

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАРЦИНОМ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (обзор литературы)

*КОМЯКОВ Б. К., член-корреспондент РАМН АНИЧКОВ Н. М., МАКОВСКАЯ А. И.
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург*

Комяков Б. К., Аничков Н. М., Маковская А. И. Иммуногистохимический анализ карцином верхних мочевых путей (обзор литературы) // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 3–10. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург.

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной иммуногистохимическим исследованиям рака почечной лоханки и мочеточника. Классические прогностические факторы у больных с карциномами верхних мочевых путей – глубина инвазии и степень дифференцировки опухоли. Для правильной оценки потенциала злокачественности опухоли также необходимы дополнительные прогностические критерии, которые помогут определить принадлежность пациента к группе высокого или низкого риска опухолевой прогрессии, а также, возможно, расширить показания к органосохраняющим операциям. Однако результаты большинства исследований противоречивы, и пока не обнаружен универсальный прогностический показатель, определяющий индивидуальный прогноз у больных раком почечной лоханки и мочеточника.

Ключевые слова: переходно-клеточный рак, почечная лоханка, мочеточник, онкогены, иммуногистохимический анализ.

Komyakov B. K., Anichkov N. M., Makovskaya A. I. Immunohistochemical investigation of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 1. P. 3–10.

The paper reviews the data available in the literature in immunohistochemical investigation of transitional cell carcinomas of renal pelvis and ureter. The classical tumour characteristics of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract – pathological stage and grade. Traditional morphological criteria are not sufficient to precisely predict the biological behavior of transitional cell carcinomas of renal pelvis and ureter. Immunohistochemical investigation gives additional prognostic information in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.

Key words: renal pelvis, ureter, immunohistochemical available.

Для корреспонденции: Комяков Борис Кириллович, д. м. н., зав. кафедрой урологии, проф. СПбГМА им. И. И. Мечникова;
e-mail: Komyakovbk@mail.ru

Новообразования верхних мочевыводящих путей встречаются достаточно редко. По данным большинства авторов, опухоли лоханки составляют 4–8%, а мочеточников 1–2% всех новообразований верхних мочевых путей [1]. «Золотым стандартом» лечения рака почечной лоханки и мочеточника является нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря, как наиболее оправданное и радикальное оперативное вмешательство. В настоящее время такая тактика является общепризнанной [2, 3, 5, 6, 7, 8]. Вместе с тем дальнейшее изучение опухолей и широкое внедрение новых технологий в клиническую урологию заставляют внести коррективы в сложившийся стереотип лечения данных больных. За последние годы появились многочисленные сообщения об эндоскопических органосохраняющих операциях, лапароскопических нефруретерэктомиях, в том числе с использованием робототехники [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Своеобразие клинического течения и трудности в определении прогноза у больных с раком почечной лоханки и мочеточника диктуют необходимость

выявления факторов риска, позволяющих отличить агрессивные быстро прогрессирующие опухоли от медленно развивающихся и имеющих более благоприятное клиническое течение [15, 16]. По данным М. Кумано [15], пятилетняя выживаемость больных раком почечной лоханки и мочеточника составляет 67,8%, в то время как 32,2% больных умирает в течение 5 лет после проведенного оперативного лечения от рецидивов и метастазов опухоли, т. е. лечение каждого третьего больного оказывается неэффективным.

Такая ситуация делает определение прогноза у пациентов с карциномами верхних мочевых путей крайне актуальной проблемой для индивидуализации лечения больных в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли [17, 18]. Традиционно основное внимание уделяется стадии онкологического заболевания, гистологическому типу новообразования, степени его дифференцировки и патогенетическому варианту [16, 17, 18]. Однако прогноз заболевания остается в достаточной степе-

ни непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [19, 20]. Это обстоятельство побуждает к продолжению поиска тех критериев, которые позволят с большей точностью определить группы больных с неблагоприятными прогностическими факторами. Прогностические критерии у больных раком почечной лоханки и мочеточника включают набор клинических признаков, признаков, характеризующих общее состояние организма; показатели, определяющие злокачественный потенциал новообразования; режим и объем лечебных мероприятий. К настоящему моменту в литературе сообщается более чем о 100 факторах прогноза, дающих представление о биологическом поведении опухоли. Среди них выделяют две категории: (1) собственно прогностические факторы – клинические, патологоанатомические и биологические особенности онкологических больных и их опухолей, которые предсказывают исход заболевания, т. е. выживаемость и вероятность возникновения рецидива у пациента; (2) предсказательные факторы – клинические, патологоанатомические и биологические особенности, которые используют для оценки вероятности ответа на специфическую адьювантную терапию.

