

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Низов Алексей Николаевич

студент Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, факультет
фундаментальной медицины, г. Москва

Перепечин Дмитрий Владимирович

научный руководитель, научный руководитель, кандидат медицинских наук, врач-уролог ФГУ
НИИ Урологии Росмедтехнологии, г. Москва

????????

??2-5%????????????????????
? ?????????? ?????????????????? ?????????????????? ?? ?????????? ?????????? ??????
??70%????????????????????????????????
????????? ? ?????? 4 % ????? ?????????????????? ???????????.

??, ??????????
????????????????? ?????????? ??????????. ?????? ? ??? ?????????????? ?????????? ?????????
??
????????? ? ?????????????????? (????????? ?????????? ?????? ?????????????????????
?????????? ??????????? 50—90 %) ? ? ??????????? ??????????????????? ??????????? (2
?????? ? ??????). ?? ??????? ??????????????? ?????????????? ??????????????????????? ??
2010 ?. ? ?? ?????? ??????????????????????? 13 562 ?????????? ? ?????? ?????????? ???????,
??? ????? ? ??????? ?? ?????? ?????? ?????????? ??????? ?????????????? 4,5 % ???
????????????????????? ??????????????????????. ? 60 % ??????????? ??? ?????????? ??????
?????????????? ?? I—II ??????? ? ? 11,3 % ?? IV ??????. 23 % ????? ????????????? ?
??
????????? ??????????? ??????. ?????????????? ?????????????? ?????? ?????????? ??????
?????????????? 8,2 %, ??? ??????????????? 10-?? ??????

?? ??????? ??????? 2010 ??? ??????????? ? ?????? ????????????????????? 260 000 ?????
????????? ??? ? ??????? ? 76 000 — ? ??????. ?????????? ??????? ? 2,5—6 ??? ?????
????????? ???
????????? ??????? ??????????????? ? ?????? ????????? 35 ???, ??????, ? ?????????????? ?????

????????? ???????? ?????? ??? ????? ?????????????? ? ???????? ?????????? [1].

??????????? ?????? ???????? ???????? (????????????????????? ????????,
????????????????? ? ??.) ?????????? ?????????? ???????? ?????????????? ?? ?????????????
????????????????????? ?????????????????? ? ?????????????? ?????????? ?????? ?????????? ???.
???
????????????? ??. ??????????????????
??? ??????????????
?????? ?????????? ?????????? ?????? ?????????? ??????????, ?????????????? ???
????????????????????? ?????????? ?????????? ???????????????.

??????????????? ???????????????? ? ?????????????????????????? ???????????????? ?????
????????????? ???????? ?????????????? ?????????????????? ??????????????????????????????????????
???—?????????????
????????? ? ?????????? ?????????????????? ?????????? ?? ?????????????? ??????????????. ???????
????????????????? ?????????????? ?? ?????????? ?????????? ?????? ? ?????????????????? ??????????
?????????.

????????????????? ?????????????????????????????? ?????????? ?????????? ??????????????,
????????????????? ?????????????? ?????????? ??????????, ?????????????????????? ?????????????? ?
?????????, ??? ?????????? ?????????????????? ?????????? ?????????????????? ? ?????????????????? ?
?????????????????????????????????????. ??????????, ???
????????? ?????????????????? ? ?????????????????????? [17]. ?????? ?????????????????
?????????????????????????????, ??,
??? ??? ??? ?????????????????? ?????????? ?????????????? ??????????.

????????????????? ?????? ?????????????????????????????? ?????????????????? ??????? ? ?
????????????????? ??????????????????. ?????????? ?????????????????? ?????????????????????????????
????????? ?????????? ?????????? ?????????????????? ? ?????????? 1.

????????? 1.

