

Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы)

А.М. Пшихачев¹, Л.М. Михалева², М.А. Гусниев², В.В. Печникова², Н.И. Полянко³,
Н.И. Сорокин¹, А.А. Камалов¹

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

³отдел патологической анатомии ГБУз. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

Контакты: Ахмедхан Мухамедович Пшихачев pshich@yandex.ru

В настоящем обзоре описаны современные клинические и патоморфологические особенности рака мочевого пузыря, а также приведены данные о современных принципах лечения этого заболевания и критериях прогноза.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак, онкология, морфология

Для цитирования: Пшихачев А.М., Михалева Л.М., Гусниев М.А. и др. Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(1):134–41. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.

DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141



Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review)

A.M. Pshikhachev¹, L.M. Mikhaleva², M.A. Gusniev², V.V. Pechnikova², N.I. Polyanko³, N.I. Sorokin¹, A.A. Kamalov¹

¹Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia;

²Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia;

³Department of Pathology, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

This review of bladder cancer describes modern clinical and pathologic features of the neoplasm, reports new data about treatment and prognosis of this disease.

Key words: bladder cancer, non-muscle invasive cancer, oncology, morphology

For citation: Pshikhachev A.M., Mikhaleva L.M., Gusniev M.A. et al. Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):134–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря (РМП) по разным данным занимает от 4-го до 7-го места у мужчин и 11-е место у женщин [1]. Частота заболеваемости в мире составляет 10,1 на 100 тыс. мужского населения и 2,5 на 100 тыс. женского населения [2]. Распространенность РМП в России в период с 2008 по 2018 г. выросла с 51,6 до 77,1 на 100 тыс. населения [3]. В 2017 г. в России диагностировано около 17,2 тыс. первичных случаев РМП [4].

В развитых странах заболеваемость РМП выше, что связывают в первую очередь с высокими диагностическими возможностями. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в развитых странах около 70–75 % случаев РМП являются немышечно-инвазивными (НМИРМП) [1, 5, 6], в странах Африки, в частности в Нигерии и Эфиопии, этот показатель достиг 85 % [7].

Частота развития РМП варьирует в разных регионах мира и в первую очередь коррелирует с такими

факторами риска, как курение, профессиональные воздействия канцерогенов, хронические воспалительные заболеваниями, а также и с распространенностью эндемичных инфекций, в частности *Schistosoma haematobium* в Африке и на Ближнем Востоке [8].

Как известно, НМИРМП определяется как поверхностная неоплазия, ограниченная слизистой оболочкой (включая стадию Та, которая представляет собой неинвазивный папиллярный рак, рак *in situ* (Tis)) и собственной пластинкой слизистой оболочки (T1) по классификации TNM [9]. Стадия Та составляет большую часть НМИРМП (60 %), тогда как T1 и Tis составляют 30 и 10 % соответственно [6]. Это заболевание отягощено рецидивом в 60–80 % случаев и прогрессированием в 10–30 % случаев в зависимости от стадии опухоли [10, 11].

Для облегчения ведения пациентов было разработано несколько систем классификации рисков, которые обычно включают клинические и морфологические характеристики, влияющие на прогноз заболевания. В последнее время изучение гистологических вариантов РМП становится все более актуальным, особенно для пациентов после радикальной цистэктомии [12]. Роль гистологических вариантов немышечно-инвазивных опухолей изучена меньше, но является не менее значимой, поскольку имеет четкую взаимосвязь с развитием рецидива и прогрессированием заболевания, а значит, необходима для понимания и разработки индивидуального и наиболее эффективного протокола лечения и последующего наблюдения за пациентом [13].

Механизмы развития рака мочевого пузыря

Исторически сложилось, что механизмы развития РМП описаны на основании данных гистологических и цитогенетических исследований. Показано, что папиллярный НМИРМП возникает при делеции участка или всей хромосомы 9 и сопровождается эпителиальной гиперплазией на ранних этапах, тогда как мышечно-инвазивный РМП развивается из-за дисплазии, связанной с генетической нестабильностью. Несмотря на то что между этими двумя механизмами в действительности может быть связь, однако считается, что НМИРМП и мышечно-инвазивный РМП развиваются вторично на фоне различных молекулярных изменений [14]. Используя результаты многосторонних исследований профилирования экспрессии РНК, было идентифицировано как минимум 5 подтипов РМП. Наиболее частыми являются базальный/плоскоклеточный и люминальный. Эти подтипы имеют разные прогнозы, клиническое течение и реакцию на системное лечение. Люминальные подтипы при гистологическом исследовании демонстрируют папиллярные признаки, имеют лучший прогноз и хорошо реагируют на химиотерапевтическое лечение, в то время как базальные/плоскоклеточные

подтипы, как правило, дебутируют агрессивнее, имеют худший прогноз и резистентны к химиотерапии [14].