Прогностические факторы подразделяют на основные и дополнительные. К основным факторам риска относятся морфологические критерии опухоли: глубина инвазии новообразования и степень дифференцировки опухолевых клеток [21]. Дополнительные прогностические факторы включают морфологические, морфометрические, иммунологические, гистохимические, иммуногистохимические, клинические, демографические факторы и др. В последнее время для предсказания клинического течения новообразований и исхода при них большое значение придается иммуногистохимическим маркерам [22, 23, 24]. Ключевым моментом противоопухолевой защиты является распознавание, процессинг и презентация антигена иммунокомпетентным клеткам.

Среди опухолевых антигенов выделяют пять групп, различающихся по своему происхождению: 1) вирус-специфические антигены вирусов человека, вызывающих злокачественную трансформацию опухолевых клеток, таких как EBV, HBV, HSV; 2) яичковые – специфические опухолевые антигены, синтезирующиеся преимущественно в опухоли и редко экспрессирующиеся в нормальных тканях, за исключением герминогенных: MAGE, BAGE; 3) не-оантигены, появляющиеся в результате соматических мутаций: p53, CDK-4; 4) антигены, существующие в нормальных тканях, но гиперэкспрессированные в опухоли HER2/neu MUC1; 5) тканеспецифичные – дифференцировочные антигены тканей, из которых возникла опухоль: тирозиназа, PSA.

Наибольшее количество публикаций посвящено изучению прогностического значения гена p53 [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Ген p53 локализуется в 17-й хромосоме, является опухолевым геном-супрессором, белковый продукт, которого представляет собой ядерный транскрипционный фактор со многими функциями, включая блокирование прохождения клеток по митотическому циклу и индукцию апоптоза [32]. Подавляющее большинство этих исследований показали корреляцию между повышенной экспрессией гена p53 и низкой степенью дифференцировки карцином верхних мочевых путей [25, 27, 30], высокой глубиной инвазии [27, 30, 33, 34], метастазированием в регионарные лимфатические узлы [27], смертью от опухолевой прогрессии [30, 35] и плохим прогнозом [34]. Низкая экспрессия p53 – один из показателей для возможности проведения эндоскопической операции при диплоидных неинвазивных высокодифференцированных опухолях малого размера. Однако в ряде работ [30, 36, 37] оспаривается прогностическое значение этого показателя, так как не установлено зависимости общей пятилетней выживаемости пациентов после нефруретерэктомии [27] и рецидивирования опухолевого процесса у больных раком почечной лоханки и мочеточника от уровня экспрессии p53 [22]. Некоторые ученые предлагают использовать p53 в дополнение к TNM-классификации [38], а также в комбинации с другими прогностическими маркерами, например bcl-2 [39], антигеном Ki-67 [26].

p63 необходим для дифференцировки нормального уротелия. Экспрессия p63 выявлена в 96,2% опухолей почечной лоханки и мочеточника. Повышенная экспрессия белка p63 связана с высокой степенью инвазии опухоли и плохим прогнозом, однако это не подтверждено при многофакторном анализе [26].

Раково-эмбриональный антиген СЕА относится к четвертой группе выше представленной классификации. Выявлено увеличение СЕА у больных с метастатическим раком почечной лоханки и мочеточника в 30% [40] и 45% [41] случаев. Y. Sugaya (1997) сообщает о случае переходного-клеточного рака почечной лоханки с уровнем СЕА, достигающим 523 нг/мл, его данные подтверждаются сообщениями и других ученых [42, 43, 44]. Ими выявлены корреляции между высоким серологическим уровнем карциноэмбрионального антигена, с одной стороны, и степенью дифференцировки и глубиной инвазии опухоли – с другой.

HER-2/neu-белок (c-erb B-2) относится к семейству тирозин-киназных рецепторов эпидермального фактора роста, играющих важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [31, 45]. Сверхэкспрессия онкобелка HER-2/neu выявля-

на в 23% карцином почечной лоханки и мочеточника, 33% из которых были метастатическими. По мнению авторов исследования, пациенты с гиперэкспрессией протеина HER-2/neu – потенциальные кандидаты для лечения с использованием таргетной терапии [45]. Однако статистически достоверных данных о про-тоонкогене c-erb B-2 как о факторе риска у больных раком почечной лоханки и мочеточника не получено, так как его экспрессия не связана с выживаемостью и смертью в результате опухолевой прогрессии [35].

