

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ НЕИНВАЗИВНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ РАКОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

titovevgeniy@ukr.net

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Статья является фрагментом НИР «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика і прогноз злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», № государственной регистрации 0117И000594.

Вступление. Уротелиальный рак является пятым по распространенности раком в мире [1]. В Украине заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) 10-11 на 100 тыс. населения в год, что составляет около 5 тыс. новых случаев, смертность – более 4 на 100 тыс. населения в год или более 2 тыс. [2]. Не смотря на то, что в большинстве случаев УРМП выявляется на неинвазивной стадии (в около 75%), проведенное по протоколу лечение – трансуретральная резекция мочевого пузыря и адъювантная химиотерапия – не всегда дает ожидаемый положительный результат [3]. Таким пациентам может быть показана радикальная цистэктомия и дополнительная химиотерапия. Для неинвазивного уротелиального РМП (НУРМП) характерно частое рецидивирование – в 30-85% и прогрессирование – в 10-30% [4]. Для прогноза клинического течения НУРМП и выбора лечебной тактики важен учет клинико-морфологических признаков заболевания, позволяющих определить риск рецидивирования и прогрессии опухоли.

Цель работы – исследование клинико-морфологических характеристик оперированных УРМП в Харькове за 2011-2015 гг. и выявления критериев рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Объект и методы исследования. В Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповалова за пятилетний период с 2011 по 2015 гг. прооперировано 1041 пациентов с диагнозом УРМП. Исследованы основные клинико-морфологические признаки УРМП. Подробно изучены макро- и микроскопические характеристики 106 случаев неинвазивного УРМП (НУРМП) без рецидивирования – I группа (46 случаев), НУРМП с рецидивированием без прогрессии – II группа (46 случаев) и НУРМП с рецидивированием и прогрессией – III группа (14 случаев). НУРМП I и II групп были взяты одинаковой дифференцировки: с G1 – по 19 случаев, G2 – по 17 случаев и G3 – по 10 случаев.

Была использована прогностическая система по алгоритму группы EORTC, в котором каждому фактору риска (размер, количество опухолей, степень ее дифференцировки, уровень инвазии в стенку МП и

окружающие ткани, наличие сопутствующего рака in situ, частоты рецидивов), влияющему на критерий прогноза, присвоен определенный балл [5]. Для исследования отбирались случаи, которые не имели рецидивов в анамнезе.

Связь между исследуемыми признаками определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Общее количество больных за 2011-2015 гг. составило 1041 случай. По данным Национального канцерреестра Украины с 2011 по 2015 гг. в Харьковском регионе было зарегистрировано 1635 случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря [2]. Следует учитывать, что в Харькове морфологическая верификация рака мочевого пузыря с 2011 по 2015 гг. была на уровне 73,8%-77,2%, а охват специализированной медицинской помощью – 72,3%-75,5% [2]. Кроме того, известно, что уротелиальные раки составляют около 90% от злокачественных опухолей МП, среди которых встречаются: плоскоклеточные раки (в 4,6%), аденокарциномы (в 2,3%), прочие карциномы (в 2,2%), саркомы (0,8%) [6]. Таким образом, в исследованном материале число случаев УРМП примерно соответствует общему числу случаев УРМП, зарегистрированных в Харьковском регионе по официальной статистике.

Среди пациентов с УРМП мужчины составили 82,6% (860/1041), женщины – 17,4% (181/1041), а соотношение между ними – 4,75:1. Возраст больных варьировал от 17 до 97 лет. Пик заболеваемости пришелся на возрастную группу 70-79 лет как для мужчин, так и для женщин.

Подавляющее число случаев УРМП были диагностированы на неинвазивной стадии – в 72,9% (759/1041). Гистологическое исследование опухолей выявило G1 в 471 (45,2%) случае, G2 – в 261 (25,1%) случае и G3 – в 309 (29,7%) случаях.

