

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved567863>

Научная статья



Иммуногистохимическая диагностика макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Серьезная проблема онкоурологии — рак мочевого пузыря. Золотым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря выступает радикальная цистэктомия с предшествующей неоадъювантной химиотерапией. К сожалению, эффективность радикальных методов лечения резко ограничена в долгосрочной перспективе. По этой причине исследования в области прогнозирования выживаемости могут существенно улучшить отдаленные онкологические результаты. Большой перспективой обладает определение уровней макрофагов, ассоциированных с опухолью.

Цель — определение влияния уровней экспрессии макрофагов, ассоциированных с опухолью, на показатели выживаемости у пациентов с диагнозом мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» в период с 01.05.2021 по 01.07.2023. В исследовании принимали участие 66 пациентов с установленным диагнозом «мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря». После оперативного лечения осуществлялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование с определением уровней CD68 и CD163. По истечении 24 мес. проводился анализ выживаемости с определением уровней общей, опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости с построением графиков Каплана – Майера.

Результаты. По результатам анализа наблюдается достоверное снижение выживаемости в группах с высокими показателями экспрессии CD68 и CD163 ($p < 0,05$). В исследуемых группах наблюдается достоверно значимая корреляция между высокими уровнями CD68 и CD163 ($p < 0,05$).

Заключение. CD68 и CD163 могут выступать в качестве независимых маркеров прогнозируемой выживаемости у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; радикальная цистэктомия; макрофаги; иммуногистохимическая диагностика; CD68; CD163.

Как цитировать:

Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Иммуногистохимическая диагностика макрофагов, ассоциированных с опухолью, у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии // Урологические ведомости. 2023. Т. 13. № 3. С. 211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved567863>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved567863>

Research Article

Immunohistochemical diagnosis of tumor-associated macrophages in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy

Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bladder cancer is a serious problem of oncurology. The gold standard of treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with previous neoadjuvant chemotherapy. Unfortunately, the effectiveness of radical treatments is severely limited in the long term. For this reason, research in the field of predicting survival can significantly improve long-term oncological results. The determination of the levels of macrophages associated with the tumor appears promising.

AIM: to determine the effect of the expression levels of macrophages associated with a tumor on survival rates in patients diagnosed with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy.

MATERIALS AND METHODS: the study was conducted on the basis of the Clinic of the Bashkir State Medical University in the period from 01.05.2021 to 01.07.2023. The study involved 66 patients with an established diagnosis of muscle-invasive bladder cancer. After surgical treatment, histological and immunohistochemical studies were performed to determine CD68 and CD163 levels. After 24 months, a survival analysis was performed to determine the levels of general, tumor-specific and relapse-free survival and the construction of Kaplan–Mayer graphs.

RESULTS: According to the results of the analysis, there was a significant decrease in survival in groups with high CD68 and CD163 expression rates ($p < 0.05$). In the study groups, there was a significantly significant correlation between high levels of CD68 and CD163 ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: CD68 and CD163 can act as independent markers of predicted survival in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy.

Keywords: bladder cancer; radical cystectomy; macrophages; immunohistochemical diagnostics; CD68; CD163.

To cite this article:

Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. Immunohistochemical diagnosis of tumor-associated macrophages in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2023;13(3):211–220. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved567863>

Received: 30.07.2023

Accepted: 08.08.2023

Published: 29.09.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования мочевыделительной системы занимают лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний во всем мире. Серьезной проблемой является рак мочевого пузыря (РМП). Согласно последним данным, во всем мире РМП ежегодно становится причиной около 213 000 смертей. Более того, прослеживается тенденция к ежегодному росту заболеваемости, а в настоящее время по данному показателю РМП находится на 10-м месте [1]. Такая ситуация обусловлена, с одной стороны, увеличением онконастороженности населения и качества диагностических процедур, а с другой — приобретением РМП статуса полиэтиологического заболевания с повышением заболеваемости у лиц разных возрастных категорий. РМП подразделяется на немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП) и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП), при этом критерием диагностики формы злокачественного процесса выступает отсутствие или наличие инвазии в мышечный слой мочевого пузыря. Данная классификация активно используется практикующими онкологами и урологами по причине кардинальных отличий в схемах лечения в зависимости от варианта РМП. Клиническая картина представленных форм также существенно различается. Для МИРМП, в отличие от НМИРМП, характерно быстрое прогрессирование, агрессивное течение с развитием регионарного и отдаленного метастазирования. В структуре РМП мышечно-инвазивная форма диагностируется примерно в 25 % случаев, а 5-летняя выживаемость составляет порядка 50 % [2].