Vcl-2 является ведущим геном, определяющим механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз. Ген Vcl-2 кодирует образование белка, накапливающегося в митохондриях [46], определяется у 22% больных раком почечной лоханки и мочеточника [39]. Несмотря на то, что зависимость между экспрессией гена Vcl-2 и индексом апоптоза [47], рецидивированием опухолевого процесса у пациентов после нефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря [36], морфологическими параметрами опухоли и выживаемостью [48] не прослеживается, выявлена корреляция с глубиной инвазии новообразования [49]. Не существует однозначного мнения о связи гена Vcl-2 с отдаленными результатами лечения [39, 47, 49], что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Иммуногистохимическое исследование серологического уровня антигена карбоангидрата-CA19-9 может быть полезным прогностическим фактором опухолей уротелия, особенно при раке низкой степени дифференцировки [42].

Высокая значимость циклогеназ (СОХ-2 и СОХ-1) в жизнедеятельности опухоли и проявлении их агрессивности обусловлена важной физиологической функцией этих энзимов в клетках организма. СОХ-1, ключевой фермент в синтезе простогландинов из арахидоновой кислоты, выявляется практически во всех тканях. В противоположность этому СОХ-2 экспрессируется в клетках многих злокачественных новообразований, приводя к подавлению апоптоза, активации неогенеза, к ускорению роста опухоли, повышению метастатического потенциала карциномы и неблагоприятному прогнозу онкологического заболевания [50]. Экспрессия СОХ-2 в клетках стромы карцином почечной лоханки и мочеточников достоверно связана высокой степенью инвазии и низкой степенью дифференцировки. Выживаемость была ниже у пациентов с опухолями, в которых выявлялась очень высокая экспрессия СОХ-2 в клетках опухоли, стромальном компоненте, в воспалительном клеточном инфильтрате. Прогноз хуже, если СОХ-2 экспрессия наблюдается как в клетках стромы, так и в воспалительном клеточном инфильтрате. По мнению авторов, стромальная СОХ-2 экспрессия может быть использована как маркер инвазивности и плохого прогноза у больных с карциномами верхних

мочевых путей [51]. Экспрессия циклооксигеназы-2 (СОХ-2) обладает высокой информативностью в отношении прогноза общей и безрецидивной пятилетней выживаемости при раке почечной лоханки и мочеточника [51, 52]. На основании анализа выживаемости, ученые доказали, что СОХ-2 и в меньшей степени СОХ-1 является независимым прогностическим показателем, по своей значимости превосходящим такие традиционно рассматриваемые факторы прогноза, как глубина инвазии опухоли и степень ее дифференцировки [51].

Одним из основных направлений исследований лаборатории механизмов канцерогенеза стало изучение основных компонентов цитоскелета – микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов в процессах опухолевой трансформации [53, 54, 55]. К20 относится к простым кератинам I типа и выявляется в опухолях уротелия [56, 57, 58].

Кератин 17 маркирует базальный слой переходного-клеточного уротелия почечной лоханки и мочеточника. Авторы считают, что экспрессию к17 можно рассматривать как маркер пролиферативного роста и признак дифференцировки рака почечной лоханки и мочеточников.

Простогландин E2, продуцируемый циклогеназой-2, влияет на поведение опухолевых клеток, вероятно, через один из простогландин E2-рецепторов, EP4-рецептор (EP4R) [59]. У 33,3% пациентов с коэкспрессией СОХ-2 и EP4R было рецидивирование опухолевого процесса. Простогландин E2-рецептор, EP4-рецептор (EP4R) регулируют опухолевую прогрессию у больных раком почечной лоханки и мочеточника, усиливая пролиферацию патологических клеток карциномы. Экспрессия EP1R, EP2R и EP3R выявлена у 19,8%, 25,7% и 13,9% опухолей почечной лоханки и мочеточника соответственно. Послеоперационная выживаемость пациентов с коэкспрессией СОХ-2 и EP4R была достоверно ниже, чем в группе больных, у которых не выявлена коэкспрессия этих белков. Коэкспрессия СОХ-2 и EP4R может использоваться как маркер опухолевой прогрессии выживаемости пациентов с неметастатическим раком почечной лоханки и мочеточника.

E-кадхерины – эпителиальные кальцийзависимые белки, осуществляющие адгезию между клетками [60]. Экспрессия E-кадгерина коррелирует с безрецидивной выживаемостью пациентов с карциномами верхних мочевых путей [61]. Было показано, что в части переходного-клеточных раков экспрессия кадхеринов полностью утрачена, что связано с плохим прогнозом и рецидивированием заболевания [71]. Многофакторный анализ выявил, что E-кадгерин – независимый прогностический фактор, который можно использовать в дополнение к классическим

факторам риска, особенно у больных с высокодифференцированными неинвазивными опухолями [37].