Подробно исследованы НУРМП (759 случаев), что согласно гистологической классификации ВОЗ соответствует ракам без инвазии в мышечный слой стенки и стадии T1 по системе TNM, 2010 г. [7]. Все опухоли были без метастазов, имели сосочковую структуру, дифференцировка G1 была в 395 (52%) случаях, G2 – в 236 (31,1%) случаях, G3 – в 128 (16,9%) случаях. С 2011 по 2018 гг. в 10,4% (79/759) пациентов были рецидивы. Из этого числа без прогрессии, т. е. на стадии T1 выявлено 65 (82,3%) случаев, а с

прогрессией в виде инвазии в мышечный слой стенки – 14 (17,7%) случаев.

В графике представлено число случаев рецидивирования НУРМП по годам. Как видно, наибольшее число случаев рецидивирования – 41,8% (33/79) было в первый год после операции (рис.).

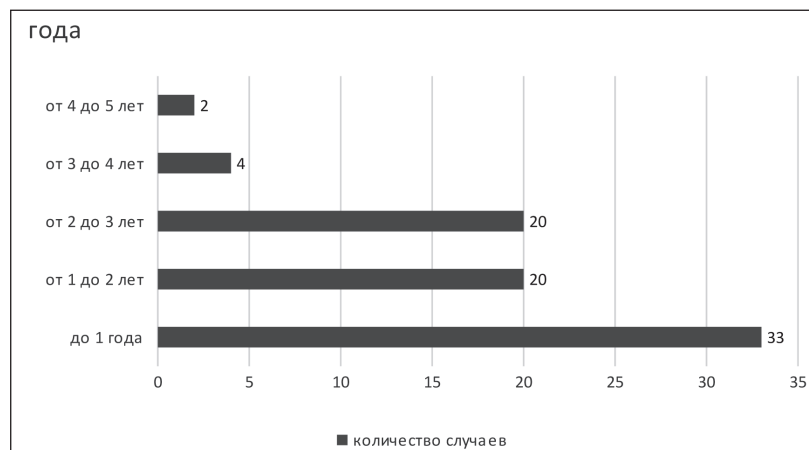


Рис. Количество рецидивов у больных НУРМП за 2011-2015 гг.

С целью выявления прогностических критериев рецидивирования и прогрессии исследовалась взаимосвязь ряда клинико-морфологических признаков с принадлежностью НУРМП к группам исследования.

Как видно из таблицы, в III группе по сравнению с I и II группами женщин было незначительно больше; по возрасту каких-либо различий между группами исследования не выявлено.

Определена слабая зависимость между мультифокальным ростом и рецидивированием. Так было 26,6% (16/60) случаев мультифокальных раков среди рецидивирующих НУРМП и лишь 6,5% (3/46) среди нерезидивирующих (p<0,05).

При разделении первичных опухолей по размеру на раки до 3 см и более 3 см – выявлено, что более 3 см были все 14 случаев из III группы, что статистически значимо больше по сравнению с I группой (p<0,0001) и II группой (p<0,005). Для опухолей II группы при сравнении с I группой также был характерен размер более 3 см (p<0,01). Таким образом, размер НУРМП более 3 см является значимым прогностическим признаком рецидивирования и прогрессии.

При рассмотрении дифференцировки НУРМП с распределением на низкую и высокую степень

злокачественности, согласно последней гистологической классификации уротелиальных раков ВОЗ [8], различий между группами не выявлено, однако имеется тенденция увеличения число случаев высокой степени злокачественности среди III группы – 42,9% (6/14) по сравнению с I и II группами – 27,7% (20/72) (p=0,08). При градации переходноклеточных раков на G1, G2 и G3, используемой в прогностическом алгоритме EORTC [5], получено статистически значимое снижение дифференцировки НУРМП III группы по сравнению с I и II группами за счет меньшего числа опухолей G1 (табл.). Таким образом, НУРМП, которые рецидивируют с прогрессией ассоциируются со снижением числа высокодифференцированных форм.

В исследованном материале при оценке НУРМП по прогностическому алгоритму EORTC получено, что все 106 случаев относились к группе промежуточного риска рецидивирования (с суммой баллов от 1 до 9).

При распределении НУРМП на подгруппы 1-4 и 5-9 баллов получена зависимость возрастания числа случаев НУРМП с суммой баллов 5-9 во II группе по сравнению с I (p<0,002) и в III груп-

Таблица.