Золотым стандартом лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска выступает радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией и предшествующей неоадьювантной химиотерапией на основе препаратов платины. Объем оперативного вмешательства у лиц мужского пола состоит в удалении единым блоком мочевого пузыря, паравезикальной клетчатки, предстательной железы и семенных пузырьков. Для женщин объем хирургического воздействия заключается в супралаваторной тазовой экзисцирации. Несмотря на радикальный принцип оперативного лечения и соблюдение принципов онкологической безопасности, рекомендуется применение неоадьювантной химиотерапии [3]. Для некоторых категорий пациентов при отсутствии эффекта от дооперативного лечения в последующем целесообразно назначение адьювантной химиотерапии [4]. К сожалению, эффективность радикальных методов лечения резко ограничена в долгосрочной перспективе и по данным мировой литературы не наблюдается существенного увеличения выживаемости за последние 30 лет [5]. По этой причине исследования в области прогнозирования выживаемости при МИРМП могут существенно улучшить отдаленные онкологические результаты. С этой целью оправдано применение биологических маркеров опухолевого процесса, напрямую

влияющего на исход лечения. Стратификация пациентов по группам в зависимости от уровней биологических предикторов позволит персонализированно подходить к лечению МИРМП.

За последние десятилетия накоплено много знаний в сфере молекулярной биологии злокачественных процессов. Определенный интерес в данной области представляет изучение микроокружения опухолей различных локализаций. Одно из ключевых мест в данной цитологической структуре занимают макрофаги, ассоциированные с опухолью (MAO). MAO, широко представленные в микроокружении солидных опухолей, обладают способностью менять свои функции в зависимости от поступающих к ним сигналов [6–8]. В связи с этим MAO могут иметь два различных функциональных состояния: M1-фенотип и M2-фенотип [9]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, при инициации неопластического процесса макрофаги, окружающие патологический очаг, обладают M1-фенотипом. При этом они активируются за счет влияния интерферона гамма, интерлейкина-12, интерлейкина-23 [9] и запрограммированы на элиминацию опухолевых клеток, индукцию Th-1-иммунного ответа. Приобретая провоспалительный и противоопухолевый фенотип, макрофаги M1 участвуют в местных иммунных реакциях в ответ на неопластический процесс [10]. По мере прогрессии злокачественной опухоли происходит трансформация макрофагов M1 в макрофаги M2, имеющих альтернативный путь активации за счет онкогенных сигналов [11]. Такие макрофаги обладают противовоспалительной и проопухолевой активностью, индуцируют Th-2-иммунный ответ, оказывают иммуносупрессивное действие. Таким образом макрофаги M2 способствуют уклонению опухоли от иммунного надзора и обеспечивают дальнейшее распространение неопластического процесса [12]. Активация множества сигнальных путей в микроокружении опухолей оказывает влияние и на MAO, в связи с чем происходит постоянная трансформация фенотипа M1 в M2. По этой причине макрофаги M2 являются самыми распространенными представителями MAO в микроокружении опухолей. Смена фенотипов характеризует MAO как динамически меняющийся компонент микроокружения опухолей, что можно использовать для оценивания и прогнозирования злокачественного процесса [13]. MAO постоянно секретируют различные цитокины, хемокины (PD-L1, Arg-1, интерлейкин-10 и TGF- β) и экспрессируют на своей поверхности специфические рецепторы — CD68, CD163 [14–18]. Наиболее достоверным методом диагностики MAO выступает определение уровней поверхностных антигенов (CD68, CD163) с помощью иммуногистохимического анализа [19, 20].

Цель исследования — изучение взаимосвязей между уровнями MAO у пациентов с установленным диагнозом МИРМП после радикальной цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией и показателями послеоперационной выживаемости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» в период с 01.05.2021 по 01.07.2023. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были проинформированы и подписали добровольное согласие. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России от 15.06.2021 № 4595–07. В исследовании принимали участие 66 пациентов с установленным на основании цистоскопии/ТУР-биопсии диагнозом МИРМП. Данных о наличии отдаленных метастазов не получено ни у одного пациента. Количество мужчин в опытной группе — 42 (63,6 %), женщин — 24 (36,4 %). Средний возраст пациентов — 68,3 ± 2,4 года. Стадии онкологического процесса и степени дифференцировки опухоли отражены в табл. 1.