Патоморфологические особенности течения рака мочевого пузыря

До 1998 г. классификация плоских образований уротелия с атипией страдала от недостатка общепринятой номенклатуры – многочисленные авторы и исследователи использовали различную терминологию [15], что привело к невозможности сравнивать данные. Классификация 1998 г., предложенная Международным обществом урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP), до сих пор остается системой, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, Американской урологической ассоциацией (American Urological Association, AUA), Международной ассоциацией по отчетности о раке (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR) и Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). В исследованиях неоднократно показано разнообразие возможных плоских немышечно-инвазивных образований мочевого пузыря, вызывающих сложности в диагностике и требующих проведения иммуногистохимических и флуоресцентных исследований [16].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения еще раз подтвердила прогностическую важность гистологических исследований при РМП. Помимо папилломы уротелия и папиллярной неоплазии уротелия с низким злокачественным потенциалом, которые были введены в предыдущей классификации, в современной классификации также добавлены новые категории, такие как уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом и дисплазия уротелия. Уротелиальная пролиферация с неопределенным злокачественным потенциалом прогрессирует чаще всего (исключительно в отношении неинвазивных карцином), дисплазия уротелия, в свою очередь, ассоциируется с высоким риском прогрессирования инвазивного рака [15]. В классификацию гистологических типов также была включена категория «инвазивный уротелиальный рак с дивергентной дифференцировкой», которая рассматривается как рак уротелия с наличием других морфологических типов дифференцировки [16]. Эта классификация включает уротелиальный и неуротелиальный варианты, выделенные на основе патоморфологической оценки.

К неуротелиальным типам относится, прежде всего, плоскоклеточный рак, который часто встречается в странах Ближнего Востока (около 30 % всех случаев РМП) из-за распространения шистосоматоза в этих областях [17]. Микроскопически характеризуется наличием кератиновых жемчужин, межклеточных мостиков и кератогиалиновых гранул [18]. Макроскопически это обычно монофокальные опухоли большого

размера, сходные с лейкоплакией и преимущественно расположенные в треугольнике мочевого пузыря [19]. Железистый тип является 2-м наиболее распространенным неуротелиальным морфологическим вариантом [20] и включает 5 подтипов опухоли (кишечный, муцинозный, перстневидно-клеточный, смешанный и аденокарциному, без других указаний) [21]. Нейроэндокринный вариант подразделяется на 4 подгруппы (мелкоклеточные, крупноклеточные, высокодифференцированные и параганглиомы), из них мелкоклеточный является наиболее частым, но встречается редко и составляет только около 1 % всех случаев РМП [22].

Существуют и более редкие виды уротелиального рака, часть из них представлена саркоматоидными подтипами, их распространенность составляет 0,3–0,6 % [23] среди всех опухолей мочевого пузыря. При макроскопической оценке они представлены образованиями в виде полиповидной формы с геморрагическими или некротизированными участками [24]. Микропапиллярный вариант имеет распространенность около 0,6–2,0 % среди всех типов РМП [25], микроскопически характеризуется небольшими гнездами и скоплениями опухолевых клеток в лакунах. Плазмацитоидный вариант встречается редко, имеет очень агрессивное течение и в большинстве случаев проявляется экстравезикальным распространением с отдаленными метастазами [26]. Как и в случае с плазмацитоидным типом рака, прогноз у карциномы «гнездного» типа крайне неблагоприятный [27]. Морфологически она характеризуется сливающимися маленькими гнездами и abortивными канальцами, состоящими из клеток уротелия и проникающими в собственную пластинку слизистой оболочки [28, 29].

Следует отметить ряд диагностических трудностей, возникающих при оценке операционного и биопсийного материала. В первую очередь это касается дифференциальной диагностики следующих состояний.

