

学位論文

「TROY expression is associated with pathological
stage and poor prognosis in patients treated with radical
cystectomy

(膀胱全摘除術標本での TROY 発現と臨床病理学的因子に
関する検討)」

DM15031

牧 恵

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程

臨床医科学群 泌尿器科学

指導教授 岩村 正嗣

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【目的】腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー(tumor necrosis factor receptor superfamily: TNFRSF)は細胞増殖、生存、死滅において重要な役割を果たしている。TROY (TNFRSF19) は、細胞外リガンド結合領域、細胞内でのアポトーシス活性化領域を持つ I 型膜貫通蛋白質である。悪性黒色腫、神経膠芽腫、胃癌などで TROY 発現との関連性が報告されている。今回我々は、膀胱癌組織における TROY 発現と臨床病理学的所見の関連性において検討を行った。また、以前の研究において、癌幹細胞との関連が示唆されている nestin 発現についても検討を行った。

【方法】1990 年 2 月から 2011 年 10 月までに当院にて膀胱全摘除術を施行した 161 例のうち、基準を満たした 136 例の尿路上皮癌症例を対象とした。年齢の中央値は 65 歳、経過観察期間の中央値は 50.7 カ月であった。自動免疫染色装置による免疫染色を用いて、標本中の腫瘍での発現割合と染色の強度によって 0-9 の点数をつけ評価した。Cut-off は negative (0)と positive(≥ 1)とした。

【結果】TROY 発現は 136 例中 60 例 (44.1%)に認められ、発現部位は細胞壁が中心であった。正常尿路上皮に発現は認められなかった。また、TROY 発現は、筋層浸潤癌 ($p=0.019$) と nestin 発現 ($p=0.013$) に有意な相関関係が認められた。TROY 発現症例は、Kaplan-Meier 解析で無増悪生存率($p=0.044$)と癌特異的死亡率($p=0.008$)において、有意に予後不良であった。多変量解析では、リンパ節転移のみが無増悪生存率と癌特異的生存率についての独立予後因子であった。一方、TROY 発現は、癌特異的死亡率において独立した予後予測因子とはならなかった ($p=0.058$; Hazards ratio=1.71; 95% confidence interval=0.98-2.98)。

【結論】膀胱癌組織における TROY 発現は筋層浸潤癌、nestin 発現、予後に有意な相関関係を認めた。TROY 発現の検討は、膀胱全摘除術症例での治療選択において、有用なマーカーとなる可能性が示唆された。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 対象と方法	
2-1. 患者選択と組織学的診断	2
2-2. TROY の免疫組織化学染色	3
2-3. 免疫組織化学染色の評価方法	3
2-4. 統計学的解析法	3
3. 結果	
3-1. TROY の発現と臨床病理学的因子の関係性	4
3-2. TROY の発現と生存分析	4
3-3. TROY の発現と生存に関する多変量解析	4
4. 考察	5
5. 総括	6
6. 今後の課題	6
7. 謝辞	6
8. 引用文献	7
9. 業績目録	8
(10. 図表	9
	10)

1. 序論

膀胱の尿路上皮癌は世界で 9 番目に罹患率の高い癌であり、泌尿器系の悪性腫瘍の中では 2 番目に死亡率が高い癌であるとされる。^{1) 2)}

初診時には 70%の症例で非筋層浸潤癌であり、経尿道的膀胱腫瘍切除術と膀胱注入療法により治療される。これらの腫瘍のうち 50-70%で再発が認められ、10-15%で筋層浸潤癌への進行が認められる。³⁾ 筋層浸潤癌や治療抵抗性の非筋層浸潤癌においては両側骨盤内リンパ節郭清と膀胱全摘術が標準的治療と考えられている。⁴⁾ 膀胱全摘術後も筋層浸潤癌症例の約 30%で 2-3 年以内に遠隔転移や局所再発が認められる。⁵⁾ 現状では 5 年生存率は 50-60%にとどまっている。⁴⁾ ステージ分類やグレード分類等の標準的な臨床病理学的因子が腫瘍の再発や進行のパラメーターとして利用されているが、膀胱癌の生物学的攻撃性を予測するのに十分とは言えない。新しいバイオマーカーによって個別化医療の実現や層別化リスクに応じた根治術の決定をする事が可能になるかもしれない。

腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー (TNFRSF) の一員である TROY (TNFRSF19) は I 型膜貫通蛋白質であり細胞膜に存在している。⁶⁾ ヒトの TROY 遺伝子 (TNFRSF19) は 423 アミノ酸からなるアイソフォーム 1 (TNFRSF19.1) と 417 アミノ酸からなるアイソフォーム 2 (TNFRSF19.2) をコードしている。⁷⁾ 最近の研究で TROY は細胞の増殖、分化、生存、自然死において重要な役割をしていることが明らかになっている。⁸⁾

また悪性黒色腫、膠芽腫、腸型胃癌等の腫瘍において TROY の発現が報告されているが、膀胱癌では過去に報告がない。^{9) 10) 11)}

今回我々は膀胱癌における TROY 発現の様式を明らかにし、膀胱全摘術を施行された症例の臨床病理学的所見との関連性を検証する事を目的とした。

2. 対象と方法

2-1. 患者選択と組織学的診断

1990年から2015年までに当院泌尿器科において骨盤内と腸骨リンパ節郭清を伴う根治的膀胱全摘術を施行した161例を対象とした。術前化学療法施行例15例、組織学的変種10例（扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌を含む）を除外し、136例の検討とした。術前化学療法や放射線治療を施行した症例は除外した。136例中111例（81.6%）が男性で25例（18.4%）が女性であった。年齢の中央値は65歳（40歳-82歳；平均値 64.1歳）、フォローアップの中央値は50.7カ月（0.7カ月-288.3カ月；平均値 77.3カ月）であった。

リンパ節転移や膀胱外浸潤のため33例（24.3%）は術後化学療法を施行された。また合計では34例（25.0%）で腫瘍再発時に白金製剤を含む化学療法が行われた。

ホルマリン固定し、パラフィン包埋したブロックはそれぞれの腫瘍の最も深達度の高い領域を選択した。正常膀胱粘膜上皮は膀胱切除標本より採取した。病理組織学的深達度については2002年TNM分類に準じ、異型度については1973年WHO分類に準じた。

脈管浸潤は血管内腔に腫瘍細胞があることによって陽性と判定した。腫瘍細胞がほとんど血管内腔に存在しない症例は陰性と判定した。¹²⁾

また本研究は北里大学医学部倫理規定（B17-010）により承認されている。

2-2. TROY の免疫組織化学染色

3 μ m に薄切した切片を自動免疫染色装置 Bond-Max と Bond Polymer Refine Detection Kit DC9800 を使用して Lu らの以前の研究に基づき、幾分調整を加えて免疫組織化学染色を行った。¹³⁾

最初に検体組織スライドは Bond Epitope Retrieval Solution2 を用いて 100°C で 20 分間脱パラフィンと抗原賦活化を行った。洗浄後内因性 peroxidase 除去を 10 分間行った。再び洗浄し、TROY のモノクローナル抗体を 500 倍に希釈して一次抗体とし、Bond Primary Antibody Diluent とともに室温にて 30 分間反応させた。TROY のモノクローナル抗体は梁先生らによりハイブリドーマ技術を用いて作成されたものを使用した。^{14) 15)}

その後組織スライドは Bond Polymer で 10 分間反応させ、DAB 試薬で 10 分間反応させた。最後に hematoxylin 試薬を加えて 5 分間反応させ核染色を行った。最後に 70-100% の上昇エタノール系列で脱水を行い、キシレンで透徹後非水溶性封入剤を用いて封入し、鏡検した。Negative control には一次抗体の代わりに Bond Primary Antibody Diluent を用いて反応させた。

