

Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы)

Л.И. Белякова, А.Н. Шевченко, А.Б. Сагакянц, Е.В. Филатова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Любовь Игоревна Белякова drlbelyakova@yandex.ru

Обзорная статья посвящена основным проблемам диагностики и раннего прогнозирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, на долю которого, по данным статистики, приходится 75 % всех впервые выявленных случаев рака мочевого пузыря. В клетках уротелия, как показывают результаты многих исследований, выявлены хромосомные нарушения, обуславливающие развитие немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В обзоре обозначены основные проблемы существующих диагностических систем при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, их недостатки и ограничения использования в повседневной работе. Отдельное внимание уделяется опухолевым стволовым клеткам, которые принимают активное участие в развитии рецидивов злокачественных новообразований, а также играют важную роль в развитии химио- и радиорезистентности опухолевых клеток. Определение их значимости в диагностике, выявлении рецидива заболевания и возможности использования полученных данных для корректировки терапевтических методов лечения в онкологии является одной из основных задач.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, опухолевые стволовые клетки, рецидив, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция, маркер

Для цитирования: Белякова Л.И., Шевченко А.Н., Сагакянц А.Б., Филатова Е.В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология 2021;17(2):145–56. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156.

Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review)

L.I. Belyakova, A.N. Shevchenko, A.B. Sagakyants, E.V. Filatova

National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Lyubov' Igorevna Belyakova drlbelyakova@yandex.ru

This review article is devoted to the main problems of early diagnostic and prognosis of non-muscle-invasive bladder cancer, which accounts for 75 % of all newly detected cases of bladder cancer according to statistics. Chromosomal disorders that have been detected in urothelial cells can lead to the development of non-muscle-invasive bladder cancer. The review highlights the main problems of existing diagnostic systems for bladder cancer, their disadvantage and limitations of use in practice. Special attention is given to tumor stem cells, which are actively involved in the development of relapses of malignant neoplasms, and, also play an important role in the development of chemo – and radioresistance of tumor cells. Their significance in the diagnosis, detection of disease recurrence and the possibility of using the data obtained to adjustment therapeutic methods of treatment in oncology is one of the main tasks in cancer pathology.

Key words: bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, tumor stem cells, relapse, immunohistochemistry, immunofluorescence, marker

For citation: Belyakova L.I., Shevchenko A.N., Sagakyants A.B., Filatova E.V. Markers of bladder cancer: their role and prognostic significance (literature review). Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(2):145–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-145-156.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается важнейшей проблемой в структуре общей онкологической заболеваемости и составляет 4,5 % всех злокачественных новообразований. Без соответствующей и своевременной помощи данная онкопатология может привести к тяжелой инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [1]. РМП занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 17-е место у женщин в мире [2]. В структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место (2,8 %). У мужчин данная патология занимает 9-е место, формируя при этом значимую по удельному весу группу злокачественных опухолей органов мочеполовой системы, составляя 25,1 % всех злокачественных новообразований. Абсолютное число случаев впервые установленного диагноза РМП в России составило у мужчин 13 479, у женщин — 3947. По возрастному составу преобладают пациенты старше 65 лет, в России они составляют 78,4 %. Средний возраст заболевших в России мужчин — 66,9 года, женщин — 69,7 года [3]. Немышечно-инвазивный РМП (НМИРМП) на стадиях Ta, T1, карциномы *in situ* (CIS) по классификации TNM составляет 70–80 % случаев [2], мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) на стадии T2 и выше, а также метастатические формы — 25 % [4].

Показатель заболеваемости РМП в России в 2019 г. составил 77,1 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста — 2,68 %. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые поставленных на учет в предыдущем году) в России в 2019 г. составила 14,3 %. По статистике, заболеваемость среди мужского населения выше в 4,5 раза, чем среди женского. В Южном федеральном округе в 2019 г. были поставлены на учет 1616 человек с впервые диагностированным РМП, в Ростовской области — 428 человек [5].