Неoadъювантная химиотерапия на основе цисплатина применена у 50 (75,8 %) пациентов. Всем пациентам была показана радикальная цистэктомия с обязательным этапом тазовой лимфаденэктомии. Границей лимфодиссекции выступала бифуркация аорты, а при выраженном поражении лимфатических узлов диссекцию производили до уровня отхождения нижней брыжечной артерии. Операционный материал в дальнейшем отправляли на гистологическое исследование с целью определения стадии злокачественного новообразования в соответствии с классификацией pTNM и степени дифференцировки согласно классификации ВОЗ (1973). Материал фиксировали в 1 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на микротоме фирмы Leica (Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином. В дальнейшем проводили обзорный морфологический анализ с заключением о стадии и степени дифференцировки опухоли. Иммуногистохимический анализ выполняли на аппарате Bond-maX (Австралия). С этой целью использовали серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм

с применением стрептавидин-биотинового метода. Для исследования применяли коммерческие моноклональные антитела CD68 и CD163, являющиеся маркерами макрофагов. После проведения реакции с моноклональными антителами оцифровку изображений микропрепаратов производили на сканере фирмы Leica Aperio (Германия). Для оценки экспрессии использовали пакет программного обеспечения Digital Pathology. Интенсивность экспрессии оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с учетом выраженности окрашивания: 0 — отсутствие реакции; 1 — слабая реакция; 2 — умеренная реакция; 3 — сильная реакция.

После оперативного лечения по истечении 24 мес. проводили анализ выживаемости с определением уровней общей, опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости и с построением графиков Каплана – Майера. Для статистического анализа использовано программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение опытных групп проводили с помощью *U*-критерия Манна – Уитни и *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Уровень значимости при обработке статистических данных считали критическим при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Операционный материал всех пациентов был подвергнут обзорному патоморфологическому исследованию. Стадии и степени дифференцировки опухолевого процесса отражены в табл. 2.

После иммуногистохимического исследования у пациентов определен уровень экспрессии мембранных антител. По результатам пациентов распределили на две группы по интенсивности окрашивания для CD68 и для CD163: 1-я группа — отсутствие/низкий уровень экспрессии; 2-я группа — умеренный/высокий уровень экспрессии. Полученные данные отражены в табл. 3. Пациенты с высоким уровнем экспрессии CD163 также имели высокий уровень экспрессии CD68 (*p* < 0,05), но 2 пациента с высоким уровнем экспрессии CD68 имели низкий уровень CD163.

Таблица 1. Характеристика опухолей мочевого пузыря у пациентов до радикальной цистэктомии (n = 66)

Table 1. Characteristics of bladder tumors in patients before radical cystectomy (n = 66)

Стадия заболевания	Количество пациентов, n
Клиническая стадия	
cT2	36 (54,5 %)
cT3	18 (27,3 %)
cT4	12 (18,2 %)
Степень дифференцировки (биопсия)	
G1	8 (12,1 %)
G2	32 (48,5 %)
G3	26 (39,4 %)

Таблица 2. Характеристика опухолей мочевого пузыря у пациентов после патоморфологического исследования ($n = 66$)**Table 2.** Characteristics of bladder tumors in patients after pathomorphological examination ($n = 66$)

Показатель	Количество пациентов, n
Стадия рака мочевого пузыря по результатам гистологии	
pT1	8 (12,1 %)
pT2	30 (45,5 %)
pT3	16 (24,2 %)
pT4	12 (18,2 %)
Степень дифференцировки (операционный материал)	
pG1	12 (18,2 %)
pG2	28 (42,4 %)
pG3	26 (39,4 %)
Регионарные лимфатические узлы	
pN0	22 (33,3 %)
pN+/pNx	44 (66,7 %)

Таблица 3. Уровень экспрессии мембранных антител CD68 и CD163**Table 3.** Expression levels of membrane antibodies CD68 and CD163

Параметр	1-я группа	2-я группа	p -значение
CD68			
Количество пациентов, n	30 (42,4 %)	36 (57,6 %)	<0,05
Интенсивность экспрессии	$0,7 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,6$	<0,05
Неoadъювантная химиотерапия, n	16 (32 %)	34 (68 %)	<0,05
CD163			
Количество пациентов, n	32 (45,5 %)	34 (54,5 %)	<0,05
Интенсивность экспрессии	$0,6 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,7$	<0,05
Неoadъювантная химиотерапия, n	18 (36 %)	32 (64 %)	<0,05

По истечении 24 мес. после проведенных радикальных операций анализировали показатели общей, опухолеспецифической и безрецидивной выживаемости с построением кривых Каплана – Майера в исследуемых группах. Результаты выживаемости отражены на рис. 1–6.