Внимание исследователей, стремящихся к поиску прогностических факторов при опухолях, было привлечено к протеогликану CD44, регулирующему контакты раковых клеток между собой и межклеточным матриксом. Экспрессия CD44s и CD44v6 протеинов коррелирует с глубиной инвазии и степенью дифференцировки, экспрессия CD44v3 связана только со степенью дифференцировки опухолевых клеток. Благоприятный прогноз был у пациентов с уровнем CD44s позитивных клеток ниже 25%. Экспрессия изоформ CD44 связана с опухолевой прогрессией и дифференцировкой. Однако CD44 не является независимым маркером, значимым для прогноза больше, чем классические прогностические критерии [62].

Фактор, индуцирующий гипоксию 1 (HIF-1), играет важную роль в адаптации клеток к гипоксии. В нормальном уротелии экспрессии HIF-1 не отмечается. Гиперэкспрессия HIF-1 связана с вовлечением в канцерогенез, прогрессию и метастазирование опухолей человека различной локализации. В работе H.L. Ke и соавт. [63] показано, что HIF-1 экспрессируется в 66% карцином верхних мочевых путей с корреляцией этого явления с глубиной инвазии, степенью дифференцировки опухоли, метастазированием в лимфатические узлы, стадией заболевания и с достоверным снижением общей и безрецидивной выживаемости больных.

Выработка опухолевыми клетками протеолитических ферментов приводит к деградации внеклеточного матрикса, что лежит в основе механизмов инвазии и метастазирования. Перспективным прогностическим маркером представляются показатели сывороточных матрикс-металлопротеиназ (MMPs). MMPs способны индуцировать злокачественную трансформацию клеток, апоптоз, а также их пролиферацию и дифференцировку. Известны также естественные тканевые ингибиторы MMPs (TIMPs), способные тормозить инвазию и метастазирование опухолей. У больных с повышенной активностью MMP-2 и MMP-3 значительно больше риск развития рака мочевого пузыря после радикальной нефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря [64]. Уровни 1- и 3-летних периодов без рецидивирования у больных с высокими значениями сывороточных матрикс-металлопротеиназ-2 и -3 составили 55% и 21%, у пациентов с нормальными значениями сывороточных матрикс-металлопротеиназ-2 и -3 – существенно выше, 92% [64]. Экспрессия MMP-2, MMP-9 коррелирует с глубиной инвазии опухоли. Однако, по данным ряда авторов [25], корреляция между экспрессией MMP-2 и MMP-9 в опухолях переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника и выживаемостью отсутствует. Экспрессия TIMP-1 характерна для ин-

вазивных опухолей, определяет худший прогноз течения заболевания и низкую выживаемость.

Катепсин В – это лизосомальная цистеиновая протеиназа, которая регулирует внутриклеточный белковый метаболизм. Высокое содержание катепсина В наблюдалось у пациентов с недифференцированными инвазивными метастазирующими опухолями [65]. Экспрессия катепсина В – фактор риска для опухолевой прогрессии, метастазирования и неблагоприятного прогноза у больных раком почечной лоханки и мочеточника [65].

Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена по наличию экспрессии антигена Ki-67 [37, 61, 66, 67]. Антиген Ki-67 является перспективным прогностическим маркером, участвующим практически во всех фазах митотического цикла и соответственно отражающим активность пролиферации [26]. Величина этого показателя коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток [23, 38, 46], глубиной опухолевой инвазии [21, 25, 30, 67, 68], наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдалённых метастазов [23, 25]. Высокий уровень индекса Ki-67 служит независимым прогностическим показателем высокой вероятности короткого безрецидивного периода и низкой выживаемости [23, 25, 36, 65], особенно у пациентов с низкой экспрессией протоонкогена p53 [25]. Использование индекса Ki-67 помогает выявить больных с высоким риском метастазирования и рецидивирования [66]. Некоторые авторы считают, что индекс Ki-7 имеет слабое прогностическое значение, и его роль в клинической практике ограничена [67]. Проведение сравнительных исследований с использованием ядерного антигена пролиферирующих клеток и индекса Ki-67 показало высокую корреляцию между ними [67], а также корреляцию ядерного антигена пролиферирующих клеток с экспрессией опухолевого гена-супрессора p 53 [26]. В работах многих исследователей подчеркивается значимость пролиферативной активности опухоли для прогнозирования течения и исхода лечения карцином верхних мочевых путей [66, 68]. Индекс пролиферации достоверно увеличивается при переходе преинвазивного рака в инвазивный и нарастает при увеличении стадии опухолевого процесса. В мировой литературе нет единого мнения о значении пролиферативной активности переходно-клеточных опухолей для определения их радиочувствительности. Кроме того, существует ряд работ [23], доказывающих зависимость химиочувствительности опухоли от ее пролиферативной активности. Лучшие результаты при лечении больных раком почечной лоханки и мочеточника с использованием химиотерапии (цисплатин, блеомицин, митомицин) наблюдались в группе с изначально более высокими показателями индекса