В настоящее время методы лечения и прогнозирования дальнейшего течения РМП основываются на гистологической структуре опухоли (G), а также на степени инвазивности по классификации TNM. Несмотря на это, отдаленные результаты лечения больных, относящихся к одним и тем же классификационным группам и получающих идентичное лечение, могут значительно различаться. В связи с этим для полноценного прогнозирования течения РМП необходима дополнительная информация о свойствах опухоли помимо стадии, степени дифференцировки, гистологического варианта, также следует учитывать индивидуальные факторы, определяющие клиническое поведение и биологическую агрессивность новообразования [6].

Трансуретральная резекция мочевого пузыря в настоящее время является наиболее достоверным и мало-

инвазивным методом окончательной постановки диагноза с последующей гистологической верификацией исследованного удаленного материала, с помощью которой возможно определить глубину инвазии и степень дифференцировки опухоли [7]. Согласно таблицам Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC) можно оценить риски прогрессирования и развития рецидива опухоли.

Общая 5-летняя выживаемость больных НМИРМП составляет более 70 % [2, 8]. Для этой группы несвойственно прогрессирование. Для инвазивной формы опухоли (pT2, pT3, pT4) этот показатель составляет 20–30 %. Данная патология отличается довольно агрессивным течением и высокой смертностью. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим РМП составляет менее 6 % [9].

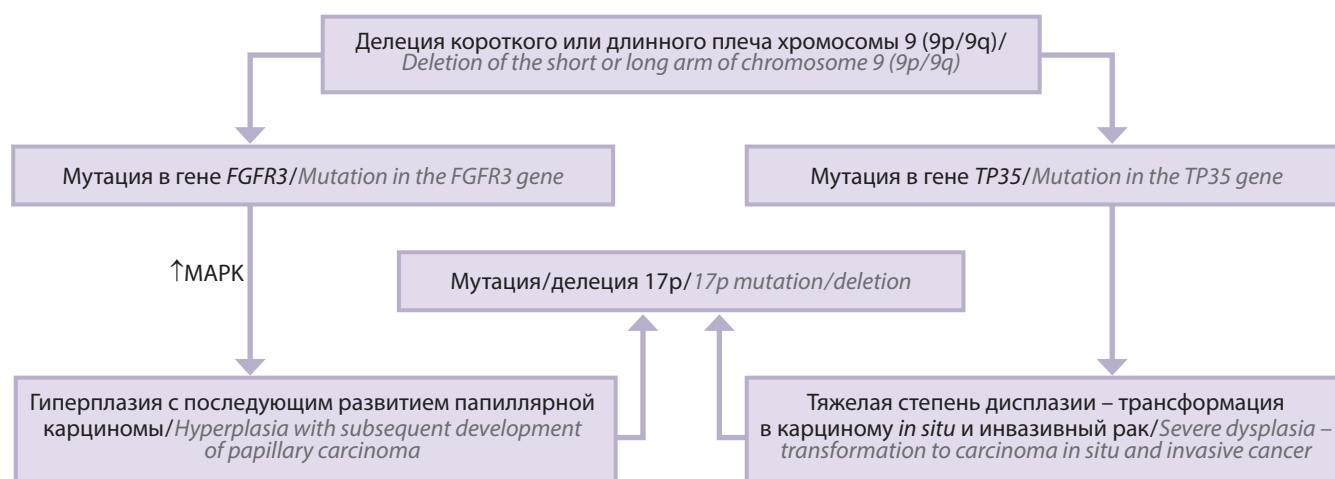
Патогенез рака мочевого пузыря

Согласно гистологическому анализу мочевого пузыря, его стенка состоит из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной оболочки, подсерозной основы, серозной оболочки и адвентициальной оболочки [10].

Трансформация здоровой эпителиальной клетки в злокачественную происходит путем накопления достаточного количества поврежденных генов (*FGFR3*, *HRAS*), которые отвечают за основные физиологические процессы, такие как морфологическая дифференцировка, пролиферация, апоптоз. Все это может привести к повреждению отдельно составляющих регуляторных сетей, а также ключевых перекрестных звеньев нескольких сигнальных путей. Научно доказано, что НМИРМП развивается в основном путем активации онкогенов, а МИРМП — за счет инактивации генов-супрессоров опухолевого роста (см. рисунок) [11].