По результатам анализа выявлено достоверное снижение выживаемости в группах с высокими показателями экспрессии CD68 и CD163 ($p < 0,05$). Два пациента, имевших высокие уровни CD68 и низкие уровни CD163, не имели рецидивов и были из под наблюдения по причине смерти. В исследуемых группах наблюдается достоверно значимая корреляция между высокими уровнями CD68 и CD163 ($p < 0,05$). Таким образом, CD68 и CD163 могут выступать в качестве независимых маркеров прогнозируемой выживаемости у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии. Полученные данные свидетельствуют о ценности применения маркеров макрофагов,

ассоциированных с опухолью, для оценивания ожидаемой послеоперационной выживаемости. Стоит также учитывать, что на показатели выживаемости могут влиять сопутствующие заболевания, диагностированные до оперативного лечения, и проведенная в послеоперационном периоде адъювантная химиотерапия. В исследуемых группах не было пациентов, получавших адъювантную химиотерапию. С другой стороны, неoadъювантную химиотерапию получили 50 (75,8 %) пациентов, и она также существенно влияет на показатели выживаемости. Распределение пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию, между группами не имело статистических значимых различий ($p < 0,05$), по этой причине влияние данного фактора на результаты анализа было незначительным. По результатам исследования наблюдается преобладание MAO у пациентов с худшей выживаемостью, что может быть обусловлено повышенным потенциалом макрофагов M2 и увеличенной проопухолевой активностью.

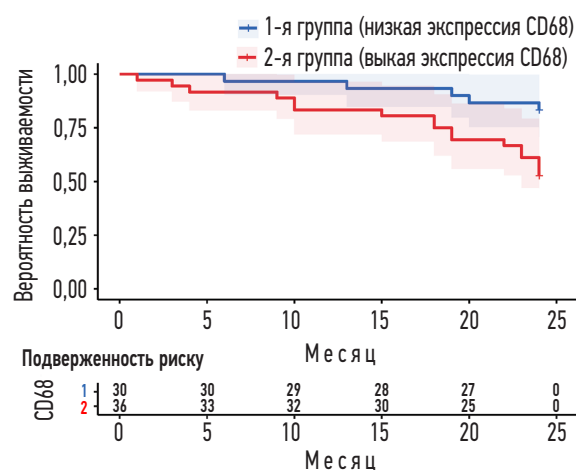


Рис. 1. Общая выживаемость и уровни экспрессии CD68, $p = 0,0096$

Fig. 1. Overall survival and CD68 expression levels, $p = 0.0096$

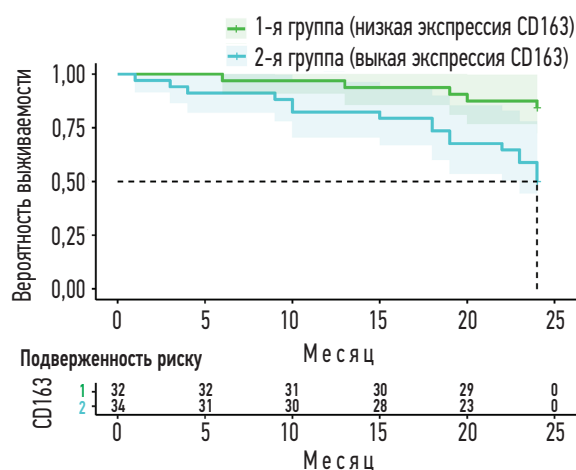


Рис. 2. Общая выживаемость и уровни экспрессии CD163, $p = 0,0033$

Fig. 2. Overall survival and CD163 expression levels, $p = 0.0033$

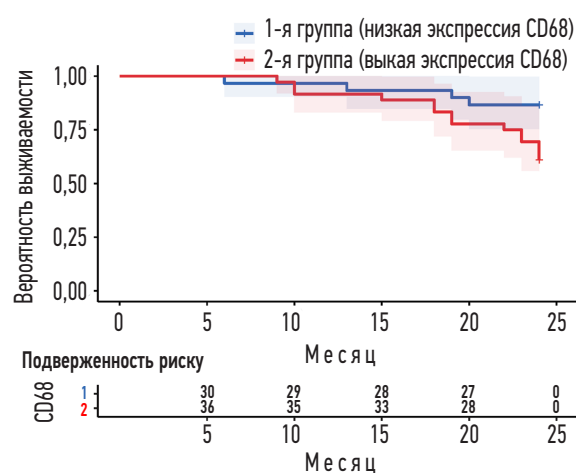


Рис. 3. Опухолеспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD68, $p = 0,028$