пролиферации, у таких пациентов в процессе химиотерапии наблюдался более выраженный патоморфоз, чем в группе больных с первоначально невысокими значениями Ki-67.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток влияет на определенные фазы митотического цикла и на репарацию ДНК. Его изучение нашло широкое применение в онкоморфологии. Степень выраженности ядерного антигена пролиферирующих клеток коррелирует с глубиной опухолевой инвазии (выше при T3 и T4, чем при T1 и T2) и степенью дифференцировки опухолевых клеток (выше при G3, чем при G2 и G1). При высоком уровне ядерного антигена пролиферирующих клеток опухолевой ткани вероятность возникновения рака мочевого пузыря у больных после радикальной операции выше, чем при низком [69].

Комплекс циклина и циклинзависимой киназы регулирует переход клеток из пресинтетической фазы в фазу синтеза ДНК. В отношении рака почечной лоханки и мочеточника лучше изучен ингибитор p27. Уменьшение уровня белка p27/Kip сопровождается опухолевой прогрессией. Низкий уровень белка p27/Kip наблюдается в опухолях с высокой глубиной инвазии и метастазированием в лимфатические узлы. Уменьшение экспрессии ингибитора p27 сопровождается высоким риском опухолевой прогрессии [70]. Это указывает на то, что уровень белка p27/Kip может быть ценным прогностическим фактором выживаемости больных раком почечной лоханки и мочеточника [71]. Была подтверждена зависимость высокого уровня циклина с большей вероятностью развития рецидива и прогрессированием опухолевой инвазии [72].

R-гликопротеид (продукт гена мультилекарственной резистентности) выражен в 25% случаев переходного-клеточного рака верхнего мочевого тракта, хотя зависимость между его содержанием и классическими прогностическими критериями не прослеживается. Выживаемость больных с R-гликопротеидом в опухолевой ткани была существенно ниже, чем у пациентов с новообразованием без R-гликопротеида, и адьювантная химиотерапия эффективна лишь у второй группы больных [73].

В строме инвазивных карцином почечной лоханки выявляются миофибробласты и отсутствуют CD34-позитивные стромальные клетки. CD34-позитивные стромальные клетки практически отсутствуют или немногочисленны в строме опухолей уротелия [24].

Альфа-метил-ацил-CoA-рацемеза (AMACR/P504S) – маркер рака предстательной железы. Его экспрессия связана с глубиной инвазии и степенью дифференцировки клеток опухоли. Он может использоваться как дополнительный прогностический фактор [74].

Секретирующие Г-КСФ-клетки были идентифицированы при иммуногистохимическом исследовании с помощью анти-Г-КСФ-антител в переходной-клеточной карциноме почечной лоханки. Показано, что опухоль, продуцирующая как минимум 3 цитокина, имеет значимо худший прогноз для пациента [75].

Выявление универсального прогностического маркера позволит определять принадлежность пациента к группе высокого или низкого риска опухолевой прогрессии, а также расширять показания к органосохраняющим операциям, которые выполняют урологи ведущих российских и мировых клиник [1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10].

Литература

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М. Диагностика опухолей верхних мочевых путей // Урол. и нефрол. 1998. № 5. С. 29–34.
2. Djokic M., Hadzi-Djokic J., Nikolic J. et al. Tumors of the upper urinary tract: results of conservative surgery // Prog. Urol. 2001. Vol. 11 (6). P. 1231–1238.
3. Palou J., Salvador J., Millan F. et al. Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: what to do? // J. Urol. 2000. Vol. 163 (3). P. 744–747.
4. Комяков Б.К. Диагностика и оперативное лечение опухолей верхних мочевых путей // Урол. и нефрол. 1998. № 3. С. 18–21.
5. Комяков Б.К., Идрисов Ш.Н., Новиков А.И., Гулиев Б.Г., Эль-Аттар Т.Х. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей // Урология. 2004. № 4. С. 12–16.
6. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Карлов П.А., Эль-Аттар Т.Х. Органосохраняющие операции при опухолях верхних мочевыводящих путей // Онкоурология. № 2. 2007. С. 26–29.
7. Herr H., Cookson M., Soloway S. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years // J. Urol. 1996. Vol. 156 (4). P. 1286–1287.
8. Jabour M., Desgrandchamps F., Cazin S. et al. Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: the long-term outcome // J. Urol. 2000. Vol. 163 (4). P. 1105–1107.
9. Keeley F., Bibbo M., Bagley D. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma // J. Urol. 1997. Vol. 157 (5). P. 1560–1565.
10. El Fettouh H., Rassweiler J., Schulze M. et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: results of an international multicenter study // Eur. Urol. 2002. Vol. 42 (5). P. 447–452.
11. Kural A., Demirkesen O., Arar O. et al. Modified «pluck» nephroureterectomy for upper urinary tract disorders: combined endourologic and open approach // J. Endourol. 1997. Vol. 11 (2). P. 131–134.