Под действием канцерогенов в эпителии мочевого пузыря нарушаются механизмы контроля клеточного цикла, при этом основным в развитии РМП принято считать делецию короткого или длинного плеча хромосомы 9. В дальнейшем пути развития МИРМП и НМИРМП несколько различаются.

При НМИРМП происходит мутация в гене *FGFR3*, под действием которой усиливается экспрессия MAPK (митоген-активированной протеинкиназы), сигнального пути, аналогичного *HRAS*. Для активации MAPK-каскадов характерна усиленная экспрессия транскрипционных факторов, которые стимулируют клеточное деление, что в итоге приведет к злокачественному превращению эпителия. Данные изменения ведут к усиленной пролиферации эпителия, гиперплазии, а в дальнейшем к трансформации в папиллярный неинвазивный рак (умеренно-дифференцированная и высокодифференцированная степени злокачественности) [12].



Молекулярно-генетический путь развития рака мочевого пузыря (воспроизведено из [13] с изменениями)
Molecular pathway of bladder cancer development (adapted from [13] with changes)

Развитие МИРМП происходит вследствие повреждения генов-супрессоров опухолевого роста, а именно *TP53*, *RBI*, *PTEN*, что приводит к нестабильности генома и развитию большого количества молекулярно-генетических aberrаций [14]. Этот же процесс трансформации характерен для развития тяжелых дисплазий уротелия. Опухоль может трансформироваться в CIS (на стадии гиперплазии или дисплазии) при делеции 17p или его мутации, что приведет к поломке гена *TP53*, в результате высокая вероятность развития инвазивной уротелиальной карциномы.

Согласно вышеперечисленному ключевым моментом, который приводит к развитию РМП, является делеция короткого или длинного плеча хромосомы 9 (9p/9q). Мутации в гене *FGFR3* или *TP53* определяют дальнейший путь развития карциномы. Гиперплазия, характерная для мутации в гене *FGFR3*, в последующем может развиваться в папиллярную неинвазивную (поверхностную) карциному с гистологической дифференцировкой опухолевых клеток (высокой и умеренной).

Вследствие мутации или делеции в гене *TP53* может развиваться дисплазия тяжелой степени, CIS и МИРМП.

У больных с впервые выявленными образованиями мочевого пузыря возникает вопрос о дальнейшей тактике лечения. Согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи одним из методов диагностики является исследование сывороточных и мочевых белков.

Молекулярная диагностика

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также своевременное оказание квалифицированной помощи.

В настоящее время молекулярная диагностика РМП остается актуальной проблемой при выявлении прогрессирования, рецидивирования, а также при первичной диагностике заболевания.

Серологические биомаркеры РМП считаются одними из перспективных показателей для выбора тактики ведения и лечения больных. На основании биологии РМП соответствующие биомаркеры и были отобраны в зависимости от механизма действия определенного белка. Чаще используется анализ антител с помощью одного из распространенных иммунологических и биохимических методов исследования, таких как ELISA или EIA. Для более точного результата, который определяется специфичностью антител, используют сэндвич-анализы (т.е. нескольких антител) [15].

В докторской диссертации О.Е. Молчанов в качестве прогностических и предиктивных факторов выявил ряд цитокиновых показателей (концентрация, спонтанная и стимулированная продукция интерлейкинов 6, 8 и 10, интерферона γ , фактора некроза опухоли α), а также изменения в отдельных популяциях лимфоцитов ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD4^+CD25^+FoxP3$, $CD3^-CD16^+$, $CD3^-16^+HLA-DR^+$). Однако эти исследования крови больных проведены без учета локальных особенностей, хотя лимфоцитарная инфильтрация опухолей мочевого пузыря отмечена в ряде работ, такие опухоли даже отдельно выделены в классификации [16]. Сообщается о том, что инфильтрация не была связана с инфекцией [17]. А.А. Блинников и Е.В. Рязанцев предположили прогностическую значимость содержания цитокинов фактора некроза опухоли α и интерферона γ в сыворотке для оценки риска рецидива заболевания после операции, однако в исследованной ими группе больные имели различную распространенность процесса — от pTa до pT3 [18].

