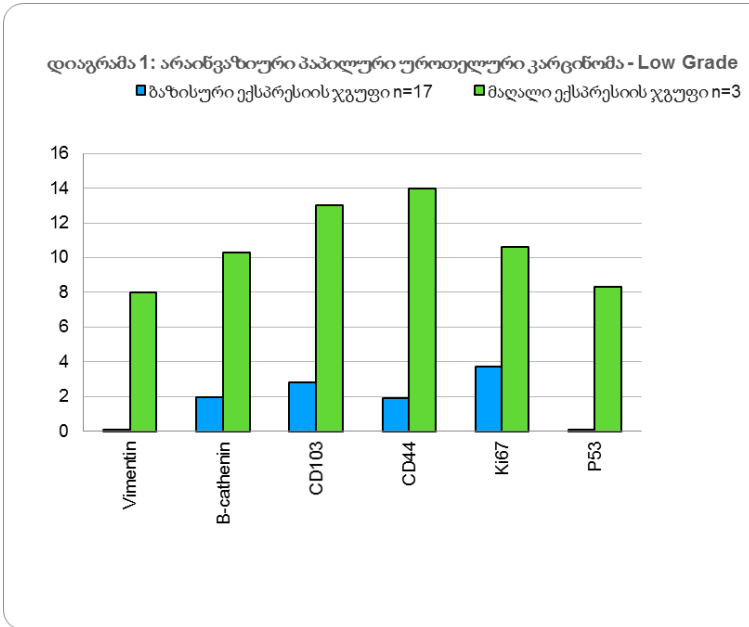
საერთო ჯამში, კვლევა მოიცავდა ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) 60 შემთხვევას, რომელიც გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად. პირველი ჯგუფი - 20 შემთხვევა, დაბალი ხარისხის არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომა მეორე ჯგუფი - 20 შემთხვევა - მაღალი ხარისხის არაინვაზიური უროთელური პაპილური კარცინომა; მესამე ჯგუფი 20 შემთხვევა - ინვაზიური უროთელური კარცინომა;

გამოყენებული იქნა შემდეგი ანტისხეულები: ვიმენტინი; ბეტა-კატენინი CD103; CD44; Ki67; P53. 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. მგრძობელობა 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.

შედგები - მარკერების მიხედვით

კვლევისთვის შერჩეული იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების განხორციელების შედეგად გამოვლინდა რომ შარდის ბუშტის დაბალი და მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ კარცინომებში პოზიტიურობის ინდექსიდან გამომდინარე გამოიყო მარკერების ბაზისური ექსპრესიისა და მაღალი ექსპრესიის ჯგუფები ხოლო ინვაზიურ კარცინომებში შესაბამისად პროგრესიის დაბალი, საშუალო და მაღალი ჯგუფები.

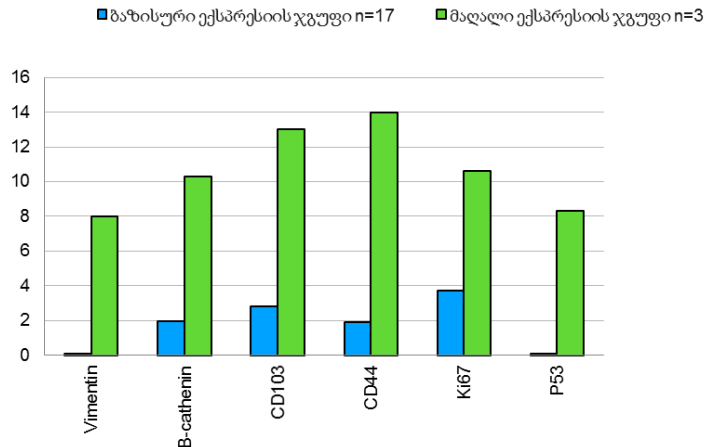


შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიური კარცინომების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფი წარმოადგენდა საერთო შემთხვევების 85%-ს, ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფი 15%ს (დიაგრამა N1). ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში ვიმენტინის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევაში; ხოლო მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში ვიმენტინის პოზიტიურობის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 8%-ს; ბეტა-კატენინის ექსპრესიის

საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 1.94%; ხოლო მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 10.33%ს; CD103-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 2.88%; ხოლო მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 13%ს; CD44-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 1.88%; ხოლო მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 14%ს; Ki67-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 2.7%; ხოლო მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 10.6%ს; P53-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 8.33%ს; ხოლო ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში არ აღინიშნებოდა.

შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიური კარცინომების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფი წარმოადგენდა საერთო შემთხვევების 75%-ს, ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფი 25%ს (დიაგრამა N2).

დიაგრამა 2: არაინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომა - HIGH Grade

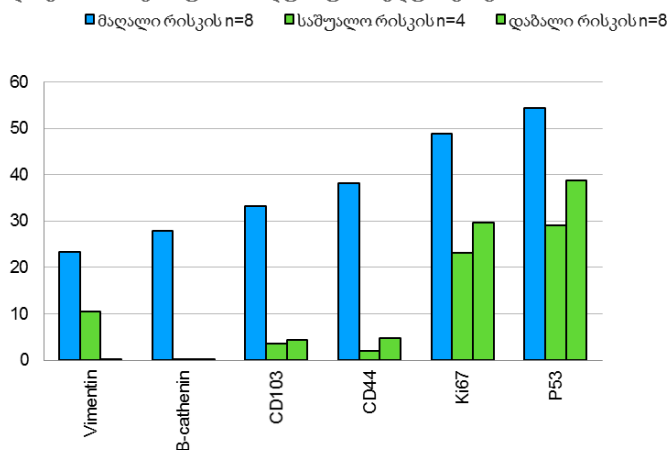


ვიმენტინის ექსპრესია მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში არ აღინიშნებოდა ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 13.2%ს; ბეტა კატენინის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 5.13%ს ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 6.2%;

CD103 -ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 5.2%ს ხოლო მარკერების მაღალი

ექსპრესიის ჯგუფში 6.2%; CD44-ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 3.53%ს ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 6.4%; Ki67ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 6.33%ს ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 9%; P53ის ექსპრესიის საშუალო მაჩვენებელი მარკერების ბაზისური ექსპრესიის ჯგუფში შეადგენდა 2.8%ს ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში 5.2%;

დიაგრამა 3: ინვაზიური პაპილური უროთელური კარცინომა



შარდის ბუმტის ინვაზიური კარცინომების პროგრესიის დაბალი რისკის ჯგუფი წარმოადგენდა საერთო შემთხვევების 40%-ს, საშუალო ექსპრესიის ჯგუფი 40%ს ხოლო მარკერების მაღალი ექსპრესიის ჯგუფი ასევე 20%ს (დიაგრამა N3).

ვიმენტინის ექსპრესია პროგრესიის მაღალი რისკის ჯგუფში შეადგენდა 23.3%-ს ხოლო საშუალო ჯგუფში 10.5% და არ აღინიშნებოდა დაბალი რისკის