Неинвазивная уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (т.е. лишенная папиллярных структур) – уротелиальная карцинома *in situ* – обладает высокой степенью злокачественности и является предшественником инвазивной уротелиальной карциномы [30]. До 25 % пациентов, перенесших раннюю цистэктомию по поводу рака *in situ*, имеют микроинвазивные образования мочевого пузыря. Кроме этого, наличие многоочагового рака *in situ* ассоциируется с более высоким риском поражения верхних отделов мочевыводящих путей и уретры. При этом имеются существенные сложности в дифференциальной диагностике между раком *in situ* и реактивной атипией, а также рядом других плоских образований слизистой мочевого пузыря. В публикации Z. Yang и J. Epstein в 2018 г. были представлены редкие формы уротелиального рака *in situ* с железистой дифференцировкой [31].

Также ввиду сходной морфологии может быть затруднена дифференциальная диагностика первичной аденокарциномы мочевого пузыря и вторичной инвазивной аденокарциномы (особенно колоректальной аденокарциномы), при этом тактика лечения и прогноз могут значительно различаться [32]. Несколько первичных опухолей в различных анатомических местоположениях могут морфологически имитировать метастатические поражения. Их неверное толкование может привести к ненужным дообследованиям, которые нацелены на выявление предполагаемого злокачественного новообразования в другом месте. Что еще более важно, ошибки этого типа могут лишить пациентов возможности проведения эффективных хирургических вмешательств [33].

Дисплазия уротелия – плоское атипичное поражение с заметными цитологическими и архитектурными изменениями, которые считаются предраковыми, но не достигают диагностически значимого порога рака уротелия *in situ*. Морфологически состояние проявляется как потеря столбчатой архитектоники и порядка клеток уротелия, характеризуется неравномерностью распределения содержимого ядра и уменьшением его в размере. В настоящее время недостаточно данных по долгосрочному прогнозу этого поражения: по разным данным вероятность прогрессирования дисплазии уротелия варьируется от 15 до 19 % [34]. В ряде исследований до 2010 г. дисплазия расценивалась как рак *in situ* [35].

Определение предшественников опухолевых заболеваний мочевого пузыря – еще более сложная и тонкая тема для обсуждения и изучения. Тщательное знание морфологии, иммунофенотипических и молекулярных особенностей может значительно облегчить распознавание и дифференциальную диагностику данных состояний [36].

Современные критерии прогноза рака мочевого пузыря

В настоящее время крайне остро стоит проблема разработки высокочувствительных маркеров и универсальной оценочной системы для прогнозирования исходов НМИРМП [37]. После выполнения трансуретральной резекции первичной опухоли при НМИРМП рецидив возникает в 30–60 % случаев, и в дальнейшем у около 10–15 % пациентов заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы в течение 5 лет после постановки диагноза [38]. Помимо высокой частоты рецидивов отмечается риск возможного прогрессирования заболевания в виде снижения степени дифференцировки опухоли, что является неблагоприятным прогностическим признаком. В ряде исследований показана клиническая ценность повторной трансуретральной резекции, выполненной через 2–6 нед после первичной, особенно для опухолей высокого риска [39]. Однако, по данным ретроспективного когортного исследования с участием пациентов с диагнозом НМИРМП низкого

риска, отобранных с 2005 по 2011 г. с последующим наблюдением до 2014 г., показано, что частая цистоскопия среди данной группы пациентов была связана с вдвое большим количеством выполненных трансуретральных резекций, при этом риск прогрессии опухоли не снижался [40].

На данный момент не существует единой классификации факторов прогноза течения опухолевого процесса при РМП, поэтому условно можно разделить их на несколько групп: морфологический тип опухоли, мультифокальность поражения, степень дифференцировки, характер роста новообразования, распространенность опухолевого процесса, молекулярно-генетические характеристики, особенности проведенного ранее лечения, клинические данные пациента [41].

Известно, что существует ряд оценочных систем для прогнозирования исходов лечения НМИРМП. Так, в целях определения тактики лечения и наблюдения за пациентами с РМП Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) была разработана система оценки рисков рецидивирования и прогрессирования [37]. Данная система оценки основана на клинико-морфологических параметрах опухоли. Однако разделение по морфологическим характеристикам отражает клинический потенциал РМП не полностью.