Цитологическое исследование мочи на сегодняшний день наиболее часто используется как диагностический неинвазивный метод в клинической практике.

Тесты для диагностики РМП представлены в таблице. Несмотря на многообразие маркеров, точность методик и их прогностическая ценность недостаточно высоки.

Характеристики биомаркеров рака мочевого пузыря при исследовании мочи
Characteristics of urine biomarkers of bladder cancer

Маркер Marker	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Регистрация FDA FDA approval
UBC-тест (Urinary Bladder Cancer) UBC-test (Urinary Bladder Cancer)	48,5 для G ₁ 76,0 для G ₃ 48.5 for G ₁ 76.0 for G ₃	95	Да Yes
ВТА-тест (Bladder Tumor Antigen) BTA-test (Bladder Tumor Antigen)	51,4 для G ₁ 87,5 для G ₃ 51.4 for G ₁ 87.5 for G ₃	90	Да Yes
Определение уровня цитокератина 19 (CYFRA 21-1) Measurement of cytokeratin 19 level (CYFRA 21-1)	55,7 для G ₁ 91,9 для G ₃ 55.7 for G ₁ 91.9 for G ₃	85,5	Да Yes
NMP22	53,4 для G ₁ 77,4 для G ₃ 53.4 for G ₁ 77.4 for G ₃	94,1	Да Yes
Тест ImmunoCyt/uCyt+	79,3 для G ₁ 92,1 для G ₃ 79.3 for G ₁ 92.1 for G ₃	80 для G ₁ 92 для G ₃ 80 for G ₁ 92 for G ₃	Да Yes
UroVysion	30–72	63–95	Да Yes
Определение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs)	72,1	77,2	Да Yes
UroMuTERT Assay	80,5	89,8	Нет No
CxBladder Assay	91–95	85	Нет No
Xpert BC Monitor	84	91	Нет No
Тест-система CertNDx Bladder Cancer Assay CertND Bladder Cancer Assay	90–94	51	Нет No
Тест-система UroSEEK UroSEEK assay	96	88	Нет No

Примечание. FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.
Note. FDA — United States Food and Drug Administration.

Ниже представлены характеристики биохимических маркеров НМИРМП.

- **ВТА-тест (Bladder Tumor Antigen)** основан на определении в моче антигена ВТА опухоли мочевого пузыря, фактора комплемента Н, методом иммунопреципитации. Чувствительность ВТА-теста составляет 70 %, специфичность — 90 %. Выявлена корреляция чувствительности теста со степе-

нью дифференцировки опухоли: отмечается увеличение чувствительности с 17 % при G₁ до 64 % при G₂ и до 92 % при G₃ [19].

- **Тест ImmunoCyt/uCyt+** — исследование специфических опухолевых клеток с помощью моноклональных антител (ImmunoCyt). Данный тест выявляет флуоресцентно меченные антитела к муцинам и канцероэмбриональному антигену в слущенных

опухолевых клетках мочи. Специфичность метода составляет 92 % для низкодифференцированных опухолевых клеток, но в случае высокодифференцированных клеток не достигает и 80 % [20]. В исследовании С. Мian и соавт. была выявлена высокая чувствительность теста у больных с наиболее высокой гистологической стадией заболевания (79,3 % для G₁, 84,1 % для G₂, 92,1 % для G₃) [21, 22].