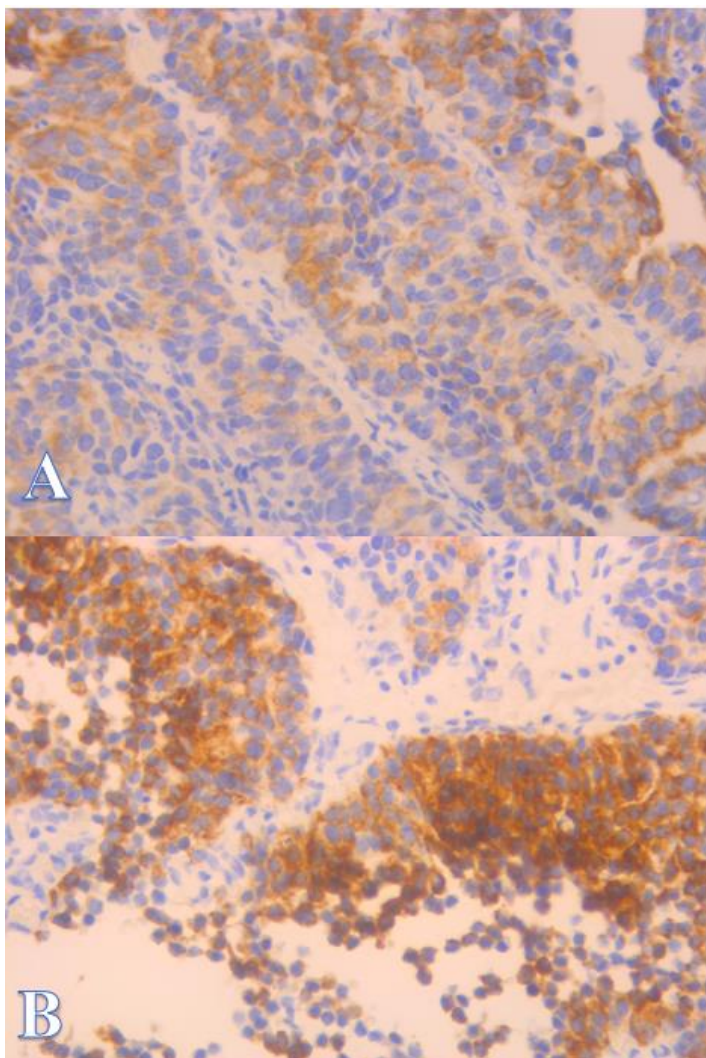
ჯგუფში. ბეტა-კატენინის ექსპრესია პროგრესიის მაღალი რისკის ჯგუფში შეადგენდა 28%ს ხოლო დაბალი და საშუალო რისკის ჯგუფებში მისი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. CD 103ის ექსპრესია პროგრესიის მაღალი რისკის ჯგუფში შეადგენდა 33.3%-ს ხოლო დაბალი რისკის ჯგუფში 4.3%ს. მისი ექსპრესია საშუალო რისკის ჯგუფში იყო 3.5%; CD44-ის ექსპრესია პროგრესიის მაღალი რისკის ჯგუფში იყო 38.25% საშუალო ჯგუფში 2% ხოლო დაბალი რისკის ჯგუფში 4.8%; Ki67-ის ექსპრესია პროგრესიის მაღალი რისკის ჯგუფში შეადგენდა 48.8%ს

დაბალი რისკის ჯგუფში 29.6%ის ხოლო საშუალო რისკის ჯგუფში 23.25%ის; P53-ის ექსპრესია მაღალი რისკის ჯგუფში შეადგენდა 54.5%ის; დაბალი რისკის ჯგუფში 38.8%ის ხოლო საშუალო რისკის ჯგუფში 29.25%ის.

შედარება

შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში ვიმენტინის ექსპრესია 1.65ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 2.91ჯერ შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით. (სურათი N1)