2-3. TROY の免疫組織化学染色の評価方法

TROY は細胞膜に存在しており、腫瘍細胞の細胞膜が染色されている症例を陽性とした。全てのスライドの検鏡は臨床的、病理学的情報を知らされていない 2 者によって検討された。切片の全腫瘍細胞を観察し、TROY 陽性腫瘍細胞が全腫瘍細胞に占める割合によって 0 (0%)、1 (1-33%)、2 (34-66%)、3 (67-100%) に分類した。また腫瘍の染色強度を 1 (弱)、2 (中)、3 (強) に分類し、各々のスコアの積を算出した。カットオフ値は陰性症例は 0、陽性症例は 1 以上とした。

2-4. 統計学的解析法

TROY の発現と各臨床病理学的因子、nestin の発現との相関に関して Fisher's exact test を用いて検討した。また TROY 発現の有無による 2 群の無増悪生存率、癌特異的生存率を Kaplan-Meier 曲線にて示し、比較には log-rank test を用いた。さらに生存に関する TROY の発現の有無や臨床病理学的因子の影響を Cox 比例ハザードモデルを使用して解析した。統計学的解析ソフトは Stata ver.13 for Windows(Stata, Chicago,IL,USA)を使用し、統計学的に $p < 0.05$ を有意とした。

3. 結果

3-1. TROY の発現と臨床病理学的因子の関係性

TROY の発現は 136 例中 60 例 (44.1%) に認められた(Figure1)。TROY の発現は筋層浸潤癌 ($p=0.019$) と nestin の発現 ($p=0.013$) との間に相関関係が認められた。一方、年齢、性別、病理組織学的異型度、CIS、リンパ節転移、脈管浸潤との間には有意な相関関係は認められなかった (Table1)。

3-2. TROY の発現と生存分析

病勢の進行は 71 例 (52.2%) で認められた。74 例 (54.4%) が観察期間 21.4 カ月の時点で死亡が確認された。74 例のうち 65 例は癌死であったが、残りの 9 例の死因に関しては他病死および判定不能であった。無増悪生存率 (PFS)、癌特異的生存率 (CSS) における TROY 陽性症例と TROY 陰性症例の Kaplan-Meier 曲線を示す (Figure2)。Log-rank test において TROY 陽性症例は統計学的有意差をもって予後不良であった。(PFS $p=0.042$, CSS $p=0.008$)

3-3. TROY の発現と生存に関する多変量解析

Cox proportional hazards regression model を用いて生存に関する TROY の発現と臨床病理学的因子の影響を解析したところ、無増悪生存率と癌特異的生存率においてリンパ節転移のみが独立した予後予測因子であった。TROY 発現陽性は癌特異的生存率において marginal な予後予測因子であったが、独立した予後予測因子とはならなかった。($p=0.058$; Hazards ratio=1.71; 95% confidence interval = 0.983-2.984) (Table2)。

4. 考察

本研究において膀胱癌組織における TROY 発現が、筋層浸潤癌、nestin 発現、無増悪生存率、癌特異的生存率と関連があることが示された。

TROY は、細胞外リガンド結合領域、細胞内領域を持つ I 型膜貫通蛋白質である。¹⁶⁾ TROY はカスパーゼと独立したメカニズムでアポトーシスを誘導する事が可能であるため胚形成において重要な役割をしていると考えられている。¹⁷⁾

胎生期には TROY は多くの組織の上皮に発現しているが、分化が進行するにつれて、その発現が限定されることが報告されている。例えば心臓、胸腺、肺、肝臓、子宮、骨格筋、結腸、精巣、腎臓、末梢血リンパ球等での TROY は低発現もしくは認められないが、脳や前立腺、毛嚢では高発現であるとされている。⁹⁾ 過去の研究では正常尿路上皮における TROY 発現は確認されていない。