- **Определение матриксных металлопротеиназ (ММП).** Одну из главных ролей в инвазии злокачественных клеток отводят протеолитическим ферментам, в частности ММП [23, 24]. В исследовании А.Н. Шевченко и соавт. была установлена корреляция повышенного количества ММП9 в моче со стадией первичного РМП (Ta–T1), степенью дифференцировки опухоли, прогнозом прогрессирования заболевания [25, 26]. Однако в связи с низкими показателями чувствительности и специфичности данный вид исследования весьма сомнителен в применении.
- **UroVysion** (разработка компании Abbot Molecular) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) как диагностический тест у пациентов с гематурией при подозрении на РМП. Чувствительность теста составляет 71 %, специфичность — 66 % [27]. Метод основан на выявлении в осадке мочи клеток со специфическими изменениями количества хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 (CDKN2A) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [24]. В случае появления в моче клеток с измененным кариотипом, если при анализе 25 атипичных клеток у 4 из них выявлены aberrации 2 и более исследуемых хромосом или 12 клеток и более несут гомозиготную делецию короткого плеча хромосомы 9 локуса 21, это связано с наличием опухолевых клеток в мочевом пузыре. Было проведено многоцентровое исследование, в котором оценивалась клиническая значимость положительного анализа FISH у пациентов без видимой опухоли и с отрицательным результатом цитологического исследования. Медиана наблюдения составила 26 (3–104) мес. У пациентов с положительным результатом FISH среднее время до рецидивирования составило 12,6 мес по сравнению с 17,9 мес у пациентов с отрицательным результатом FISH [28].
- **UBC-тест** — определение в моче экспрессии гиалуроновой кислоты, гиалуронидазы, цитокератинов 8 и 18. В практике имеется 2 варианта данного теста: количественный, основанный на иммуноферментном анализе (UBC IRMA); качественный, основанный на доказательстве правильности концепции (POC) (UBC Rapid). Чувствительность и специфичность могут варьировать от 12 до 80 % и от 77 до 92 % соответственно. Отмечено повы-

шение общей чувствительности до 77,4 % при сочетании данного теста с цистоскопией при уменьшении его специфичности [19]. Чувствительность данного метода для первичных пациентов составляет 60–78 %, специфичность — 95 %. Выявлена корреляция стадии опухолевого процесса с пролиферативной активностью опухолевых клеток. Чувствительность UBC-теста при pTa составила 62,1 %, при pT1 — 53,8 %, при pT2 — 80 %. При гистологической дифференцировке G₁–G₃, стадии pTa — 66,6 %, pT1 — 60 %, pT2 — 68,7 %.

- **CYFRA 21-1** — растворимый фрагмент цитокератина 19. Чувствительность при выявлении уротелиального рака составляет 41 %, при плоскоклеточном раке чувствительность достигает 54 %. В 3 однозначных исследованиях маркер показал чувствительность 64,4 %, специфичность — 85,5 % [15].
- **NMP22, NMP22 kit и NMP22 BladderChek** (Alere, США) — тесты ELISA, нацеленные на ядерный матричный белок, который является структурной частью ядра клетки, избыточно экспрессируется в клетках РМП. Изоформа NMP22 высвобождается в моче вследствие апоптоза, и ее количество выше в опухолевых клетках, чем в нормальном уротелии. Существуют 2 анализа для определения NMP в моче: NMP22BC — количественный тест ELISA и NMP22 BladderCheck — качественный тест [21].

В последнее время активно изучаются генетические (мутации, экспрессия, метилирование) маркеры НМИРМП. Ниже представлены некоторые из них, их изучение в последнее время является наиболее перспективным. Многие из этих исследований не зарегистрированы FDA и являются лишь аналитическими системами.

- **UroMuTERT Assay** — аналитическая система, которая основывается на определении мутаций в промоторе гена, кодирующего теломеразную обратную транскриптазу (Telomerase Reverse Transcriptase, TERT). В 2019 г. было проведено исследование при участии сотрудников Международного агентства по изучению рака совместно с учеными Протестантской клиники Лиона (Франция) и Института онкологии Порту (Португалия). В исследование были включены 93 пациента (76 мужчин и 17 женщин) из Франции, средний возраст которых составил 72 года. Как НМИРМП классифицировались 90,3 % случаев, как РМП низкой степени злокачественности — 40,9 %, как РМП высокой степени злокачественности — 59,1 %. Также в исследование были включены 50 пациентов (45 мужчин и 5 женщин) из Португалии, средний возраст которых составил 68 лет. Как НМИРМП классифицировались 64 % случаев, из них 24 % — низкой степени злокачественности, 76 % — высокой степени злокачественности. Созданный ДНК-тест значительно опередил стандартный

цитологический тест по чувствительности (86,1 % против 23,0 %) и способности обнаружить заболевание на ранних стадиях [29]. В 2017 г. было проведено исследование с участием 348 пациентов, которым выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря, и исследование TERT-мутации в качестве предиктора рецидива заболевания. Чувствительность данного метода составила 80,5 %, специфичность — 89,8 % [30].