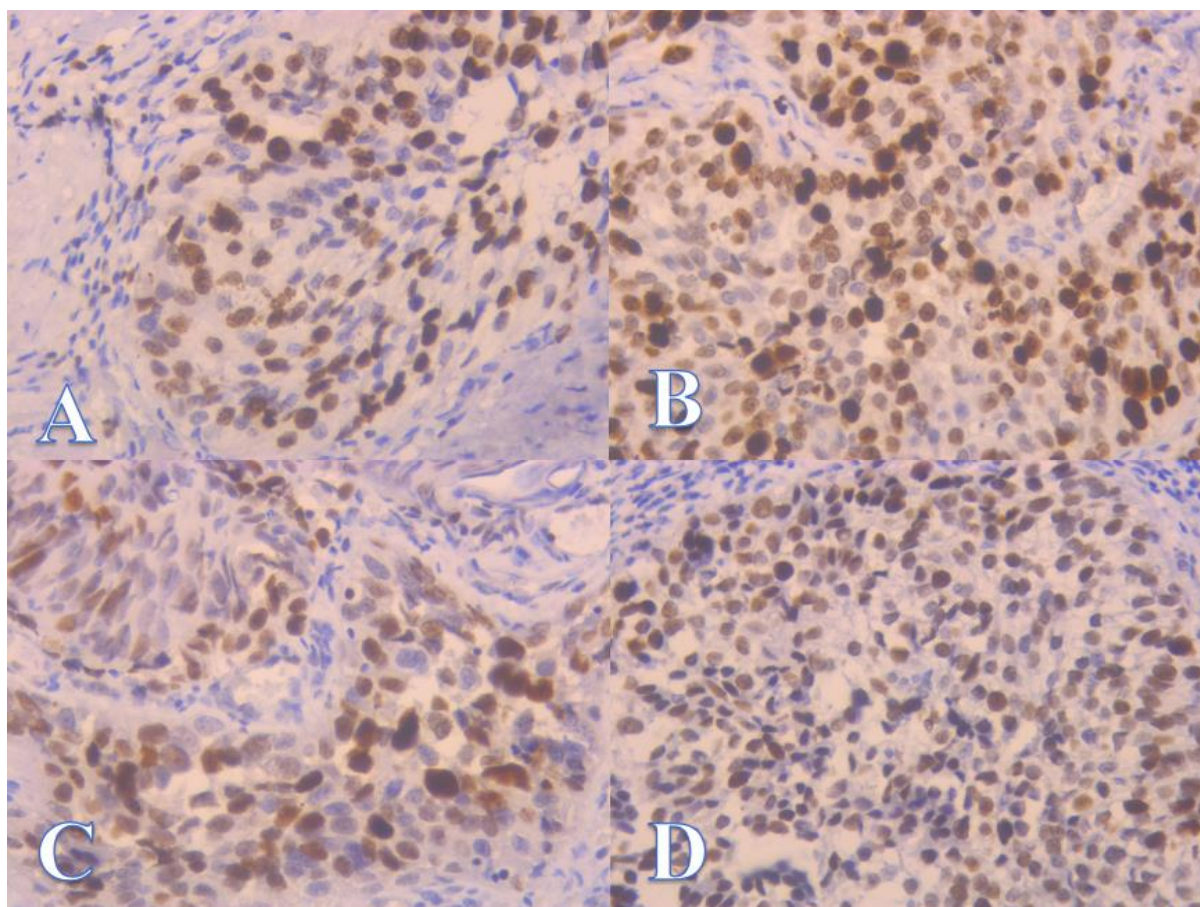
შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში ბეტა-კატენინის ექსპრესია 1.6 ჯერ მეტია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 2.7ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით.



შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში CD103 -ის ექსპრესია 2.0 ჯერ მეტია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 2.5 ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით.

სურათი N1: A. CD44 დაბალი ექსპრესია შარდის ბუშტის ინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში; B. ვიმენტინის მაღალი ექსპრესია შარდის ბუშტის ინვაზიური უროთელურ კარცინომაში;

შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში CD44-ის ექსპრესია 2.1 ჯერ მეტია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 2.7 ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით.



სურათი N2: A. Ki67-ის ექსპრესია შარდის ბუშტის არაინვაზიურ მაღალი ხარისხის უროთელურ კარცინომაში; B. Ki67-ის ექსპრესია შარდის ბუშტის ინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში; C. P53-ის ექსპრესია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში; D. P53-ის ექსპრესია შარდის ბუშტის ინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში;

შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში KI67-ის ექსპრესია 1.17 ჯერ მეტია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 4.6 ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით(სურათი N2).

შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომაში P53-ის ექსპრესია 1.59 ჯერ მეტია შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიურ უროთელურ კარცინომასთან შედარებით ხოლო 6.6 ჯერ ნაკლებია შარდის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის მაღალი რისკის ჯგუფთან შედარებით.

დასკვნა

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ შარდის ბუშტის დაბალი ხარისხის არაინვაზიური უროთელური კარცინომების შემთხვევათა 15 % წარმოადგენს სიმსივნის იმ ფენოტიპს, რომელსაც ინვაზიურ კარცინომად პროგრესიის და მეტასტაზირების გაზრდილი პოტენციალი აქვთ. მათში გამოვლინდა ინვაზიურობის მარკერების მაღალი ექსპრესია. დანარჩენ შემთხვევაში ექსპრესია იყო საბაზისო პოზიტიურობით წარმოდგენილი;

შარდის ბუშტის მაღალი ხარისხის არაინვაზიური უროთელური კარცინომების შემთხვევათა 25%-ში გამოვლინდა ინვაზიურობის მარკერების მაღალი ექსპრესია რაც ასოცირდება ინვაზიურ კარცინომად პროგრესიისა და მეტასტაზირების გაზრდის პოტენციალთან;

ეპითელურ მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მარკერების ექსპრესია შარდის ბუშტის არაინვაზიურ პაპილურ კარცინომის როგორც დაბალი ხარისხის ასევე მაღალი ხარისხის შემთხვევებში დაბალია (2.9ჯერ და 1.76ჯერ ნაკლები შესაბამისად) ინვაზიური უროთელური კარცინომების პროგრესიის მაღალი რისკის მქონე ჯგუფებთან შემთხვევებთან შედარებით.