В работе М. Simon и соавт. проводилась оценка прогностической ценности системы EORTC для определения множественных рецидивов по риску прогрессирования для РМП низкого и промежуточного уровня. В исследовании у 251 из 470 пациентов был рецидив, у 34 пациентов заболевание прогрессировало до стадии T_a/T₁, у 17 – до мышечно-инвазивной стадии, при этом у 4 из 17 больных первично был диагностирован НМИРМП. Медиана наблюдения составила 7,2 года (межквартильный интервал 4,2–10,9 года). В половине случаев прогрессирования ранее не наблюдалось. Связи количества рецидивов с риском прогрессирования не обнаружено. Даже после 5 лет у пациентов без рецидивов заболевания сохранялся 15 % риск развития рецидива по шкале. Наличие 2 или более рецидивов в течении заболевания увеличивало риск последующего рецидива в 4,5 раза. Мультифокальное поражение стенки пузыря и безрецидивный период менее 6 мес также увеличивали данный риск.

Целью другого исследования была оценка корреляции риска по шкале EORTC с нейтрофильно-лимфоцитарным отношением в сыворотке крови у пациентов с НМИРМП. Авторы ретроспективно проанализировали данные 212 пациентов с НМИРМП и выявили корреляцию высоких значений нейтрофильно-лимфоцитарного отношения с опухолями стадии T₁, мультифокальным поражением, низкодифференцированными опухолями, размером поражения >3 см, а также с группой высокого

риска по шкале EORTC. Также была выявлена положительная корреляция нейтрофильно-лимфоцитарного отношения с риском и прогрессией по шкалам EORTC [43].

Важно отметить, что для НМИРМП показатель 5-летней выживаемости составляет около 80 %, при этом с прорастанием в мышечный слой этот показатель снижается до 50 % и ниже [44].

Помимо балльной системы EORTC для анализа клинических исходов РМП у пациентов с низким риском рецидива опухоли была предложена стратификация по размеру первоначального новообразования. Так, в исследование А. Lee и соавт. включались пациенты с первичными единичными опухолями, относящимися к стадии T_a, с опухолями размером до 3 см. Авторы выделили 2 группы наблюдения в зависимости от размера опухоли ($\leq 1,0$ и $>1,0$ см). Данные о выживаемости в 2 группах сравнивались по рецидивам, прогрессированию и смертности. В общей сложности 165 пациентов находились под наблюдением в течение среднего периода 79 мес (межквартильный интервал 47–118 мес), при этом 45 % (75/165) пациентов исследуемой когорты имели опухоль размером $\leq 1,0$ см. Рецидивы были обнаружены в 40 % (66/165) случаев. У пациентов с опухолью размером $\leq 1,0$ см было значительно больше времени до развития рецидива ($p < 0,001$). Только размер опухоли $>1,0$ см был достоверно связан с более коротким временем рецидива ($p = 0,004$). При этом не было существенных различий в вероятности развития прогрессирования заболевания или общей смертности в зависимости от размера опухоли или глубины поражения [45].

Стоит отметить, что клинические данные не являются единственным предиктором РМП. Перспективными считаются новые направления, позволяющие избавить пациента от инвазивных процедур, которые также будут обладать высокими чувствительностью и специфичностью к обнаружению рецидива РМП. В результате обширных лабораторных исследований были разработаны различные методы диагностики РМП, основанные на определении растворимых или клеточно-ассоциированных маркеров в моче. Некоторые из таких маркеров стали применяться в клинической практике, однако на данный момент ни один из них не был признан стандартным диагностическим в урологической практике или внедрен в рекомендации [46].

Так, в исследованиях предлагают диагностировать рецидивы РМП с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) на клетках осадка мочи. В выборке из 63 больных РМП оценивали информативность неинвазивного UroVysion-теста, проводившегося до цистоскопии на клетках осадка мочи, при диагностике рецидивов заболевания. У 19 пациентов в разные сроки после лечения первичного РМП (1–36 мес) были выявлены рецидивы либо обоими методами

(цистоскопия и FISH), либо одним из них. При этом методом цистоскопии выявлено 13 случаев рецидивов РМП, FISH-методом – 17 и в более ранние сроки. Общая чувствительность FISH-метода составила 84,6 %. На выборке из 20 первичных больных с положительным результатом FISH-метода обнаружена прямая корреляция стадии заболевания, степени злокачественности опухоли с количеством аномальных клеток в осадке мочи [47].

В настоящее время большое внимание уделяется молекулярно-генетическому исследованию РМП. В многочисленных научных работах показано, что молекулярные подтипы при мышечно-инвазивном РМП могут предсказывать клинический исход. Независимо от классификации подтипы обладают чувствительностью и специфичностью от 50 до 60 % для прогнозирования общей и безрецидивной выживаемости [46].