12. Shalhav A., Dunn M., Portis A. et al. Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: the Washington University experience // *J. Urol.* 2000. Vol. 163 (4). P. 1100–1104.
13. Akao J., Matsuyama H., Yamamoto Y. et al. Clinical significance of lymphovascular invasion in upper urinary tract urothelial cancer // *BJU Int.* 2008. Vol. 102 (5). P. 572–575.
14. Gupta R., Paner G., Amin M. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting // *Adv. Anat. Pathol.* 2008. Vol. 15 (3). P. 127–139.
15. Kumano M., Furukawa J., Yamanaka K. et al. Pathological prognostic factors of renal pelvic and ureteral cancer // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2006. Vol. 97 (6). P. 786–790.
16. Guan Y., Li N., Zhou L., He Z., Li M., Na Y. Study of prognostic factors of ureter cancer // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2007. Vol. 45 (18). P. 1260–1263.
17. Brown G., Matin S., Busby J. et al. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy // *Urology.* 2007. Vol. 70 (2). P. 252–256.
18. Ko R., Chew B., Hickling D. et al. Transitional-cell carcinoma recurrence rate after nephroureterectomy in patients who undergo open excision of bladder cuff v transurethral incision of the ureteral orifice // *J. Endourol.* 2007. Vol. 21 (7). P. 730–734.
19. Kondo T., Nakazawa H., Ito F. et al. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract // *J. Urol.* 2007. Vol. 178 (4). P. 1212–1217.
20. Wu C., Pang S., Chen C. et al. The impact factors on prognosis of patients with pT3 upper urinary tract transitional cell carcinoma // *J. Urol.* 2007. Vol. 178 (2). P. 446–450.
21. Fujii Y., Okuno T. et al. Adjuvant chemotherapy with MVP-CAB (methotrexate, vincristine, cisplatin, cyclophosphamide, adriamycin and bleomycin) for epithelial tumors of the upper urinary tract // *Hinyokika Kyo.* 1992. Vol. 38 (1). P. 55–59.
22. Terrell R., Cheville J. et al. Histopathological features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis // *J. Urol.* 1995. Vol. 154 (4). P. 1342–1347.
23. Rey A., Lara P., Redondo E. et al. KI67 proliferation index in tumors of the upper urinary tract as related to established prognostic factors and long-term survival // *Arch. Esp. Urol.* 1998. Vol. 51 (2). P. 204–210.
24. Kuroda N., Shimasaki N., Miyazaki E. et al. The distribution of myofibroblasts and CD34-positive stromal cells in normal renal pelvis and ureter and their cancers // *Histol. Histopathol.* 2006. Vol. 21 (12). P. 1303–1307.
25. Kamijima S., Tobe T., Suyama T. et al. The prognostic value of p53, Ki-67 and matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Int. J. Urol.* 2005. Vol. 12 (11). P. 941–947.
26. Moreno Sierra J., Fernandez C., Mazuecos Lypez M. et al. Systematic review about the usefulness and prognostic value of the p53 oncoprotein and proliferation marker Ki-67 for upper urinary tract transitional cell carcinoma // *Arch. Esp. Urol.* 2004. Vol. 57 (3). P. 327–335.
27. Watanabe J., Nishiyama H., Okubo K. et al. Clinical evaluation of p53 mutations in urothelial carcinoma by IHC and FASAY // *Urology.* 2004. Vol. 63 (5). P. 989–993.
28. Watanabe J., Nishiyama H., Kawanishi H. et al. Clinical evaluation of serum p53 antibodies in patients with upper urinary tract tumors // *J. Urol.* 2005. Vol. 174 (1). P. 73–75.
29. Dalbagni G., Ren Z., Herr H., Cordon-Cardo C., Reuter V. Genetic alterations in tp53 in recurrent urothelial cancer: a longitudinal study // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7 (9). P. 2797–2801.
30. Hashimoto H., Sue Y., Saga Y., Tokumitsu M., Yachiku S. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Int. J. Urol.* 2000. Vol. 7 (12). P. 457–463.
31. Bjerkehagen B., Fosse S., Raabe N., Holm R., Nesland J. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and its expression of p53 protein, c-erbB-2 protein, neuron-specific enolase, Phe 5, chromogranin, laminin and collagen type IV // *Eur. Urol.* 1994. Vol. 26 (4). P. 334–339.
32. Petersen I., Ohgaki H., Ludeke B.I. et al. p53 mutations in phenacetin-associated human urothelial carcinomas // *Carcinogenesis.* 1993. Vol. 14 (10). P. 2119–2122.
33. Lin H., Huang C., Wu W. et al. Mutation of the p53 tumor suppressor gene in transitional cell carcinoma of the urinary tract in Taiwan. Kaohsiung // *J. Med. Sci.* 2005. Vol. 21 (2). P. 57–64.
34. Zigeuner R., Tsybrovsky O., Ratschek M. et al. Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma // *Urology.* 2004. Vol. 63 (6). P. 1079–1083.
35. Fontana L., Garcia G., Arcas M. et al. The expression of p53 and c-erb-2 in transitional cell carcinoma of the kidney pelvis and ureter and its relation to tumor progression and survival // *Arch. Esp. Urol.* 2002. Vol. 55 (7). P. 792–726.
36. Joung J., Yang S., Jeong I. et al. Identification of immunohistochemical factors that predict the synchronous or metachronous development of bladder tumors in patients with upper urinary tract tumors // *Urol. Int.* 2008. Vol. 81 (3). P. 306–311.
37. Fromont G., Rouprkt M., Amira N. et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in up-