- **CxBladder Assay** (Pacific Edge, Новая Зеландия) включает 3 различных лабораторных тест-системы. Не зарегистрирована FDA. **CxBladder Triage** — диагностический тест для пациентов, имеющих в анамнезе только гематурию. Обладает более высокой чувствительностью, чем цитологическое исследование мочи у больных РМП низкой степени злокачественности (68 % для стадии pTa), специфичность составляет 85 %. Авторы утверждают, что при использовании данного теста можно избежать проведения цистоскопии [31]. **CxBladder Detect** — тест-система, анализирующая в осадке мочи экспрессию 5 генов: *IGFBP5*, *HOXA13*, *MDK*, *CDK1* (биомаркеры, связанные с ростом и распространением опухолевой ткани) и *CXCR2* (биомаркер воспаления, который используется для уменьшения числа ложноположительных результатов путем выявления пациентов с доброкачественными заболеваниями). **CxBladder Monitor (CxbM)** — тест, используемый для оценки рецидива заболевания у пациентов с РМП в анамнезе. На базе 3 госпиталей в Новой Зеландии было выполнено крупное исследование — проведены 443 теста у 309 пациентов: у 257 (83,2 %) группы низкого риска и у 52 (16,8 %) группы высокого риска. После тестирования у пациентов группы низкого риска с отрицательным результатом CxbM ($n = 108$) рецидивов в течение первого периода не наблюдалось. Цистоскопия проводилась в среднем через $10,3 \pm 3,9$ мес после тестирования. Выявлено 3 рецидива во время цистоскопии через $2,7 \pm 3,4$ мес у 53 пациентов группы низкого риска с CxbM-положительным статусом. В группе высокого риска 39 (79,6 %) из 49 пациентов имели CxbM-отрицательный статус без подтвержденных рецидивов, 10 (20,4 %) пациентов — CxbM-положительный статус с 4 подтвержденными рецидивами. Данное исследование обладает высокой чувствительностью (91–95 %), может быть использовано для мониторинга больных и позволит сократить проведение инвазивных методов, таких как цистоскопия, в периоде наблюдения за больными [32].
- **Xpert BC Monitor** — тест, измеряющий 5 целевых матричных РНК (*ABL1*, *CRH*, *IGF2*, *UPK1B* и *ANXA10*) с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Не зарегистрирован

FDA. В одном из исследований, в которое были включены 828 пациентов (средний возраст 64,5 года; 467 мужчин, 401 из них никогда не курил), чувствительность Xpert BC Monitor составила 78 %, специфичность — 84 % [33]. По данным проспективного исследования оценки эффективности Xpert BC Monitor, которое включило анализ 155 образцов мочи, полученных от 140 пациентов с НМИРМП, чувствительность теста составила 84 %, специфичность — 91 %. Результаты Xpert BC Monitor были значительно выше, чем при цитологическом исследовании мочи (76 % против 33 %) [34].

- **Тест-система UroSEEK** разработана в 2019 г., не зарегистрирована FDA. Заключается в проведении анализа анеуплоидий и точковых мутаций в 11 генах. Были исследованы 2 группы больных: 1-я — пациенты с гематурией или симптомами нижних мочевых путей; 2-я — пациенты, находящиеся под наблюдением по поводу предшествующего РМП (когорта наблюдения). Образцы мочи были проанализированы на наличие мутаций в 11 генах и анеуплоидии. Выявлены высокие чувствительность и специфичность при первичном РМП — 96 и 88 %, при диагностике рецидивов — 74 и 72 % соответственно [35].

Несмотря на то что моча является одним из основных материалов для исследования при РМП и цитология мочи остается важным элементом диагностики гематурии [36], методы, которые используются для выявления соответствующих показателей, обладают достаточно низкой чувствительностью, в связи с чем не представляется возможным говорить об эффективности данных лабораторных методов.