Fig. 3. Tumor-specific survival and CD68 expression levels, $p = 0.028$

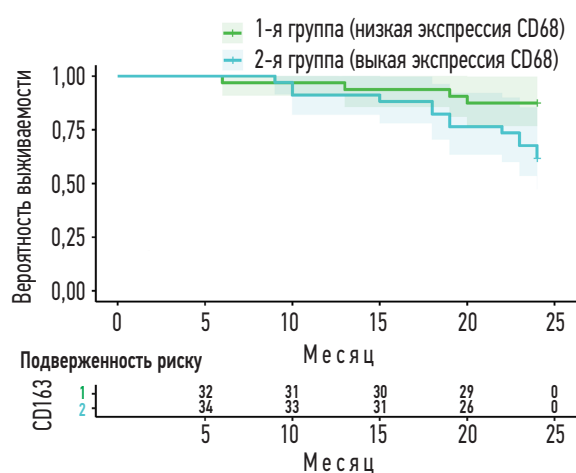


Рис. 4. Опухолеспецифическая выживаемость и уровни экспрессии CD163, $p = 0,022$

Fig. 4. Tumor-specific survival and CD163 expression levels, $p = 0.022$

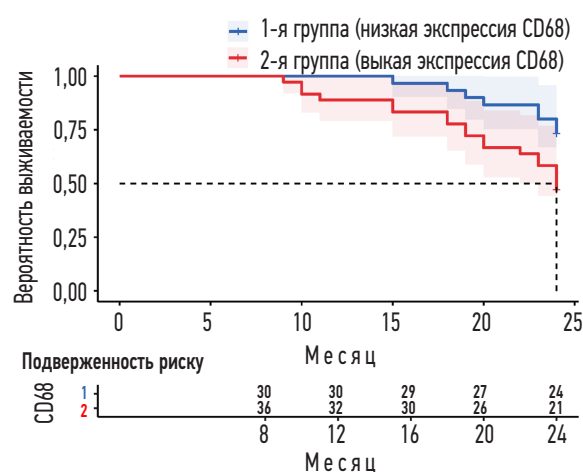


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD68, $p = 0,025$

Fig. 5. Disease free survival and CD68 expression levels, $p = 0.025$

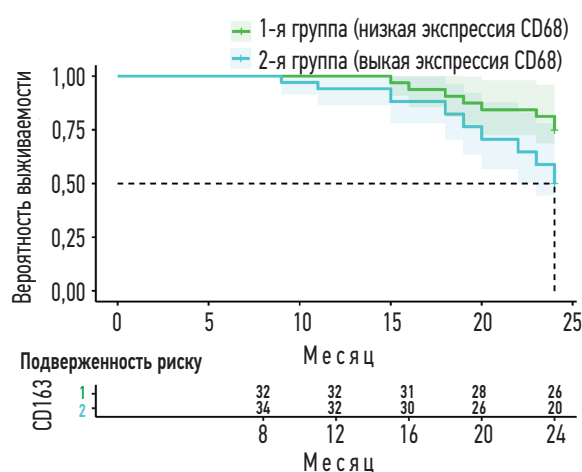


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость и уровни экспрессии CD163, $p = 0,037$

Fig. 6. Disease free survival and CD163 expression levels, $p = 0.037$

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на серьезные достижения последних лет в методах хирургического лечения МИРМП прогноз для пациентов после радикальной цистэктомии остается практически неизменным [21]. Стратификация пациентов по группам риска необходима для определения вектора последующих лечебных и диагностических мероприятий. Перспектива использования биологических предикторов заключается также в прогнозировании ответа на неоадъювантную химиотерапию и определении показаний к адъювантному лечению [22]. Оценка прогнозируемой выживаемости может позволить более персонализированно подходить к выбору методов последующего лечения, что улучшит отдаленные онкологические результаты.

В исследовании М. Sun и соавт. [23] изучались уровни инфильтрации, поляризации МАО и их влияние на прогноз и ожидаемый ответ на адъювантную химиотерапию и терапию ингибиторами PD-L1 при МИРМП. Ученые обнаружили, что у пациентов с повышенным содержанием макрофагов M1 отмечался лучший ответ на иммунотерапию, в то время как инфильтрация макрофагами M2 потенциально способствовала иммунотерапевтической резистентности. Исследователи также отметили, что опухоли со значительной инфильтрацией МАО и M2-подобной конфигурацией характеризовались иммуносупрессией с обилием онкогенных иммунных клеток, иммуносупрессивных цитокинов. В другом крупном исследовании, проведенном Н. Taubert и соавт. [24], изучалось прогностическое влияние уровней МАО с ответами на адъювантную химиотерапию и прогнозируемой выживаемостью у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии. В работе для диагностики МАО применялись моноклональные антитела CD68, CD163 и CCL2. Авторы отметили высокую прогностическую значимость CD68 для стратификации пациентов по уровню ответов на химиотерапию с учетом стадии pT и pN. При этом высокие уровни МАО коррелировали с худшей выживаемостью, но лучшими ответами на адъювантную химиотерапию. F.J. Koll и соавт. [2] проанализировали взаимосвязи между уровнями МАО и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток с выживаемостью и ответами на терапию у 101 пациента, оперированных в период с 2010 по 2020 г. В исследовании применялась мультиплексная иммуногистохимия и мультиспектральная визуализация. Для верификации МАО использовались антитела CD68 и CD163. Ученые отметили высокую корреляцию между уровнями CD68 и CD163, хотя некоторые клетки экспрессировали CD163 в отсутствие CD68. Повышенная инфильтрация МАО, высокие уровни CD68 и CD163 были связаны с худшей выживаемостью в исследуемых группах. Исследователи отметили перспективу использования МАО в качестве биологических предикторов, а также заявили о необходимости более точной характеристики МАО и поляризации M1/M2. Что касается рутинного применения иммуногистохимической диагностики МАО путем