Клинико-морфологические характеристики НУРМП нерезидивирующих (I группа), рецидивирующих без прогрессии (II группа) и рецидивирующих с прогрессией (III группа)

| Признак | Группы исследования | I группа n (%)=46 | II группа n (%)=46 | III группа n (%)=14 | Достоверность |
|--|---------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------|
| Пол М Ж | | 40 (86,9) 6 (13,1) | 38 (82,6) 8 (17,4) | 10 (71,4) 4 (28,6) | $\chi^2=1,84$ p=0,39 |
| Возраст ср.±m | | 66,5±7,4 | 65,4±6,8 | 66,9±7,2 | |
| Рост унифокальный мультифокальный | | 43 (93,5) 3 (6,5) | 34 (73,9)* 12 (26,1)* | 10 (71,4)* 4 (28,6)* | $\chi^2=7,22$ p<0,05 |
| Размер опухоли до 3 см более 3 см | | 33 (71,7) 13 (28,3) | 18 (39,1)* 28 (60,9)* | 0** 14 (100)** | $\chi^2=24,7$ p<0,01 |
| Степень злокачественности высокая низкая | | 36 (78,3) 10 (21,7) | 36 (78,3) 10 (21,7) | 8 (57,1%) 6 (42,9%) | $\chi^2=2,92$ p=0,23 |
| G1 G2 G3 | | 19 (41,3) 17 (36,9) 10 (21,8) | 19 (41,3) 17 (36,9) 10 (21,8) | 1 (7,1%)* 7 (50%) 6 (42,9%) | $\chi^2=6,00$ p<0,05 |
| Баллы по алгоритму EORTC (рецидив) 1-4, n=61 5-9, n=45 | | 37 (80,4) 9 (19,6) | 23 (50)* 23 (50)* | 1 (7,1)** 13 (92,9)** | $\chi^2=25,49$ p<0,01 |
| Баллы по алгоритму EORTC (прогрессия) 1-6, n=40 7-13, n=60 14-23, n=6 | | 25 (54,3) 21 (45,7) 0 | 15 (32,6%)* 28 (60,9%)* 3 (6,5%)* | 0** 11 (78,6%)* 3 (21,4%)* | $\chi^2=20,09$ p<0,001 |

Примечание: G – градация дифференцировки переходноклеточного рака [1], используемая в прогностическом алгоритме EORTC.

* – различия достоверно значимы (p<0,05) при сравнении с I группой исследования.

** – различия достоверно значимы (p<0,05) при сравнении со II группой исследования.

пе по сравнению как с I ($p < 0,0001$), так и II ($p < 0,004$) группами. Полученные данные определяют особое значение для прогноза риска рецидивирования и прогрессии НУРМП учет алгоритма EORTC с разделением группы промежуточного риска на две подгруппы с суммой баллов 1-4 и 5-9.

В алгоритме EORTC существует оценка риска прогрессии рака. В нашем материале в группе низкого риска (1-6 баллов) было 37,7% (40/106), промежуточную (7-13 баллов) 56,6% (60/106), высокого риска (14-23 балла) 5,6% (6/106) случаев НУРМП. Прослежена зависимость возрастания суммы баллов во II группе по сравнению с I ($p < 0,05$) и в III группе по сравнению с I ($p < 0,001$) и II ($p < 0,05$). Выявлено, что I группа исследования ассоциируется с принадлежностью к слабому и промежуточному риску прогрессии ($p < 0,002$ и $p < 0,05$ соответственно), среди них отсутствовали случаи высокого риска ($p < 0,002$). III группа ассоциировалась с принадлежностью к высокому риску ($p < 0,006$), среди них отсутствовали случаи низкого риска прогрессии ($p < 0,001$).