Также применяются иммуногистохимические методы для непосредственного определения некоторых маркеров в ткани опухоли, полученной при операции или биопсии. В частности, измеряются уровни экспрессии следующих маркеров:

- Уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (PCNA и Ki-67). В работе М.В. Ковылиной и соавт. была доказана корреляция повышенной экспрессии антигена Ki-67 с рецидивом заболевания: чем выше экспрессия данного антигена, тем наиболее вероятно развитие рецидива НМИРМП. Чувствительность данного теста — 70,7 % [36].
- Уровень экспрессии CD95. В работе Ю.Ю. Андреевой изучались факторы апоптоза, а именно bcl-2, bcl-x, CD95. Выявлено отсутствие экспрессии CD95 в клетках опухоли в противоположность сильной положительной реакции в клетках нормального уротелия, лишь в единичных наблюдениях отмечена экспрессия в клетках карциномы [37].
- Уровни экспрессии факторов апоптоза bcl-2, bcl-x. В работе Ю.Ю. Андреевой выявлено, что экспрес-

сия bcl-x в случаях карциномы G₁ была более выраженной, чем при низко- и умеренно-дифференцированной инвазивной карциноме (G₂ и G₃), тогда как положительная реакция с bcl-2 при низко- и умеренно-дифференцированной карциноме практически отсутствовала в опухолевых комплексах [37]. Иммунореактивность bcl-2 связана со снижением выживаемости при T1G₃ [32] и в сочетании с p53 может быть фактором неблагоприятного прогноза при НМИРМП.

- Уровень циклина D1 — белка, входящего в семейство циклинов D и являющегося белковым продуктом гена *CCND1*. Амплификация гена циклина D1 нередко сопровождается амплификацией центрального региона и формированием двойных ацентрических мини-хромосом (double minute chromosomes), представляющих собой свободно плавающие в цитоплазме копии многократно амплифицированного региона короткого плеча хромосомы 11, способные к самостоятельной репликации. Положительная корреляция высокой гетерогенности опухоли, аномалий центросом с амплификацией гена *CCND1* была обнаружена при карциномах мочевого пузыря T1G₃. При I стадии РМП (T1 по классификации TNM), которая сопровождается развитием хромосомной аномалии, амплификация гена *CCND1* приводит к существенному уменьшению безрецидивной и общей выживаемости больных. С увеличением стадии опухолевого процесса и снижением степени дифференцировки повышается экспрессия циклина D1 [38]. Также выявлена корреляция экспрессии циклина D1 и p27 со стадией и степенью злокачественности опухоли, но корреляции с развитием рецидива и прогрессированием заболевания не обнаружено.
- Уровни белков-регуляторов клеточного цикла p16. С увеличением стадии опухолевого процесса и снижением степени дифференцировки снижается экспрессия белка p16 [39].
- Уровень опухолевого супрессора p53. Мутации гена *TP53* обнаруживают в 50–60 % новообразований более 50 различных типов опухолей. При РМП установлена высокая корреляция экспрессии мутантного *TP53* со стадией T и степенью злокачественности. Его гиперэкспрессия рассматривается как фактор отрицательного прогноза, так как связана с низкодифференцированными и распространенными опухолями. Также имеется корреляция митотического индекса с сосудистой инвазией [40].
- Уровни рецепторов фактора роста. В работе Ю.Ю. Андреевой выявлена умеренная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) в 2,7 % опухолей G₁, в 7,9 % G₂ и в 25 % G₃ и рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) (потенциальные маркеры опухолевого ангиогенеза) [37].

- Тест-система CertNDx Bladder Cancer Assay (Predictive Biosciences, США) — коммерческий тест, основанный на генетическом анализе мутаций в гене *FGFR3*. Данные исследования анализа мутаций *FGFR3*, проведенного С.А. Fernandez и соавт., были объединены с результатами других молекулярных тестов, включая ММП2 и метилирование генов *TWIST1* и *NID2*. Чувствительность обнаружения рецидива РМП составила 92 %, специфичность — 51 % [41].

- Уровень сурвивина — эндогенного пептида, который является одним из ингибиторов апоптоза. При НМИРМП было выявлено наличие сурвивина в 50 % опухолей и в 92 % циркулирующих опухолевых клеток. При исследовании в 437 случаях РМП и 313 контрольных пробах чувствительность составила 69,4 %, специфичность — 88,3 % [15].