определения экспрессии CD68 и CD163 с помощью цифрового анализа, то авторы заявили о высокой надежности данного метода [2].

Полученные нами результаты соответствуют общемировой практике в данном направлении. У настоящего исследования имеется также ряд ограничений. Нами не были включены в опытную группу пациенты с имеющимися курсами адъювантной химиотерапии. По этой причине не оценивалось возможное прогностическое влияние уровней МАО на терапевтический ответ. Не учитывалось также распределение в опытных группах стадий по pTNM, наличии сопутствующих заболеваний, что могло повлиять на уровни МАО и выживаемость после оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о худших показателях выживаемости у пациентов с МИРМП после радикальной цистэктомии с высокими уровнями экспрессии CD68 и CD163. Наблюдается достоверная корреляция между данными маркерами МАО. Более подробная характеристика МАО позволит выявить подмножества макрофагов, которые имеют прогностическое значение и могут быть потенциальными мишенями при лечении РМП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Павлов — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; М.Ф. Урманцев — сбор материала, анализ полученных данных; М.Р. Бакеев — сбор материала, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 4595-07 от 15.06.2021).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: V.N. Pavlov — research design development, manuscript editing; M.F. Urmantsev — collection of material, analysis of the data obtained; M.R. Bakeev — collecting material, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (reference number: 4595-07 15 June 2021).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, No. 3. P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Koll F.J., Banek S., Kluth L., et al. Tumor-associated macrophages and Tregs influence and represent immune cell infiltration of muscle-invasive bladder cancer and predict prognosis // *J Transl Med.* 2023. Vol. 21, No. 1. P. 124. DOI: 10.1186/s12967-023-03949-3
3. Schneider A.K., Chevalier M.F., Derré L. The multifaceted immune regulation of bladder cancer // *Nat Rev Urol.* 2019. Vol. 16, No. 10. P. 613–630. DOI: 10.1038/s41585-019-0226-y
4. Witjes J.A., Bruins H.M., Cathomas R., et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines // *Eur Urol.* 2021. Vol. 79, No. 1. P. 82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
5. Zehnder P., Studer U.E., Skinner E.C., et al. Unaltered oncological outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy over three decades // *BJU Int.* 2013. Vol. 112, No. 2. P. E51–E58. DOI: 10.1111/bju.12215
6. Wang M., Zhao J., Zhang L., et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis // *J Cancer.* 2017. Vol. 8, No. 5. P. 761–773. DOI: 10.7150/jca.17648
7. Ocaña M.C., Martínez-Poveda B., Quesada A.R., et al. Metabolism within the tumor microenvironment and its implication on cancer progression: an ongoing therapeutic target // *Med Res Rev.* 2019. Vol. 39, No. 1. P. 70–113. DOI: 10.1002/med.21511
8. Hatogai K., Sweis R.F. The tumor microenvironment of bladder cancer // *Adv Exp Med Biol.* 2020. Vol. 1296. P. 275–290. DOI: 10.1007/9783-030-59038-3_17
9. Najafi M., Hashemi Goradel N., Farhood B., et al. Macrophage polarity in cancer: A review // *J Cell Biochem.* 2019. Vol. 120, No. 3. P. 2756–2765. DOI: 10.1002/jcb.27646
10. Li X., Liu R., Su X., et al. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy // *Mol Cancer.* 2019. Vol. 18, No. 1. P. 177. DOI: 10.1186/s12943-019-1102-3
11. Cioni B., Zaalberg A., van Beijnum J.R., et al. Androgen receptor signalling in macrophages promotes TREM-1-mediated prostate cancer cell line migration and invasion // *Nat Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 4498. DOI: 10.1038/s41467-020-18313-y
12. Chanmee T., Ontong P., Konno K., et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment // *Cancers (Basel).* 2014. Vol. 6, No. 3. P. 1670–1690. DOI: 10.3390/cancers6031670
13. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes // *Trends Immunol.* 2002. Vol. 23, No. 11. P. 549–555. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5
14. Martínez V.G., Rubio C., Martínez-Fernández M., et al. BMP4 induces M2 macrophage polarization and favors tumor progression in bladder cancer // *Clin Cancer Res.* 2017. Vol. 23, No. 23. P. 7388–7399. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1004
15. Prima V., Kaliberova L.N., Kaliberov S., et al. COX2/mPGES1/ PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017. Vol. 114, No. 5. P. 1117–1122. DOI: 10.1073/pnas.1612920114
16. Wu A.T.H., Srivastava P., Yadav V.K., et al. Ovatodiolide, isolated from *Anisomeles indica*, suppresses bladder carcinogenesis through suppression of mTOR/β-catenin/CDK6 and exosomal miR-21 derived from M2 tumor-associated macrophages // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020. Vol. 401. P. 115109. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115109
17. Wang X., Ni S., Chen Q., et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumour macrophages partially through interleukin 10 // *Cell Biol Int.* 2017. Vol. 41, No. 2. P. 177–186. DOI: 10.1002/cbin.10716
18. Zhao Y., Wang D., Xu T., et al. Bladder cancer cells re-educate TAMs through lactate shuttling in the microfluidic cancer micro-environment // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, No. 36. P. 39196–39210. DOI: 10.18632/oncotarget.5538
19. Leblond M.M., Zdimerova H., Desponds E., et al. Tumor-associated macrophages in bladder cancer: biological role, impact on therapeutic response and perspectives for immunotherapy // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, No. 18. P. 4712. DOI: 10.3390/cancers13184712
20. Xue Y., Tong L., Liu Anwei Liu F., et al. Tumor-infiltrating M2 macrophages driven by specific genomic alterations are associated with prognosis in bladder cancer // *Oncol Rep.* 2019. Vol. 42, No. 2. P. 581–594. DOI: 10.3892/or.2019.7196
21. Lobo N., Mount C., Omar K., et al. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer // *Nat Rev Urol.* 2017. Vol. 14, No. 9. P. 565–574. DOI: 10.1038/nrurol.2017.82
22. Zeng H., Liu Z., Wang Z., et al. Intratumoral IL22-producing cells define immunoevasive subtype muscle-invasive bladder cancer with poor prognosis and superior nivolumab responses // *Int J Cancer.* 2020. Vol. 146, No. 2. P. 542–552. DOI: 10.1002/ijc.32715
23. Sun M., Zeng H., Jin K., et al. Infiltration and polarization of tumor-associated macrophages predict prognosis and therapeutic benefit in muscle-invasive bladder cancer // *Cancer Immunol Immunother.* 2022. Vol. 71, No. 6. P. 1497–1506. DOI: 10.1007/s00262-021-03098-w
24. Taubert H., Eckstein M., Eppe E., et al. Immune cell-associated protein expression helps to predict survival in muscle-invasive urothelial bladder cancer patients after radical cystectomy and optional adjuvant chemotherapy // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 1. P. 159. DOI: 10.3390/cells10010159