????????????????????????????????????? ?????????? ?????? ?????????? ?????????? [35]

??????	???????	??
?????????????????	EGFR	????? ???, ??
? ??????????	HER-2/neu	

	c-myc	
	FGFR3	
??????????	p53, Rb	
???????????? ?????		
??????????	p21, p27, Ki-67, ?????? D, ?????? ?	
???????????? ?????		
???????? ?????????????? ?????????	MMP-2, CD44, E-????????	
???????? ?????	EGFR, VEGF	

??????????, ??????????? ?????????? ?????? ?????????????????? ????????? (p53, p16, p27) ? ?????????????? ?????? ??????. ??????? ?????????????? p16, p27, EGFR ?????????????? ????????????? ?????????????? ??????????. ?????? ????????????? ?????????????? ?????????????? ????????? ?????????? ?????????? ?????????????? ??????.

????????, ?????????????? ?????????? ????

????????????????? — ?????? ?????????????????? ?????????????, ? ?????? ?????????? ?????? ?????????????? ? ?????? ? ??????? ?????????????? ?????????????? ?????????? ??????????-????????? ? ?????? ?????????????? ??????. ?????????????????????????? ?????????? ?????????? — ?????????????? ?????????? ?????????, ?????????????? ? ?????? ? ??????? ?????????????????????????? ??????????.

??
????????????????, ??????? ?????????? ????????????????? ??????????? ???????,
???????????????? ????????? ? ????????? ? ?????????????????????.

253 — ????????? ??????-???????????? ????????????? ?????, ????????? ??????
???????????? ????? ? ????????????????? ????????????????? ??????? ???????, ?????????????
?????????????????, ??????????????????????????. ???
???????????????????? ??????????? ? ????? 253 ? ????????????????? ??? ?? ????????????? ?
????????????????????????[26]. ???
????????????????253 ???[21]. ?????????????????
??? ??????? 253 ? ?????? ?????????? ????????????????? ?????????, ??? ?????????? ?
????????????? ?????????? ??????, ?????????????? ? ?????? ? ??????? ??????? ?? ?????
???????????????? ?????????? ???????????, ????????????? ?-Na ?????????????? ? ??.
???,
???. ???
???????????????????? ?????????? ? ????? 253 ?????????????? ?????????????? ?????? ?????? ?
????????????? ????? ? ????????????????? ??? ?? ??????-????????????? ? ??????-????????????
??????????.

??? ????????????????????? ?????? ????????????? ??????? Frank I. et al ??????????, ??? ???
???????????? ??-21 ????????????????? ?????????????? 253 ? 216 ?????????? ?????? ??????????
???????????? ? 15,5 ????? [35]. ??? ????????????? ?????????????? ?????????????????? ? ??????????
Monabati ? ??????. ?????????, ??? ??????? ?????????? ?????? ?????? ?? ??????????
????????????????????????????????????[3]. ???253?
Ki-67 ????????? ?? ????????????? ?????????? ?????????????????????? ? ?????????????? ?????????
????????????????????????[25]. ??????????????????-????????????????????????????????????
????????????????? 80 % ????? ????????? ? ?????????????????????? ?????????????????
???????????????????? ????????????? ? ?????????????? ? ?????????????? ????????????? [18].
????????????????????? ????????? ?????????, ? ??? ?????? ? ? ?????????
??.
????????10—20%??
????????????????????????[6,18]. ???
??, ?????????????????
??, ???
????????, ?? ??????? ?????????? ????????????????? ???????????.

??53????????????
????????????????, ??????? ????????????? ????????? ? ????????? ???????????,
??[31].????????????????????,????????????????
bcl-2 ? 53 ??????? ? ??????? ????????????? ??????? ??????? [20]. ?
???????????? Stober ? ??????. ???????, ?? ??????? ?????????????
???????????? ? ??????? ??????? ? 53-???????????? ????????? ????????? 30
??????, ? ? ??????? ? 53-???????????? — 82 ?????? [32]. ? ?????? ???????,
?????????? ?? ??, ?? ?????????? ??????????? 53 ??? ??????? ? ??????
??????????, ?????? ???????, ?? ?????????? ?? 53 ?????? ??????
??,????????????????????????????
?????? ?????????, ?? ??? ????????????? ????????????? ??????? ?????????
???????????? ????????? ? ????????????? ????????????? ????????? (53, ?16, EGFR)
? ?????????? ?????? ?????? ??????? ? ????????????????????? ???????
???????????????? [11; 34].