過去の研究において TROY の発現はいくつかの癌腫において癌の生物学や臨床転帰と関連があることが報告されている。^{9) 10) 11)}

TROY は悪性黒色腫組織において高発現であり、悪性黒色腫の成長を制御していると報告されている。⁹⁾ 膠芽腫組織では TROY が高発現しており、TROY 発現は浸潤細胞において増加している。また TROY 発現をノックダウンした原発性膠芽腫では *in vivo* で生存期間の延長が認められたと報告されている。¹⁰⁾ 胃癌では免疫組織化学染色にて繊維形成性間質と腫瘍細胞に TROY 発現が認められたと報告されている。¹¹⁾ TROY はびまん性胃癌と比較して腸型胃癌において高発現しており、組織学的異型性やリンパ節転移と負の相関関係を示したとされている。TROY の低発現例は腸型胃癌において予後良好であると示唆されている。

我々の今回の研究では膀胱癌において TROY 発現は筋層浸潤癌と予後不良と関連があった。TROY が腫瘍細胞において発現すると潜在的な攻撃特性を有する可能性がある。

Nestin は class VI intermediate filament に分類され、神経幹細胞のマーカーとして注目されている蛋白質である。¹⁸⁾ Nestin の発現はこれまで中枢神経系腫瘍、消化管間質腫瘍、膝癌、前立腺癌、乳癌、悪性黒色腫、隆起性皮膚繊維肉腫、甲状腺腫瘍等で報告されている。¹⁹⁾ 加えて膀胱癌においては nestin 発現症例では予後不良と相関関係があることが報告されている。^{20) 21)}

T1 high grade 症例において nestin 陽性症例では nestin 陰性症例と比較して有意に再発率が高いとされている。²¹⁾ 我々の過去に行った研究において、nestin 発現は膀胱全摘術を施行された膀胱癌患者の無増悪生存率低下、癌特異的生存率低下、全生存率低下と関連がある事が明らかになっている。²⁰⁾ Nestin の腫瘍細胞における機能についてはまだ不明な点も多いが、胎生期の様々な未熟な組織に発現し、癌幹細胞のマーカーの1つであると推定されている。^{20) 22)}

癌幹細胞は白血病や膀胱癌を含む様々な固形癌で確認されている。^{23) 24) 25)} 癌幹細胞とは自己複製能と腫瘍を構成する多様な系譜の細胞を生じさせる能力である多分

化能を持つ細胞であると定義される。²⁶⁾ 本研究において膀胱癌組織における TROY 発現と Nestin 発現に関連性があることが明らかになった。これらのことより TROY は癌幹細胞と関連があり、腫瘍形成や病勢進行に関係していると推察される。

癌幹細胞は化学療法や放射線療法における治療抵抗性において重要な役割をしていると考えられている。²⁷⁾ 膀胱癌組織における TROY 発現を検討することによって個々に適切な治療方針を選択する事が可能であり、効果のない治療を選択する事を避けられる可能性がある。

5. 総括

膀胱癌組織標本において TROY 発現が認められ、TROY 発現は筋層浸潤癌、nestin 発現、予後不良と関連があることが明らかになった。また TROY 発現は癌特異的生存率において marginal な予後予測因子であった。TROY 発現と予後に関してはさらに多数症例での検討が必要であると考ええる。

6. 今後の課題

本研究では膀胱癌において TROY 発現症例では予後不良であることが確認できた。今後はさらに多数症例で TROY 発現と化学療法の効果に関して検討を行い、実臨床に生かしていきたい。

7. 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導を下さいました北里大学医学部泌尿器科学 岩村正嗣教授に深く感謝いたします。また、本研究を主導して頂き、研究方法から校正まで丁寧なご指導を頂いた北里大学医学部泌尿器科学 松本和将准教授に深謝いたします。免疫染色に関して直接ご指導いただき、染色の評価をご教示いただいた佐藤雄一先生、長塩亮先生、清水ユリ子先生に感謝いたします。TROY の一次抗体を作成していただき、研究にご協力いただいた梁明秀先生、西真由子先生に感謝いたします。さらに、統計解析に関して直接御指導を頂いた池田勝臣先生に深く感謝いたします。そして、膨大な症例データ集積し、まとめて下さった共著の諸先生方に深く感謝いたします。