Как видно из **таблицы**, для рецидивирующих НУРМП характерен мультифокальный рост ($p < 0,05$), размер более 3 см ($p < 0,01$), баллы по алгоритму EORTC более 5 среди раков промежуточного риска (с суммой баллов 1-9) ($p < 0,002$); для рецидивирующих НУРМП с прогрессией – размер опухоли более 3 см ($p < 0,0001$), высокий риска прогрессии по алгоритму EORTC ($p < 0,006$), для них не характерна дифференцировка G1 ($p < 0,05$), слабый риск прогрессии по алгоритму EORTC ($p < 0,001$). Однако, в данном исследовании на основании основных диагностических критериев не выявлены признаки, позволяющие с достаточной высокой вероятностью дать прогноз рецидивирования и прогрессии НУРМП.

Выводы

1. Уротелиальный рак мочевого пузыря, оперированных в Харькове пациентов за 2011-2015 гг. (1041 случаев) на неинвазивной стадии диагностирован в 72,9% (759 случаев). Дифференцировка неинвазивных раков мочевого пузыря G1 была в 395 (52%) случаях, G2 – в 236 (31,1%) случаях, G3 – в 128 (16,9%) случаях.

2. Из основных клинико-морфологических признаков НУРМП значимыми критериями рецидивирования можно считать размер опухоли более 3 см и мультифокальный рост, что ассоциировались с рецидивирующими НУРМП при их сравнении с нерцидивирующими НУРМП при взятой одинаковой дифференцировки G ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

3. Рецидивирование с прогрессией было характерно для первичных НУРМП с размером более 3 см ($p < 0,01$) и дифференцировкой G2-G3 ($p < 0,05$), что определяет эти характеристики НУРМП как независимые значимые критерии прогноза после оперативного удаления опухолей.

4. При оценке НУРМП по алгоритму EORTC, которая включает комплекс морфологических критериев, в группе промежуточного риска рецидивирования (с суммой баллов 1-9) рецидивирование и рецидивирование с прогрессией были характерны для НУРМП с суммой баллов 5-9 при их сравнении с суммой баллов 1-4 ($p < 0,01$ и $p < 0,001$), что определяет целесообразность разделения группы промежуточного риска на две подгруппы с суммой баллов 1-4 и 5-9.

5. Существующая система оценки риска прогрессии НУРМП по алгоритму EORTC с высокой степенью достоверности дает оценку прогноза рецидивирования с прогрессией НУРМП. Так отсутствие рецидивирования ассоциировалось с группами слабого (с суммой баллов 1-6) и промежуточного риска прогрессии (с суммой баллов 7-13) ($p < 0,002$ и $p < 0,05$ соответственно), а рецидивирующие НУРМП с прогрессией – с принадлежностью к группе высокого риска прогрессии (с суммой баллов 14-23) ($p < 0,006$).

Перспективы дальнейших исследований. Не смотря на многообразие прогностических алгоритмов, используемых в современной практике для оценки риска развития рецидива и прогрессии НУРМП, в 20-30% случаев отмечено не совпадение результатов лечения с ожидаемыми. Представляет научный интерес исследование и поиск более четких морфологических и иммуногистохимических критериев прогноза клинического поведения НУРМП, для улучшения дифференциального подхода к лечению пациентов.

Литература

1. Breyer J, Shalekenov S, Aziz A, van Rhijn BWG, Brundl J, lausenmeyer E, et al. Increased Proliferation as Independent Predictor of Disease Recurrence in Initial Stage pTa Urothelial Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2017 Jul 27;3(3):173-80.
2. Fedorenko ZP, Hulak LO, Horokh ÉL, Ryzhov AY, Sumkyna OV, Kutsenko LB. Rak v Ukraini, 2011-2015. *Byul. Natsional'noho kantser-reyestru Ukrainy*. 2011-2016 [Internet]. [tsytovano 2017 Sich 1];14-18. Dostupno: <http://users.i.kiev.ua/~ucr/> [in Ukrainian].
3. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*, 3rd edition. Philadelphia: USA: ELSEVIER Sanders; 2014. 1273 p.
4. Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RI, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur. Urol*. 2009 Jun 26;56(3):430-42.
5. Selvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur. Urol*. 2006 Mar;49(3):466-75.
6. Sanjay GP, Weiner AB, Keegan K, Morgan T. Oncologic outcomes in patients with nonurothelial bladder cancer. *Indian journal of Urology*. 2018 Jan 1;34(1):39-44.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A, et al. *American Joint Committee on Cancer staging manual* [Internet]. New York: Springer; 2010 [cited 2010 Feb 24]. 718 p. Available from: <http://www.springer.com/br/book/9780387884424>
8. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, Cubilla AL. World Health Organization: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital Organs, 4th edition. *Eur. Urol*. 2016 Jul;70(1):93-105.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ І ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ РЕЦИДИВУ І ПРОГРЕСІЇ НЕІНВАЗИВНИХ УРОТЕЛІАЛЬНИХ РАКІВ СЕЧОВОГО МІХУРА