53 ????????????? ????????????? ?21 — ????????? ?????????????
????waf1/cip1. ?21 ?27—????????-????????????????????????????????????
???? G1 ? ??? S. ??????? ????????????? ?21 — ????????????? ?????????
??,????????????????????????????53,??
????????????????21,??
????????, ?? ?????????, ? ??????? ?21 ????????????? [29]. ????? ?27 ?????
???????????? ??????? ????????????? ????????? ?????? ?? ??? G1 ? ??? S. ?
????????????????,????????????????????,????????????????,????????????????????27
??
????????????, ? ??? ????? ? ? ?????????? ??? ????????? ?????? [24]. ? ??? ?
???????????????? ????????????? ????????????? ?27, ??????? ? ? ?i-67
??145
??
???????????????? ?27 ????????????? ??????? ? ?????? ??? ?????? (P =
0.0302) [24]. ????????????? ????????????? ????????? ??? ?16 [24].

Ki67 — ?????, ??????? ??? S ? G2 ?????
???????????? ??????, ?????????? ??? ? ? ?????? ????????????????? ???????, ?????
?????????? ? ??????????????. ??????? ????????? ?i-67 ??? ????????????????? ? ??????
????????????????????????????????????,?????????? ? ?????????? ?????????? ? ?????????????
???????????????????? ????? [27]. ????????????? Ki-67 ?????????? ?????? ?????????????

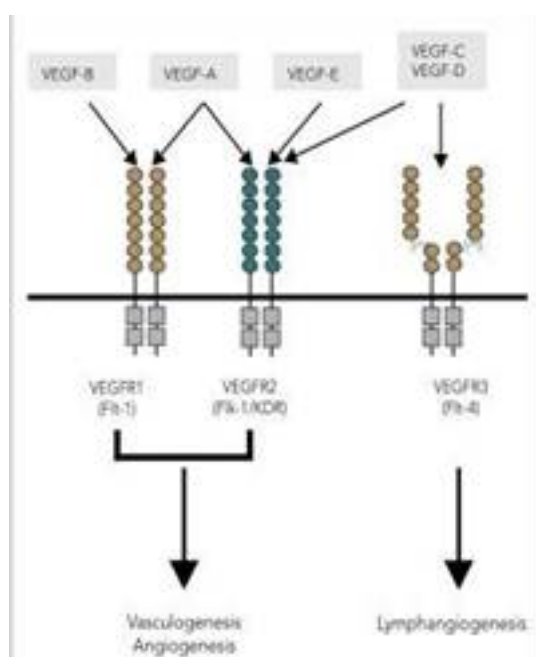
????????? ???? ?, ?????????????, ???? ????????????? ??????.
????????????????? Ki-67 ??? ??????-????????? ??? ??? ?????????????? ?
??, ??????
???
???? ?????? ?????????????????? ??? ?27 ? Ki-67, ?????????????????? ?
????????????????????????????????????, ??? ?????????????????????????????
???
???????????????????????????????????? Ki-67, ?????????????????????????????
? ?????? ?????????????? Ki-67 ?????????????????? ? ?????? ??????????????
????? ? ? Ki-67 ?????? ?????????????? ?????????????? ?????????????????
????????? ?????????????????? ??? ?????????? ?????? [27].

???????????? ?????????? ?????? ??????, ?????????????? ??????. ? ???
????????????????????????? bcl-2, ?????????????????? ??????????????????
bcl-2, mcl-1, Bcl-X, ???, Bad, ??? ? ?????????? ?????? [16]. Bcl-2 —
????????????????? ??????, ?????? ?????????????? ?????????????? ? ?
?????????????????????????????????. Bcl-2, ??????-3??53 ?????????????????
?????, ??? ?????????? ?????????? ?????? ? ?????????? [22].