Как было указано ранее, РМП можно разделить на 2 молекулярных подтипа: люминальный и базальный. Каждый подтип может по-разному реагировать на текущую химиотерапию или иммунотерапию. Технология, необходимая для комплексного молекулярного анализа, является дорогостоящей и еще не применима для обычной клинической диагностики. Поэтому было высказано предположение, что для идентификации молекулярных подтипов РМП может быть использован иммуногистохимический метод. В работе V. Dadhania и соавт. была выбрана серия из 89 случаев РМП для проведения иммуногистохимического исследования. В качестве люминальных иммуногистохимических маркеров использовались GATA3, CK18, CK20, уроплакин 2, циклин D1 и HER2, в качестве базальных – CK5/6, CK14 и p63. Анализ полученных данных определил, что наилучшими иммуногистохимическими маркерами явились CK5/6 (базальный) и GATA3 (люминальный), которые позволили разграничить молекулярные подтипы РМП с 91 % точностью. При анализе 5-летней выживаемости данной группы пациентов базальный фенотип опухоли имел более агрессивное течение, в то время как люминальный фенотип прогностически был более благоприятен. Таким образом, авторы предполагают, что РМП следует разделять на биологически и клинически разные подгруппы с помощью иммуногистохимического анализа, что облегчит прогнозирование заболевания и позволит сделать терапию более персонализированной [48].

Молекулярные маркеры повышают точность групп риска по прогрессированию НМИРМП в уже имеющихся классификациях. В связи с этим разные исследователи изучают чувствительность и специфичность различных биомаркеров и дополняют полученными сведениями уже имеющиеся оценочные системы. Так, авторы проспективно включили в наблюдение 1239 пациентов с НМИРМП из 6 европейских стран. Образцы свежемороженой опухоли исследовали

на метилирование *GATA2*, *TBX2*, *TBX3* и *ZIC4*, а также на состояние мутаций *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA* и *RAS*. Добавление биомаркеров в классификации риска повышает ее точность и позволяет выявить многочисленных пациентов с НМИРМП с очень высоким риском прогрессирования [49].

В серии работ показано, что экспрессия переносчика глюкозы GLUT1 была значительно повышена у пациентов с РМП. По мнению авторов, белок GLUT1 может быть вспомогательным средством для прогнозирования и оценки выживаемости у пациентов с опухолями мочевого пузыря с конкретными клиническими и морфологическими характеристиками [50].

В ретроспективной работе японских авторов оценивалась корреляция рецидива НМИРМП с экспрессией матричной РНК (мРНК) андрогенового рецептора. Многофакторный анализ показал, что женский пол, размер опухоли >3 см и низкая экспрессия мРНК андрогенового рецептора были независимыми предикторами более короткого периода безрецидивной выживаемости [51].

Кадгерин 11 (CDH11) является кадгерином 2-го типа и, как сообщается, функционирует в качестве онкогена при различных онкологических заболеваниях. Кадгерин имеет более высокий уровень экспрессии в тканях мышечно-инвазивного РМП, чем НМИРМП, что согласуется с данными как на уровне мРНК, так и на уровне белка. Иммуногистохимический анализ показал, что избыточная экспрессия CDH11 тесно связана с морфологическим типом опухоли, категорией T, размером опухоли и плохим прогнозом у пациентов с РМП. CDH11 имел лучшую прогностическую ценность, чем E-кадгерин и сопоставимую ценность с балльной системой EORTC в оценке потенциального рецидива и прогрессирования НМИРМП. Более того, использование комбинации систем CDH11 и EORTC позволяло с наибольшей точностью предсказать рецидив РМП [52].

Перспективным методом в оценке рецидива НМИРМП считаются работы по изучению теломеразной обратной транскриптазы (TERT), которая часто реактивируется промоторными мутациями. В настоящее время проводятся исследования, изучающие значение обнаружения мутации TERT в моче в качестве предиктора рецидива РМП, и сравнение полученных результатов с данными цитологии/цистоскопии пациентов. Активация TERT, определяемая после первичного оперативного вмешательства, коррелировала с остаточным раком *in situ*. Выявление TERT в моче оказалось надежным и динамическим предиктором рецидива НМИРМП ($p < 0,0001$). В однофакторном анализе положительный статус TERT после первичной операции увеличил риск рецидива в 5,34 раза ($p = 0,0004$). Положительный статус TERT также коррелировал с рецидивом в подгруппе пациентов с отрицательным результатом цистоскопии ($p = 0,034$). Таким образом, дальнейшее

изучение мутации TERT в моче может быть эффективно для раннего выявления рецидива именно НМИРМП [53].