- per urinary tract transitional cell carcinoma // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48 (5). P. 764–770.
38. Lindemann-Docter K., Knechel-Clarke R. Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management // *Urologe A.* 2008. Vol. 47 (5). P. 627–636.
 39. Furihata M., Sonobe H., Ohtsuki Y. et al. Detection of p53 and bcl-2 protein in carcinoma of the renal pelvis and ureter including dysplasia // *J. Pathol.* 1996. Vol. 178 (2). P. 133–139.
 40. Ordóñez N. Significance thrombomodulin immunostaining in diagnostic carcinoma of the renal pelvis // *Histopathology.* 1997. Vol. 31 (6). P. 517–524.
 41. Dexeus F., Logothetis C., Sella A. et al. Serum biomarkers in metastatic renal cell carcinoma // *Urology.* 1991. Vol. 38 (1). P. 6–10.
 42. Ikemoto S., Iimori H. Two cases urothelial cancer with high serum levels of carcinoembryonic antigen and TA-4 // *Int. Urol.* 1993. Vol. 51 (2). P. 105–107.
 43. Fujii Y., Okuno T., Masuda M., Hirokawa M., Iwabuchi K. A case of transitional cell carcinoma of renal pelvis with extremely high serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) // *Hinyokika Kyo.* 1992. Vol. 38 (1). P. 55–59.
 44. Kato S., Yasuda M., Nakano M. et al. Superficial urothelial carcinoma of ureter with elevated serum CA19-9 and CEA // *Hinyokika Kyo.* 2004. Vol. 50 (2). P. 99–102.
 45. de Pinieux G., Colin D., Vincent-Salomon A. et al. Confrontation of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization for the assessment of HER-2/ neu (c-erbB-2) status in urothelial carcinoma // *Virchows Arch.* 2004. Vol. 444 (5). P. 415–419.
 46. Nakanishi K., Tominaga S., Hiroi S. et al. Expression of survivin does not predict survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Virchows Arch.* 2002. Vol. 441 (6). P. 559–563.
 47. Sejima T., Miyagawa I. Expression bcl-2, p53 oncoprotein, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in transitional cell carcinoma of the renal pelvis // *Eur. Urol.* 1999. Vol. 35 (3). P. 242–248.
 48. Nakanishi K., Tominaga S., Kawai T. et al. Expression bcl-2 oncoprotein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. the renal // *Virchows Arch.* 1998. Vol. 432 (5). P. 445–450.
 49. Noto K., Fujime M., Isobe H. et al. Determination of urinary CA19-9 levels in urothelial cancer—assessment of its role in diagnosis // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1997. Vol. 88 (3). P. 406–413.
 50. Болдарян Н.А., Пожариский К.М., Винокуров В.Л., Тен В.П., Самсонова Е.А. Прогностическое значение уровня экспрессии циклооксигеназ (COX-1, COX-2) при раке эндометрия (клинико-иммуногистохимическое исследование) // *Вопр. онкол.* 2008. Т. 54 (1). С. 40–46.
 51. Kang C., Chiang P., Huang S. Correlation of COX-2 expression in stromal cells with high stage, high grade, and poor prognosis in urothelial carcinoma of upper urinary tracts // *Urology.* 2008. Vol. 72 (1). P. 153–157.
 52. Miyata Y., Kanda S., Nomata K., Eguchi J., Kanetake H. Expression of cyclooxygenase-2 and EP4 receptor in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *J. Urol.* 2005. Vol. 173 (1). P. 56–60.
 53. Bershadsky A.D., Vasiliev J.M. *Cytoskeleton.* New York: Plenum Press, 1988. 285 p.
 54. Петров С.В., Райхлин Н.Т. *Руководство по иммунохимической диагностике опухолей человека.* Казань, 2000.
 55. Moll R., Franke F.W., Schiller D.L. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells // *Cell.* 1982. Vol. 31. P. 11–24.
 56. Moll R., Lowe A., Laufer J., Franke W.W. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies // *Am. J. Pathol.* 1992. Vol. 140. P. 427–447.
 57. Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors // *Intermediate filaments.* 1998. Vol. 31. P. 205–262.
 58. Fuchs E. Intermediate filaments and disease: mutations that cripple cell strength // *J. Cell Biol.* 1994. Vol. 125 (3). P. 511–516.
 59. Miyata Y., Ohba K., Kanda S. et al. Pathological function of prostaglandin E2 receptors in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Virchows Arch.* 2006. Vol. 448 (6). P. 822–829.
 60. Tsujimoto Y., Komori K., Tsujimoto M. et al. Immunohistochemical studies of p53, Ki-67, E-cadherin and beta-catenin on renal pelvic and ureteral cancers // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2008. Vol. 99 (1). P. 1–6.
 61. Masuda M., Takano Y., Iki M. et al. Expression and prognostic value of CD44 isoforms in transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter // *J. Urol.* 1999. Vol. 161 (3). P. 805–808.
 62. Ke H., Wei Y., Yang S. et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha predicts an unfavorable outcome in urothelial carcinoma of the upper urinary tract // *Int. J. Urol.* 2008. Vol. 15 (3). P. 200–205.
 63. Gohji K., Fujimoto N., Komiyama T. et al. Expression of metalloproteinase-2, metalloproteinase-3 in transitional cell carcinoma of upper urinary tract // *Cancer.* 1996. Vol. 78 (11). P. 2379–2387.
 64. Miyata Y., Kanda S., Nomata K., Hayashida Y., Kanetake H. Expression of metalloproteinase-2, metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in transitional cell carcinoma of upper urinary tract: correlation with tumor stage and survival // *Urology.* 2004. Vol. 63 (3). P. 602–608.
 65. Kamai T., Takagi K., Asami H. et al. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Urology.* 2000. Vol. 56 (2). P. 331.