შესწავლილ ჯგუფებში CD103-ის ექსპრესიის სტატისტიკურად სარწმუნო CD44 -ის ექსპრესიის რაოდენობრივი მატება დადებით კორელაციაშია სიმსივნის პროგრესიასთან.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [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] 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.

- [6] 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.
- [7] S. J. Yun and W. J. Kim, “Role of the Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer: From Prognosis to Therapeutic Target,” *Korean J Urol*, vol. 54, no. 10, p. 645, Oct. 2013, doi: 10.4111/KJU.2013.54.10.645.
- [8] A. Yu *et al.*, “Presence of lymphocytic infiltrate cytotoxic T lymphocyte CD3+, CD8+, and immunoscore as prognostic marker in patients after radical cystectomy,” *PLoS One*, vol. 13, no. 10, Oct. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0205746.
- [9] H. S. Kim and J. H. Ku, “Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes in bladder urothelial carcinoma,” *Transl Androl Urol*, vol. 8, no. Suppl 3, p. S291, 2019, doi: 10.21037/TAU.2019.04.02.
- [10] S. F. Faraj *et al.*, “Assessment of tumoral PD-L1 expression and intratumoral CD8+ T cells in urothelial carcinoma,” *Urology*, vol. 85, no. 3, pp. 703.e1-703.e6, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2014.10.020.
- [11] B. Wang *et al.*, “Programmed death ligand-1 is associated with tumor infiltrating lymphocytes and poorer survival in urothelial cell carcinoma of the bladder,” *Cancer Sci*, vol. 110, no. 2, pp. 489–498, Feb. 2019, doi: 10.1111/CAS.13887.
- [12] T. Horn *et al.*, “The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer,” *World J Urol*, vol. 34, no. 2, pp. 181–187, Feb. 2016, doi: 10.1007/S00345-015-1615-3.
- [13] B. Wang *et al.*, “CD103+ Tumor Infiltrating Lymphocytes Predict a Favorable Prognosis in Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder,” *Journal of Urology*, vol. 194, no. 2, pp. 556–562, 2015, doi: 10.1016/J.JURO.2015.02.2941.
- [14] H. S. Huang *et al.*, “Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes on patients with metastatic urothelial carcinoma receiving platinum based chemotherapy,” *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41598-018-25944-1.
- [15] G. Sjö Dahl *et al.*, “Infiltration of CD3+ and CD68+ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors,” *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 32, no. 6, pp. 791–797, 2014, doi: 10.1016/J.UROLONC.2014.02.007.
- [16] K. Krpina, E. Babarović, and N. Jonjić, “Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes with bladder cancer recurrence in patients with solitary low-grade urothelial carcinoma,” *Virchows Archiv*, vol. 467, no. 4, pp. 443–448, Oct. 2015, doi: 10.1007/S00428-015-1808-6.

Comparative analysis of features of microenvironment, stem cell and epithelial-mesenchymal transformation of non-invasive papillary bladder carcinoma with invasive carcinoma

D. Kadjaia 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. It is more common in men than in women. This pathology takes the 9th place among the most common tumors in the world. Within the framework of our research, a cohort retrograde study was carried out, for which the archival material of the teaching-scientific and diagnostic laboratory of Tbilisi State Medical University for the years 2019-2021 was used. The markers of epithelial-mesenchymal transformation in low- and high-grade non-invasive urothelial carcinomas and invasive urothelial carcinomas, as well as characteristics of the internal tumor microenvironment and stem cell characteristics, were studied. Bladder carcinoma belongs to the heterogeneous group of tumors that have different rates of recurrence, progression and metastasis; It is necessary to develop markers that can be prognostic indicators in bladder tumors, which will greatly improve the clinical management of this type of tumors.

Key words: *urothelial carcinoma; epithelial-mesenchymal transformation; proliferative index; apoptotic index;*