Целью метаанализа У. Не и соавт. было изучение прогностической ценности иммуногистохимического маркера Ki-67 у пациентов с НМИРМП, получавших внутрипузырную терапию бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ). Сверхэкспрессия маркера Ki-67 была фактором риска для показателей выживаемости без прогрессирования, и связь экспрессии Ki-67 с безрецидивной выживаемостью не была статистически значимой у пациентов с НМИРМП, получавших БЦЖ-терапию [54].

Заключение

Немышечно-инвазивный РМП остается важной медицинской и социальной проблемой, а также приводит к значительной финансовой нагрузке на систему здравоохранения по причине высоких затрат на лечение. Частично большие затраты объясняются необходимостью долгосрочного наблюдения и регулярных обследований, при этом основные затраты обусловлены частым прогрессированием заболевания до мышечно-инвазивной формы, требующей дорогостоящей терапии. Несмотря на то что опухоли с низким риском имеют высокую остаточную вероятность рецидива в течение 5 лет, общая доля затрат системы здравоохранения на лечение рецидива РМП составляет 8 %, однако при прогрессировании заболевания доля вложений резко увеличивается до 71 %. Регулярная

цистоскопия вносит свой вклад в расходы, связанные с НМИРМП, однако мало влияет на адекватную своевременную оценку риска прогрессирования [55]. В связи с этим неинвазивные методики открывают большие перспективы за счет не только высоких специфичности и чувствительности, но и экономической стоимости исследований с учетом предупреждения повторных вмешательств.

Понимание биологического характера и правильная дифференциальная диагностика в случаях неинвазивных поражений мочевого пузыря также имеет важное значение для установления прогнозов результатов для будущих пациентов. Наиболее перспективными считаются методы, связанные с идентификацией новых молекулярных маркеров, играющих важную роль в реализации сигнальных путей в трансформированных опухолевых клетках. Интерес представляют и генетические исследования, позволяющие получить наиболее полную характеристику образования. Без сомнения, при анализе прогноза следует учитывать клинические факторы, сопутствующую патологию и ятрогенные осложнения, возникающие в процессе терапии рецидивов заболевания.

Поиск новых маркеров ранней диагностики рецидивов РМП будет способствовать быстрой и эффективной дифференциальной диагностике в случаях неинвазивных поражений мочевого пузыря, своевременному лечению и минимизации затрат на ведение пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turk J Urology* 2017;43(1):9–13. DOI: 10.5152/tud.2017.60376.
2. Anastasiadis A., de Reijke T.M. Best practice in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *Ther Adv Urol* 2012;4(1):13–32. DOI: 10.1177/1756287211431976.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
4. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019;15(2):15–24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
5. Hendricksen K., Witjes J.A. Treatment of Intermediate-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *Eur Urol Suppl* 2007;6(14):800–8. DOI: 10.1016/j.eursup.2007.04.008.
6. Kassouf W., Traboulsi S.L., Kulkarni G.S. et al. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9–10):690–704. DOI: 10.5489/auaj.3320.
7. Biluts H., Minas E. Bladder Tumours at Tikur Anbessa Hospital in Ethiopia. *East Central African J Surgery* 2011;16(1). Available at: <https://www.ajol.info/index.php/ecaajs/article/view/72487>.
8. Adeloye D., Harhay M.O., Ayepola O.O. et al. Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Int J Urol* 2019;26(1):102–12. DOI: 10.1111/iju.13824.
9. Shen P.L., Lin M.E., Hong Y.K. et al. Bladder preservation approach versus radical cystectomy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):197. DOI: 10.1186/s12957-018-1497-0.
10. Abdollah F., Gandaglia G., Thuret R. et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol*