66. Eltz S., Comperat E., Cussenot O., Rouprkt M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract // *BJU Int.* 2008. Vol. 102 (5). P. 532–535.
67. Cheville J., Terrell R., Cohen M.B. Use of proliferative markers Ki-67 (MIB-1) and proliferating cell nuclear antigen (PC10) in transitional cell carcinoma of the renal pelvis // *Mod. Pathol.* 1994. Vol. 7 (7). P. 794–800.
68. Zhang X., Kong C., Takenaka I. Evaluation of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Urology.* 2001. Vol. 57 (5). P. 981–985.
69. Kamijo T., Sato T., Yanagizawa R. et al. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in renal pelvic and ureteral cancers and its prognostic value // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1994. Vol. 85 (6). P. 938–944.
70. Masuda M., Takano Y., Iki M. et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) expression in transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter // *J. Urol.* 2000. Vol. 161 (3). P. 805–808.
71. Kamai T., Takagi K., Asami H. et al. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter // *BJU Int.* 2000. Vol. 86 (1). P. 14–19.
72. Furihata M., Ohtsuki Y., Sonobe H. et al. Prognostic significance of cyclin E and p53 protein overexpression in carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Br. J. Cancer.* 1998. Vol. 77 (5). P. 783–788.
73. Shinohara M., Okazawa A., Suzuki M. et al. Clinical investigation of renal pelvic and ureteral cancer with special reference to adjuvant chemotherapy // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1995. Vol. 86 (8). P. 1375–1382.
74. Nakanishi K., Hiroi S., Tominaga S. et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (7). P. 2583–2590.
75. Lindemann-Docter K., Кнъchel-Clarke R. Histopathology of urothelial carcinomas: crucial for patient management // *Urology A.* 2008. Vol. 47 (5). P. 627–636.