8 引用文献

- 1) Global Burden of Disease Cancer C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology* 2017; 3: 524-48.
- 2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30.
- 3) Shariat SF, Karam JA, Lotan Y et al. Critical evaluation of urinary markers for bladder cancer detection and monitoring. *Rev Urol* 2008; 10: 120-35.
- 4) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 666-75.
- 5) Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 14-9.
- 6) Hu S, Tamada K, Ni J et al. Characterization of TNFRSF19, a novel member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Genomics* 1999; 62: 103-7.
- 7) Schon S, Flierman I, Ofner A et al. beta-catenin regulates NF-kappaB activity via TNFRSF19 in colorectal cancer cells. *Int J Cancer* 2014; 135: 1800-11.
- 8) Hisaoka T, Morikawa Y, Kitamura T et al. Expression of a member of tumor necrosis factor receptor superfamily, TROY, in the developing mouse brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 143: 105-9.
- 9) Spanjaard RA, Whren KM, Graves C et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily member TROY is a novel melanoma biomarker and potential therapeutic target. *Int J Cancer* 2007; 120: 1304-10.
- 10) Loftus JC, Dhruv H, Tuncali S et al. TROY (TNFRSF19) promotes glioblastoma survival signaling and therapeutic resistance. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 865-74.
- 11) Wilhelm F, Boger C, Kruger S et al. Troy is expressed in human stomach mucosa and a novel putative prognostic marker of intestinal type gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 50557-69.
- 12) Matsumoto K, Ikeda M, Matsumoto T et al. Serum periplakin as a potential biomarker for urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9927-31.
- 13) Lu DY, Qian J, Easley KA et al. Automated in situ hybridization and immunohistochemistry for cytomegalovirus detection in paraffin-embedded tissue sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17: 158-64.
- 14) Kimura K, Nozaki N, Saijo M et al. Identification of the nature of modification that

causes the shift of DNA topoisomerase II beta to apparent higher molecular weight forms in the M phase. *J Biol Chem* 1994; 269: 24523-6.

- 15) Kimura K, Nozaki N, Enomoto T et al. Analysis of M phase-specific phosphorylation of DNA topoisomerase II. *The Journal of biological chemistry* 1996; 271: 21439-45.
- 16) Kojima T, Morikawa Y, Copeland NG et al. TROY, a newly identified member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, exhibits a homology with Edar and is expressed in embryonic skin and hair follicles. *J Biol Chem* 2000; 275: 20742-7.
- 17) Eby MT, Jasmin A, Kumar A et al. TAJ, a novel member of the tumor necrosis factor receptor family, activates the c-Jun N-terminal kinase pathway and mediates caspase-independent cell death. *J Biol Chem* 2000; 275: 15336-42.
- 18) Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell* 1990; 60: 585-95.
- 19) Ishiwata T, Matsuda Y, Naito Z. Nestin in gastrointestinal and other cancers: effects on cells and tumor angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 409-18.
- 20) Tabata K, Matsumoto K, Minami S et al. Nestin is an independent predictor of cancer-specific survival after radical cystectomy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *PLoS One* 2014; 9: e91548.
- 21) Sen V, Bozkurt O, Demir O et al. Prognostic significance of Nestin expression in pT1 high-grade bladder urothelial carcinoma patients treated with intravesical BCG. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10813-7.
- 22) Duggal N, Hammond RR. Nestin expression in ganglioglioma. *Exp Neurol* 2002; 174: 89-95.
- 23) Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977; 63: 125-30.
- 24) Li Y, Lin K, Yang Z et al. Bladder cancer stem cells: clonal origin and therapeutic perspectives. *Oncotarget* 2017; 8: 66668-79.
- 25) Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-5.
- 26) Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell* 2014; 54: 716-27.
- 27) Colak S, Medema JP. Cancer stem cells--important players in tumor therapy resistance. *Febs j* 2014; 281: 4779-91.