- 2013;37(3):219–25.
DOI: 10.1016/j.canep.2013.02.002.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
DOI: 10.3322/caac.21387.
 12. Moschini M., D'Andrea D., Korn S. et al. Characteristics and clinical significance of histological variants of bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2017;14(11):651–68.
DOI: 10.1038/nrurol.2017.125.
 13. Baumeister P., Zamboni S., Mattei A. et al. Histological variants in non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8(1):34–8.
DOI: 10.21037/tau.2019.01.09.
 14. Audenet F., Attalla K., Sfakianos J.P. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it? *Urol Oncol* 2018;36(7):313–20.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.02.017.
 15. Amin M.B., McKenney J.K. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anatomic Pathol* 2002;9(4):222–32.
DOI: 10.1097/00125480-200207000-00002.
 16. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19.
DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
 17. Felix A.S., Soliman A., Wilson M. et al. The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* 2008;19(4):421–9.
DOI: 10.1007/s10552-007-9104-7.
 18. Manunta A., Vincendeau S., Kiriakou G. et al. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU international* 2005;95(4):497–502.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05327.x.
 19. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J.K. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69(1):93–104.
DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1107.
 20. El-Mekresh M.M., el-Baz M.A., Ghoneim M.A. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol* 1998;82(2):206–12.
DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00718.x.
 21. Grignon D.J., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991;67(8):2165–72.
DOI: 10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2165::aid-cnrcr2820670827>3.0.co;2-m.
 22. Sved P., Gomez P., Manoharan M. et al. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004;94(1):12–7.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2003.04893.x.
 23. Hansel D.E., Amin M.A., Comperat E. et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 2013;63(2):321–32.
DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.008.
 24. Cheng L., Zhang S., Alexander R. et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 2011;35(5):34–46.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182159dec.
 25. Amin M.B., Ro J.Y., el-Sharkawy T. et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1224–32.
DOI: 10.1097/00000478-199412000-00005.
 26. Moschini M., Dell'Oglio P., Luciano R. et al. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. *Urol Oncol* 2017;35(6):335–41.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.12.006.
 27. Beltran A.L., Cheng L., Montironi R. et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014;465(2):199–205.
DOI: 10.1007/s00428-014-1601-y.
 28. Talbert M.L., Young R.H. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(5):374–81.
DOI: 10.1097/00000478-198905000-00004.
 29. Young R.H., Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. *Am J Surg Pathol* 1996;20(12):1448–54.
DOI: 10.1097/00000478-199612000-00003.
 30. Gofrit O.N., Pode D., Pizov G. et al. The natural history of bladder carcinoma *in situ* after initial response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 2009;27(3):258–62.
DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.12.011.
 31. Yang Z., Epstein J.I. Urothelial carcinoma *in situ* of the bladder with glandular differentiation: report of 92 cases. *Am J Surg Pathol* 2018;42(7):971–6.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000001073.
 32. Reis H., Krafft U., Niedworok C. et al. Biomarkers in urachal cancer and adenocarcinomas in the bladder: a comprehensive review supplemented by own data. *Dis Markers* 2018;2018:7308168.
DOI: 10.1155/2018/7308168.
 33. Wick M.R. Primary lesions that may imitate metastatic tumors histologically: a selective review. *Sem Diagn Pathol* 2018;35(2):123–42.
DOI: 10.1053/j.semmp.2017.11.010.
 34. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. et al. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 2000;88(3):625–31.
 35. Murata S., Iseki M., Kinjo M. et al. Molecular and immunohistologic analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 2010;134(6):862–72.
DOI: 10.1309/AJCPACNUDWEN9GN4.
 36. McKenney J.K. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2019;74(1):68–76.
DOI: 10.1111/his.13762.
 37. Babjuk M., Burger M., Comperat E.M. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma *In Situ*) – 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76(5):639–57.
DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
 38. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):4–34.
DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
 39. Dobruch J., Borówka A., Herr H.W. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84(4):881–5.
DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.005.
 40. Schroeck F.R., Lynch K.E., Li Z. et al. The impact of frequent cystoscopy on surgical care and cancer outcomes among patients with low-risk, non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2019;125(18):3147–54.
DOI: 10.1002/cncr.32185.
 41. Семенов Э.В., Мазаев А.В., Зуков П.А., Куртасова Л.М. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря. *Сибирское медицинское обозрение* 2015;(5):13–22. [Semenov E.V., Mazaev A.V., Zukov P.A., Kurtasova L.M. Prognostic factors in patients at urinary bladder cancer. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2015;(5):13–22. (In Russ.)].
DOI: 10.20333/25000136-2015-5-13-22.
 42. Simon M., Bosset P.O., Rouanne M. et al. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *PLoS One* 2019;14(2):e0211721.
DOI: 10.1371/journal.pone.0211721.
 43. Aydin M., Bitkin A., Kadihasanoglu M. et al. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and risk scores in non-muscle invasive bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2019;43(9):503–8.
DOI: 10.1016/j.acuro.2018.12.004.
 44. Синицина О.В., Чонкина А.А., Илюшкина М.В. и др. Молекулярно-генетическая методика оценки риска неблагоприятного течения заболевания при поверхностном раке мочевого пузыря. *Медицинский алфавит* 2014;3(15):56–7. [Sinitsina O.V., Chonkina A.A., Ilyushkina M.V. et al. Molecular genetic