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Koll FJ, Banek S, Kluth L, et al. Tumor-associated macrophages and Tregs influence and represent immune cell infiltration of muscle-invasive bladder cancer and predict prognosis. *J Transl Med.* 2023;21(1):124. DOI: 10.1186/s12967-023-03949-3
3. Schneider AK, Chevalier MF, Derré L. The multifaceted immune regulation of bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2019;16(10):613–630. DOI: 10.1038/s41585-019-0226-y
4. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82–104. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
5. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, et al. Unaltered oncological outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy over three decades. *BJU Int.* 2013;112(2):E51–E58. DOI: 10.1111/bju.12215
6. Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017;8(5):761–773. DOI: 10.7150/jca.17648
7. Ocaña MC, Martínez-Poveda B, Quesada AR, et al. Metabolism within the tumor microenvironment and its implication on cancer progression: an ongoing therapeutic target. *Med Res Rev.* 2019;39(1):70–113. DOI: 10.1002/med.21511
8. Hatogai K, Sweis RF. The tumor microenvironment of bladder cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1296:275–290. DOI: 10.1007/9783-030-59038-3_17
9. Najafi M, Hashemi Goradel N, Farhood B, et al. Macrophage polarity in cancer: A review. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):2756–2765. DOI: 10.1002/jcb.27646
10. Li X, Liu R, Su X, et al. Harnessing tumor-associated macrophages as aids for cancer immunotherapy. *Mol Cancer.* 2019;18(1):177. DOI: 10.1186/s12943-019-1102-3
11. Cioni B, Zaalberg A, van Beijnum JR, et al. Androgen receptor signalling in macrophages promotes TREM-1-mediated prostate cancer cell line migration and invasion. *Nat Commun.* 2020;11(1):4498. DOI: 10.1038/s41467-020-18313-y
12. Chanmee T, Ontong P, Konno K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014;6(3):1670–1690. DOI: 10.3390/cancers6031670
13. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549–555. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5
14. Martínez VG, Rubio C, Martínez-Fernández M, et al. BMP4 induces M2 macrophage polarization and favors tumor progression in bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7388–7399. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1004
15. Prima V, Kaliberova LN, Kaliberov S, et al. COX2/mPGES1/ PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(5):1117–1122. DOI: 10.1073/pnas.1612920114
16. Wu ATH, Srivastava P, Yadav VK, et al. Ovatodiolide, isolated from *Anisomeles indica*, suppresses bladder carcinogenesis through suppression of mTOR/β-catenin/CDK6 and exosomal miR-21 derived from M2 tumor-associated macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;401:115109. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115109
17. Wang X, Ni S, Chen Q, et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumour macrophages partially through interleukin 10. *Cell Biol Int.* 2017;41(2):177–186. DOI: 10.1002/cbin.10716
18. Zhao Y, Wang D, Xu T, et al. Bladder cancer cells re-educate TAMs through lactate shuttling in the microfluidic cancer microenvironment. *Oncotarget.* 2015;6(36):39196–39210. DOI: 10.18632/oncotarget.5538
19. Leblond MM, Zdimerova H, Desponds E, et al. Tumor-associated macrophages in bladder cancer: biological role, impact on therapeutic response and perspectives for immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4712. DOI: 10.3390/cancers13184712
20. Xue Y, Tong L, LiuAnwei Liu F, et al. Tumor-infiltrating M2 macrophages driven by specific genomic alterations are associated with prognosis in bladder cancer. *Oncol Rep.* 2019;42(2):581–594. DOI: 10.3892/or.2019.7196
21. Lobo N, Mount C, Omar K, et al. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2017;14(9):565–574. DOI: 10.1038/nrurol.2017.82
22. Zeng H, Liu Z, Wang Z, et al. Intratumoral IL22-producing cells define immunoevasive subtype muscle-invasive bladder cancer with poor prognosis and superior nivolumab responses. *Int J Cancer.* 2020;146(2):542–552. DOI: 10.1002/ijc.32715
23. Sun M, Zeng H, Jin K, et al. Infiltration and polarization of tumor-associated macrophages predict prognosis and therapeutic benefit in muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(6):1497–1506. DOI: 10.1007/s00262-021-03098-w
24. Taubert H, Eckstein M, Eppele E, et al. Immune cell-associated protein expression helps to predict survival in muscle-invasive urothelial bladder cancer patients after radical cystectomy and optional adjuvant chemotherapy. *Cells.* 2021;10(1):159. DOI: 10.3390/cells10010159