????????????????????????????????, ?????????????????????????????
????????? ?????? ??? ?????? ?????????? ?????? ? ?????????? ?????,
?????????????????, ???
??, ?????????????
????????????????????????, ??????????????????????????. ?????????????
????????????????????, ???
??
?????????????, ??? ??? ?????? ?????????? ?????????????? ?????????????? [14].

???????? ????????????????? ?????????

? ?????????? ?????? ?????????? ?????? ?????????? ?????????????,
??
????????????? ?????????????????? (???) ?????????? ?????????????? ?
????????????? ?????????????? ?????????? ?????? ?????????????? ??
?????????????—??
????????????? ?????? ?????????? ?????????????????????, ??????????
????????????? ?????????? ? ?????????????? ??? ?????????????????? ??



????????????????,??
???????????????? [4]. ?????? ?????????? ??????????????, ??? ??????????
????????? ?????????? ??? VEGF ?????? ????????????? ?????????? ?
?????????????????. ?????????? ?????????????? ?????????????????????? ??????????
????????????? VEGF ? ?????????????? ???????, ?????????????????? ? ??????????
?????????, ? ??? ?????????????? ?????????????? ??? ?????????? ?????????? ??????????
?????????????, ?????????? ?????? ?????????? [8].

??????, ?????????? ?????????? ?????????????????? ?????????? ??????????
????????????????? ?????????? ??????, ?????????? EGFR (WIH HER1). EGFR
??,????????????????????????????
????????????????? ??????? ? ?????????? ? ?????????? ?????????????? ?????? ?
?????????????????????. ???EGF?TGF-a,
???.??
????? ?????????????????? ? ?????????? ?????? ?????????????? ??????????????
????????????????????????EGFR?????????????????Her2/neu.????????????????????????????
????? ?? ?????????? ??????? ?????????? ? ?????????????? ?????????????? ?????,
????????????????????????????????HER-2/neu.????????????????????????????????????
????????????????? ?????????, ?????????? ?????????????? ??????, ??????????
????????????????? ??????????????.

????????????????????,????????????????????HER-2/neu????????????????????????
????????????????????[31].??
??? ????????????????? HER-2/neu ? ?????? 53 ?????????????? ? ?????????? ?
????????????????? ? ?????? ?????????? ?? ?????????????? ?????????????????, ? ?
??HER-2/neu? ??????????????
??
??
??? ?????????????? ?????? ?????????? ?????????????? HER-2/neu ?
??,????????????????????????
cerb-B4 ?????????? ?? ?????? ?????????????? ?????????????? [23].

? ?????????? ?????????? ?????? ??????? ? ?????????? ?????????????? HER-2/neu —
??
????????? ?????? ?????????? ?????????? ?????????????????? ?????? ????, ? ?? ??????
????????????????????? ??????, ??? ? ?????????????????? ?????? ?????? ?????????????? ?

?????????? ????? ?????????? [7].

? ?????????? ?????????? ?????????????? ?????????????? ??????????
????????????EGFR,??
????????????? ?????????????? ??????? [9]. ?????????????????? EGFR ???????????, ???
????????, ? ?????????????????????? ?????????? ??????? ? ?????????? ??????????? ?
????????????????? ?????????????????????? [13]. ?????????? EGFR ??? ?????????? ??????????
?????????????????????. ???????, ??????????????????????????????, ??????????????????????????,
?????????????????, ???
????????? ?????????? — ?????????????????? ??????????. ?????????????????? ??????? ??????
?????????? ?????????? ?????????????????, ???????????????, ? ?????? ??????????
????????????????????????? ??????????????. ??????? ?? ??? ??? ??? ?????????????????,
?????????????????, ?????? ?????????? EGFR ??????? ?? ????? ????. ??????????????
?????????????? EGFR ?????????? ? ?????????????????????????? ?????????????? ???????,
????????????????????? ?????????????????? ? ?????????????????? ?????????? [22].