9. 業績目録

(I) 原著

1. Megumi Nomura, Kazumasa Matsumoto, Yuriko Shimizu, Masaomi Ikeda, Noriyuki Amano, Mayuko Nishi, Akihide Ryo, Ryo Nagashio, Yuichi Sato and Masatsugu Iwamura: TROY expression is associated with pathological stage and poor prognosis in patients treated with radical cystectomy:
Cancer Biomarkers, 24(2019)91-96
2. Takahiro Hirayama, Megumi Nomura, Kazumasa Matsumoto, Masatsugu Iwamura: Tumor multifocality was associated with poor prognosis in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: The Kitasato Medical Journal 49(2019), 113-118

(II) 著書

なし

(III) 総説・講座

なし

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. 野村 恵、平山 貴博、坂田 裕介、師尾 繁孝、綿貫 翔、松本 和将、岩村 正嗣
Human immunodeficiency virus(HIV)感染、human papilloma virus(HPV)感染を合併した膀胱癌の一例
北里医学、VOL.49 No.2 in press
2. 野村 恵、平山 貴博、坂田 裕介、綿貫 翔、天野 統之、松本 和将、岩村 正嗣
皮膚筋炎様症状を契機に診断された尿管癌の一例
泌尿器科紀要 65(2019)459-462

10 图表

Table 1. Association of TROY expression with clinical and pathological characteristics

	No. of patients (%)	TROY expression		p*
		Negative	Positive	
Total (%)	136	76(55.9)	60(44.1)	
Age				
≤65	70(51.5)	41(58.6)	29(41.4)	
>65	66(48.5)	35(53.0)	31(47.0)	0.60
Gender				
Male	111(81.6)	64(57.7)	47(42.3)	
Female	25(18.4)	12(48.0)	13(52.0)	0.50
pT stage				
≤pT1	37(27.2)	27(73.0)	10(27.0)	
≥pT2	99(72.8)	49(49.5)	50(50.5)	0.019
Pathologic grade				
Grade 1 and 2	58(42.6)	37(63.8)	21(36.2)	
Grade 3	78(57.4)	39(50.0)	39(50.0)	0.12
Carcinoma in situ				
Negative	115(84.6)	64(55.7)	51(44.3)	
Positive	21(15.4)	12(57.1)	9(42.9)	0.99
Lymph node status **				
N0	102(78.5)	58(56.9)	44(43.1)	
N1 or N2	28(21.5)	15(53.6)	13(46.4)	0.83
Lymphovascular invasion ***				
Negative	48(40.0)	29(60.4)	19(39.6)	
Positive	72(60.0)	35(48.6)	37(51.4)	0.26
Nestin ****				
Negative	80(86.0)	50(62.5)	30(37.5)	
Positive	13(14.0)	3(23.1)	10(76.9)	0.013

*Fisher exact test (two-sided).

**Six patients had unknown pathologic status of the lymph nodes.

***Sixteen patients had no lymphovascular invasion status.

****Ninety-three patients was investigated in previous study.

Table 2. Multivariate Cox proportional hazard regression analyses for prediction of recurrence and survival of bladder cancer

	Progression free survival		Cancer-specific survival	
	HR(95%CI)	p value	HR(95%CI)	p value
TROY expression	1.40(0.826-2.360)	0.213	1.71(0.983-2.984)	0.058
Pathological stage	1.80(0.827-3.910)	0.139	1.86(0.814-4.260)	0.141
Pathological grade	1.21(0.694-2.125)	0.496	0.98(0.546-1.766)	0.952
Lymph node status	3.12(1.717-5.683)	0.001	2.43(1.324-4.459)	0.004
LVI status	1.02(0.541-1.924)	0.950	1.20(0.637-2.248)	0.578

HR:hazard ratio,CI:confidence interval,LVI:lymphovascular invasion.