ОБ АВТОРАХ

Валентин Николаевич Павлов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

AUTHORS' INFO

Valentin N. Pavlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med), professor, rector, head of the Department of urology and advanced professional education courses; ORCID: 0000-0003-2125-4897; eLibrary SPIN: 2799-6268; e-mail: pavlov@bashgmu.ru

ОБ АВТОРАХ

***Марат Фаязович Урманцев**, канд. мед. наук,
доцент кафедры урологии с курсом ИДПО;
доцент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3;
ORCID: 0000-0002-4657-6625;
Scopus Author ID: 56149491500; eLibrary SPIN: 3506-7753;
e-mail: urmantsev85@mail.ru

Марат Радикович Бакеев, студент;
ORCID: 0000-0002-4160-2820; Scopus Author ID: 57417396900;
e-mail: m.r.bakeev@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Marat F. Urmantsev**, MD, Cand. Sci. (Med), associate professor
of the Department of urology and advanced professional education
courses; associate professor of the Department of oncology and
pathology and advanced professional education courses;
address: 3, Lenina st., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan,
Russia; ORCID: 0000-0002-4657-6625;
Scopus Author ID: 56149491500; eLibrary SPIN: 3506-7753;
e-mail: urmantsev85@mail.ru

Marat R. Bakeev, student;
ORCID: 0000-0002-4160-2820; Scopus Author ID: 57417396900;
e-mail: m.r.bakeev@bk.ru