? ????????????????? Hussein ?????? ??????????, ??? ?????????????
????????????EGFR??
????????? ?????????????? [12]. ??????? Popove et al. ? ?????? ?????????????????? ??
????????? ?????????? ?????????????????????? ??????? ?????????????????? EGFR ?
????????????????????? ?????????????? ??????????????????, ?????????? ?????????? ?????????????????? ?
????????????? ?????????????????????? [17]. ?????????????????? Memon et al. ?????????? ??????
??
????????????????? EGFR ? ?????????????????????? ?????????????? ?????????? ?????????? [17]. ??
??
EGFR??
????????? ??? ?????????????????? ?????????????????????? EGFR ? Her3, ? ?????? Her4, ?????
????????????? ?????????????????????? ??????? ?????????????????????? EGFR ? ??????
????????????????????? ??????????????. ??? ?????????????? EGFR ?????????????????? ?
????????????????????????? Her3 ? Her4 ?????????? ?????????????? ?????????????? ??????????
????????????????????????? [17].

?????????????????????????, ??????????????????????, ?????????????????????????????????
????????????? ?????????????? ?????????????? ?????????? ? ?????????? ?????????????????? ?????????? ??????????
??
?????????????, ??????, ??? ?????????????? ??????????, ?????????? ? ??????????????????

1.?????????? ?.? ??????????????? ? ??????????????? ???????????
 ???????-???????????????? ? ???? ? ??????? ?????? ????????? ??????? / ???????????:
 ??????-???????? ??????????? ??????????? ? ??????? ?????????? ??????-
 ??????????????? ???????. — 2009. — ??? 13, ? 1. — ?. 87—89 . — ISSN
 1561-6274.

3.Amirghofran Z, Monabati A, Khezri A, Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder and its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2// Pathol Oncol Res. 2004 V. 10. ? 3. P. 154.

5. Brunner A, Mayerl C, Tzankov A. Prognostic significance of tenascin-C expression in superficial and invasive bladder cancer// J Clin Pathol. 2004 Sep. V. 57. ? 9. P. 927—31.

7. Coogan CL, Estrada CR, Kapur S, Bloom KJ. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder// *Urology*. 2004 Apr. V. 63. ? 4. P. 86—90.

9.Fry DW, Bridges AJ, Denny WA. Specific, irreversible inactivation of the epidermal growth factor receptor and erbB2, by a new class of tyrosine kinase inhibitor//

Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Sep. V. 95. ? 20. P. 23—34.

10.Giannelli G, Sgarra C, Porcelli L. EGFR and VEGFR as potential target for biological therapies in HCC cells// Cancer Lett. 2008 Apr. V. 262. ? 2. P. 57—64.

Epub 2008 Jan 11. 11.Han JL, Xie WL, Huang J, Yao YS. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in human bladder transitional cell carcinoma// Ai Zheng. 2003 Nov. V. 22. ? 11. P. 58—61.

12.Hussein M Khaled, Abeer A Bahnassy. Clinical significance of altered nm23-H1, EGFR, RB and p53 expression in bilharzial bladder cancer//BMC Cancer 2009. V. 9. ? 32 doi:10.1186//1471-2407-9-32.

13.Ibrahim N, Elzagheid A, El-Hashmi H. The Potential Value of EGFR and P53 Immunostaining in Tumors of the Urinary Bladder// Libyan J Med. 2009. Dec V. 4. ? 4. P. 3—5.

14.Ioachim E, Michael M, Stavropoulos NE. A clinicopathological study of the expression of extracellular matrix components in urothelial carcinoma// BJU Int. 2005. Mar. V. 95. ? 4. P. 5—9.

15.Jerom Pitch, Antony V.D'Amico. Oncourology. ????? 4. ??????? ?????? — ?. 336.

16.Leng J, Zhang Y, Yao X, Expression of bcl-2 and p16 in transitional cell carcinoma of urinary bladder// Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2000 Jan V. 38. ? 1. P. 1—3.