- technique for assessing the risk of an unfavorable course of the disease in superficial bladder cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2014;3(15):56–7. (In Russ.)].
45. Lee A., Lee H. J., Huang H.H. et al. Low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Further prognostic stratification into the “very-low-risk” group based on tumor size. *Int J Urol* 2019;26(4):481–6. DOI: 10.1111/iju.13913.
 46. Morera D.S., Hasanali S.L., Belew D. et al. Clinical parameters outperform molecular subtypes for predicting outcome in bladder cancer: results from multiple cohorts, including TCGA. *J Urol* 2020;203(1):62–72. DOI: 10.1097/JU.0000000000000351.
 47. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Коузова Е.Д. и др. Диагностика рецидивов рака мочевого пузыря с помощью FISH-метода, осуществляемого на клетках осадка мочи. *Онкоурология* 2013;9(2):35–41. [Vorobtsova I.E., Vasilyeva Z.Z., Kouzova E.D., Timofeyev D.A., Shkolnik M.I., Odintsova M.V., Zharinov G.M. Diagnosis of recurrent bladder cancer by fluorescence *in situ* hybridization assay on urine sediment cells. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-2-35-41.
 48. Dadhania V., Zhang M., Zhang L. et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use. *EBioMedicine* 2016;12:105–17. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.036.
 49. Kessel K.E.M., van der Keur K.A., Dyrskjøt L. et al. Molecular markers increase precision of the European Association of Urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups. *Clin Cancer Res* 2018;24(7):1586–93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2719.
 50. Al-Maghrabi J.A., Qureshi I.A., Khabaz M.N. Immunohistochemical expression of GLUT1 is associated with low grade and low stage of urinary bladder cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(8):3049–57.
 51. Yasui M., Kawahara T., Izumi K. et al. Androgen receptor mRNA expression is a predictor for recurrence-free survival in non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):331. DOI: 10.1186/s12885-019-5512-9.
 52. Chen M.K., Chen Z.J., Xiao K.H. et al. Predictive value of cadherin-11 for subsequent recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Japan J Clin Oncol* 2020;4(50):456–64. DOI: 10.1093/jjco/hyz186.
 53. Descotes F., Kara N., Decaussin-Petrucci M. et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer* 2017;117(4):583–7. DOI: 10.1038/bjc.2017.210.
 54. He Y., Wang N., Zhou X. et al. Prognostic value of ki67 in BCG-treated non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2018;8(4):e019635. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019635.
 55. Mossanen M., Wang Y., Szymaniak J. et al. Evaluating the cost of surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: an analysis based on risk categories. *World J Urol* 2019;37(10):2059–65. DOI: 10.1007/s00345-018-2550-x.

Вклад авторов

А.М. Пшихачев, Л.М. Михалева, Н.И. Сорокин, А.А. Камалов: разработка концепции обзора литературы, сбор и обработка материала; М.А. Гусниев: написание текста рукописи; В.В. Печникова: обзор публикаций по теме статьи; Н.И. Полянко: редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.M. Pshikhachev, L.M. Mikhaleva, N.I. Sorokin, A.A. Kamalov: development of the concept of literature review, collection and processing of material; M.A. Gusniev: article writing; V.V. Pechnikova: reviewing of publications of the article's theme; N.I. Polyanko: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Пшихачев / A.M. Pshikhachev: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>
 Л.М. Михалева / L.M. Mikhaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
 М.А. Гусниев / M.A. Gusniev: <https://orcid.org/0000-0001-9538-8869>
 В.В. Печникова / V.V. Pechnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>
 Н.И. Сорокин / N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
 А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.08.2020. **Принята к публикации:** 18.02.2021.

Article submitted: 19.08.2020. **Accepted for publication:** 18.02.2021.