Яковцова І. І., Тітов Є. В., Івахно І. В.

Резюме. Уротеліальний рак сечового міхура (УРСМ) виявляється в 75% на стадії неінвазивного зростання, проте рецидив неінвазивних УРСМ (НУРСМ) виникає в 30-85%. Це визначає необхідність пошуку надійних критеріїв прогнозу клінічного перебігу захворювання. Досліджено операційний матеріал пацієнтів УРСМ за 2011-2015 рр. (1041 випадок). НУРСМ був розділений на 3 групи: без рецидивів (I група, 46 випадків), первинні пухлини з рецидивом (II група, 46 випадків) і з прогресією (III група, 14 випадків). I і II групи були взяті з однаковим диференціюванням G. Число НУРСМ склало 72,9% (759/1041 випадків). З комплексу клініко-морфологічних ознак прогностичними критеріями рецидиву НУРСМ можна вважати розмір пухлини >3 см ($p < 0,001$), мультифокальне зростання ($p < 0,05$), сума балів 5-9 при проміжному ризику рецидиву за алгоритмом Європейської організації з дослідження та лікування раку (ЕОРТС) ($p < 0,01$). Критеріями прогресії НУРСМ можна вважати розмір пухлини >3 см ($p < 0,01$), G2-G3 ($p < 0,05$) і високий ризик прогресії за алгоритмом ЕОРТС ($p < 0,01$).

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

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИИ НЕИНВАЗИВНЫХ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ РАКОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Яковцова И. И., Титов Е. В., Ивахно И. В.

Резюме. Уротелиальный рак мочевого пузыря (УРМП) выявляется в 75% на стадии неинвазивного роста, однако рецидивирование неинвазивных УРМП (НУРМП) возникает в 30-85%. Это определяет необходимость поиска надежных критериев прогноза клинического течения заболевания. Исследован операционный материал пациентов УРМП за 2011-2015 гг. (1041 случай). НУРМП был разделен на 3 группы: без рецидивов (I группа, 46 случаев), первичные опухоли с рецидивом (II группа, 46 случаев) и с прогрессией (III группа, 14 случаев). I и II группы были взяты с одинаковой дифференцировкой G. Число НУРМП составило 72,9% (759/1041 случаев). Из комплекса клинико-морфологических признаков прогностическими критериями рецидивирования НУРМП можно считать размер опухоли >3 см ($p < 0,001$), мультифокальный рост ($p < 0,05$), сумма баллов 5-9 при промежуточном риске рецидивирования по алгоритму Европейской организации по исследованию и лечению рака (ЕОРТС) ($p < 0,01$). Критериями прогрессии НУРМП можно считать размер опухоли >3 см ($p < 0,01$), G2-G3 ($p < 0,05$) и высокий риск прогрессии по алгоритму ЕОРТС ($p < 0,01$).

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

CLINICO-MORPHOLOGICAL ANALYSIS AND PROGNOSTIC CRITERIA FOR RECURRENCE AND PROGRESSION OF NON-INVASIVE UROTHELIAL BLADDER CANCERS

Yakovtsova I. I., Titov Ye. V., Ivakhno I. V.

Abstract. Urothelial cancer is the fifth most frequent type of cancer in the world. Urothelial bladder cancer (UBC) is diagnosed in 75% cases at non-invasive stage, however, the recurrence of non-invasive urothelial bladder cancer occurs in 30-85% of cases. Considering this fact, the reliable criteria for prognosis of clinical course of disease should be determined.