Figure 1

The immunoreactivities of TROY in bladder cancer tissues (A: negative; B: positive) and normal urothelium (C).

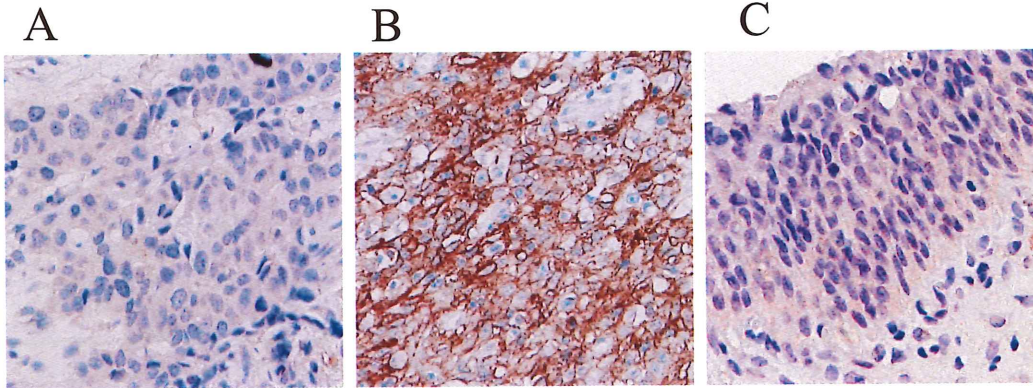
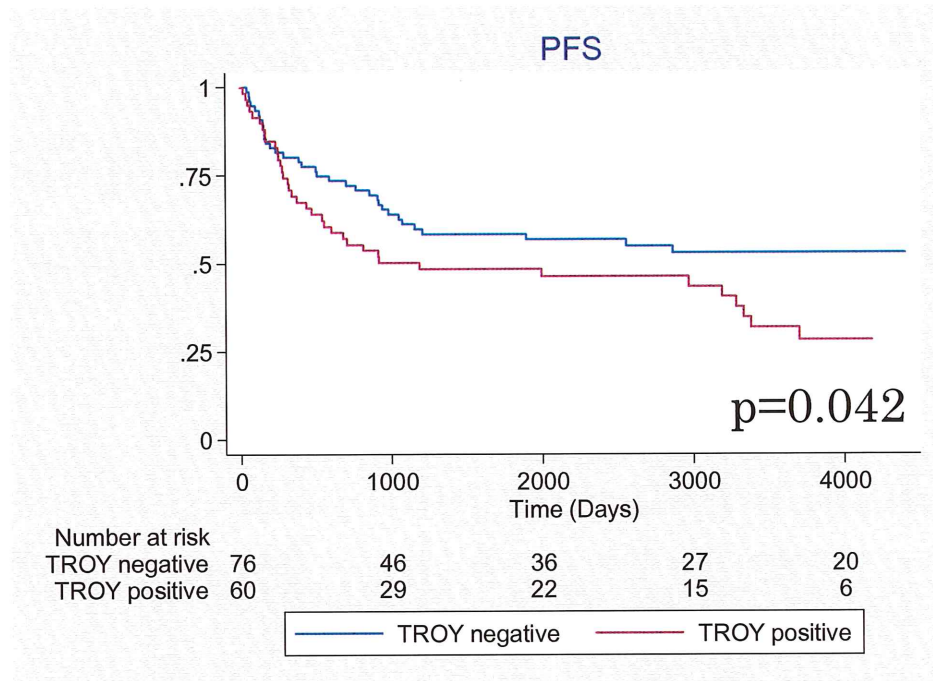


Figure 2

Probability of survival in patients with urothelial carcinoma in the bladder according to TROY expression estimated by the Kaplan-Meier method. (A) progression-free survival and (B) cancer-specific survival.

A



B