17.Memon AA, Sorensen BS, Meldgaard P. The relation between survival and expression of HER1 and her2 depends on the expression of HER3 and HER4: A study in bladder cancer patients// Br J Cancer 2006. V. 94. ? 11. P. 3—9.

18.Nargund VH, Tanabalan CK, Kabir MNManagement of non-muscle-invasive (superficial) bladder cancer// Semin Oncol. 2012 Oct. V. 39. ? 5. P. 59—72. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.08.001.

19.Nakagawa T, Kanai Y, Saito Y. Increased DNA methyltransferase 1 protein expression in human transitional cell carcinoma of the bladder// J Urol. 2003 Dec. V. 170. ? 5. P. 24-63.

20.Nakopoulou L, Mylona E., Papadaki I. et al. Study of phosphor-B-catenin subcellular

distribution in invasive breast carcinomas in relation to their phenotype and the clinical outcome//*Modern Pathologi*. 2006. V. 19. P. 556—563.

21. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes// *Oncogene*. 2007 Apr. V. 26. ? 15. P. 57—65.
22. Rebecca A. Mason, Elaine V. Morlock, Margaret R. Karagas. EGFR pathway polymorphisms and bladder cancer susceptibility and prognosis// *Carcinogenesis* V. 30 ? 7. P. 1155—1160. 2009 doi:10.1093/carcin/bgp077 Advance Access publication April 16, 2009.
23. Rotterud R, Nesland JM, Berner A. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium// *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1344-50.
24. Ruas M, Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives// *Biochim Biophys Acta*. 1998 Oct. V. 1378. ? 2. P. 15—77.
25. Rodríguez-Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carrero J. p53 and ki67 expression as prognostic factors for cancer-related survival in stage T1 transitional cell bladder carcinoma // *Eur Urol*. 2002 Feb. V. 41. ? 2. P. 18—28; discussion 188-9.
26. Seargent JM, Loadman PM, Martin SW, Naylor B, Bibby MC, Gill JH. Expression of matrix metalloproteinase-10 in human bladder transitional cell carcinoma // *Urology*. 2005 Apr. V. 65. ? 4. P. 15—20.
27. Shariat S.F., Ashfaq R., Sagalowsky A.I., et al. (2007) Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma// *J. Urol*. 177, 481.
28. Sitohy B, Nagy JA, Dvorak HF. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target // *Cancer Res*. 2012 Apr V. 72. ? 8. P. 9—14.
29. Stein J.P., Ginsberg D.A., Grossfeld G.D., et al. (1998) Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 90, 1072.

30. Sumi T, Yoshida H, Hyun Y. Expression of matrix metalloproteinases in human transitional cell carcinoma of the urinary bladder// Oncol Rep. 2003. Mar-Apr. V. 10. ? 2. P. 34—59.
31. Taraboletti G, Micheletti G, Rieppi M. Antiangiogenic and antitumor activity of IDN 5390, a new taxane derivative// Clin Cancer Res. 2002. Apr. V. 8. ? 4. P. 18—28.
32. Wolf H K, Stober C, Hohenfellner R. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas// Tumour Biol. 2001. Sep-Oct. V. 22. ? 5. P. 32—36.
33. Vasala K, Kuvaja P, Turpeenniemi-Hujanen T. Low circulating levels of ProMMP-2 are associated with adverse prognosis in bladder cancer// Tumour Biol. 2008. V. 29. ? 5. P. 29—86. Epub 2008 Sep 19.
34. Zigeuner R, Tsybrovskyy O, Ratschek M. Prognostic impact of p63 and p53 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma // Urology. 2004 Jun V. 63. ? 6. P. 79—83.
35. Zarei S, Frank I, Boorjian SA. Prognostic Significance of Measured Depth of Invasion of Urothelial Carcinoma of the Bladder Compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 Classifications// J Urol. 2012 Sep 18. pii: S0022-5347(12)04214-0