The aim of the research was to evaluate clinical and morphological characteristics of patients operated for urothelial bladder cancer in Kharkiv during 2011-2015 years and to determine the recurrence and progression criteria for non-invasive urothelial bladder cancer.

The surgical material of patients-residents of Kharkiv with urothelial bladder cancer for 2011-2015 years (1041 cases) was studied. The number of urothelial bladder cancer cases corresponded to the total number of UBC cases registered in Kharkiv region according to the official statistics. Non-invasive urothelial bladder cancer cases were distributed into 3 groups: non-relapse (I group, 46 cases), primary tumors with relapse (II group, 46 cases) and with progression (III group, 14 cases). The I and II groups presented with the similar G differentiation. The number of cases with non-invasive urothelial bladder amounted to 72.9% (759/1041 cases). The prognostic system according to EORTC group algorithm was used, in which each risk factor affecting the prognosis criteria (size, number of tumors, degree of its differentiation, level of invasion to the bladder wall and surrounding tissues, presence of concomitant cancer in situ, relapse rate) was assigned the score. The study included cases without relapses in anamnesis. The relationship between studied features was determined applying Pearson chi-square test.

Urothelial bladder cancer at the non-invasive stage was diagnosed in 72.9% (759 cases). Differentiation of non-invasive bladder cancers G1 was in 395 (52%) cases, G2 – in 236 (31.1%) cases, G3 – in 128 (16.9%) cases. Tumor size greater than 3 cm and multifocal growth, which were associated with recurrent non-invasive urothelial bladder cancer in comparison with non-relapse non-invasive urothelial bladder cancer ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, correspondingly) can be considered as the significant recurrence criteria among the main clinical and morphological features of non-invasive urothelial bladder cancer. It was detected 26.6% (16/60) of cases with multifocal cancers among recurrent non-invasive urothelial bladder cancers and only 6.5% (3/46) among non-relapse ($p < 0.05$). While distributing the primary tumors according to the size, namely, up to 3 cm and more than 3 cm, it was determined 70% (42/60) cases among recurrent non-invasive urothelial bladder cancers and 28.3% (13 of 46) among non-relapse ones.

The differences between the groups were not observed considering the differentiation of non-invasive urothelial bladder cancer with distribution to a low and high grade malignancy according to present-day WHO histological classification of cancers. However, the tendency for increased incidence of high grade malignancy among III group was determined – 42.9% (6/14) compared to I and II groups – 27.7% (20/72) ($p = 0.08$). The gradation of transitional cell cancers on G1, G2 and G3 used in prognostic EORTC system detected the statistically significant decrease in differentiation of III group non-invasive urothelial bladder cancer compared to I and II groups due to the less number of G1 tumors. Consequently, non-invasive urothelial bladder cancer recurring with progression was associated with the decrease in the number of highly differentiated forms.

When evaluating non-invasive urothelial bladder cancer according to EORTC algorithm in the group of intermediate risk of recurrence (with 1-9 scores), the recurrence and recurrence with progression were characteristic for non-invasive urothelial bladder cancer with 5-9 scores compared to score 1-4 ($p < 0.01$ and $p < 0.001$), which determined the expediency of intermediate risk group distribution into two subgroups with the scores 1-4 and 5-9.

The present-day system of risk progression evaluation for urothelial bladder cancer according to EORTC algorithm assessed with the high degree of reliability the prognosis for recurrence with progression of non-invasive urothelial bladder cancer. Thus, the absence of recurrence was associated with the groups of small (with 1-6 scores) and intermediate progression risk (with 7-13 scores) ($p < 0.002$ and $p < 0.05$, correspondingly), but recurrent non-invasive urothelial bladder cancer with progression – belonging to the group of high risk progression (with 14-23 scores) ($p < 0.006$).

The issue concerning specification of the recurrence prognostic criteria and progression of non-invasive urothelial bladder cancer remains relevant, which stipulates the use of such diagnostic methods as immunohistochemical examination with molecular biomarkers for detection of aggressive clinical behavior of tumors.

Key words: non-invasive urothelial bladder cancer, relapse, progression, prognosis.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 22.03.2018 року