Прогрессирование заболевания, метастатический процесс, а также процесс возникновения и развития устойчивости к терапии определяются особенностями экспрессии некоторых генов, изменением фенотипа злокачественных клеток, которые сопровождаются метаболическими, морфологическими и иммунологическими изменениями. Все эти свойства опухолей связывают с наличием отдельной субпопуляции клеток — опухолевыми стволовыми клетками (ОСК) [42].

Впервые данные клетки были выделены D. Bonnet и J.E. Dick при остром миелолейкозе CD34⁺/CD38[–], а в дальнейшем — при различных солидных опухолях [43]. Главной отличительной чертой ОСК является их немногочисленность. Также остро встает вопрос о выделении данной группы клеток для дальнейшего исследования. Для верификации используют определенные маркеры, в качестве которых могут выступать белки с разнообразными функциями, выявляемые с применением метода проточной цитометрии или иммуногистохимических подходов. Для выделения ОСК используют флуоресцентно-активируемый сортинг клеток, иммуномагнитную сепарацию [42].

Маркерами ОСК могут выступать адгезивные белки (CD44, CD133, CD15, CD166, EpCAM), активаторы сигнальных путей (CD24, CD90), рецепторы цитокинов (CD117, CXCR4). Однако, несмотря на это, профиль поверхностных маркеров, качественные и количественные их характеристики могут значительно изменяться под действием различных экзогенных и эндогенных факторов, в связи с чем фенотип ОСК будет отличаться у разных пациентов.

При РМП впервые ОСК были обнаружены в 2009 г. K.S. Chan и соавт., при МИРМП выявлено их большее количество, чем при НМИРМП [23]. Предположительно вертикальная линейная иерархия опухолевых клеток в уротелиальных карциномах может имитировать цитоархитектонику нормального физиологического уротелия. Иерархическая организация клеток уротелия

может быть представлена следующим образом: на краю базальной мембраны дифференцировка является низкой, а пролиферативная способность — наибольшей. С другой стороны, в поверхностных/зонтичных клетках пролиферативная способность уменьшается, клетки становятся высокодифференцированными ближе к просвету. Один слой базальных стволовых клеток взаимодействует с базальной мембраной посредством внеклеточного матрикса, который служит механизмом для стромальных эпителиальных взаимодействий. Данное взаимодействие осуществляется с помощью экспрессии рецепторов базальных клеток ламинина (рецептор ламинина 67LR), интегринов (интегрин $\beta 4$) и гиалуроновой кислоты (CD44). Как и базальные клетки в других типах эпителия, базальные клетки уротелия отличаются высоким уровнем кератинов 5, 14 и 17, а также низким уровнем или отсутствием молекулы адгезии семейства карциноэмбриональных антигенов CEACAM6 и кератинов 8 и 18 [13]. Маркерами ОСК при РМП являются CD44, CD133, CD47, CD49, кератин 14, 67LR (67-kD рецептор ламинина) [44].

В последнее время активно изучается роль ОСК в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Большинство противоопухолевых препаратов направлены на устранение большей части опухолевых масс, которая чувствительна к противоопухолевому агенту, но после этого остается ядро в виде ОСК, которые, в свою очередь, могут обладать способностью к восстановлению, пролиферации и прогрессированию заболевания. Идентификация ОСК является новым шагом в развитии терапевтических методов лечения онкопатологии [45, 46].

Развитие воспалительной реакции, посредством которой в опухоль вовлекаются макрофаги, продуцирующие, в свою очередь, интерлейкин 6, эпидермальный фактор роста 8 (EGF-8) и др., способствует увеличению количества ОСК [45]. Опухольассоциированные фибробласты продуцируют ряд цитокинов (VEGF — один из наиболее мощных ангиогенных цитокинов [47], HGF и др.), которые активируют сигнальные пути Wnt, Notch, вызывая переход опухолевых клеток в стволовое состояние. В ряде работ отмечено, что маркеры ОСК являются мишенями сигнальных путей (например, для Wnt-сигнального пути таковые мишени — CD44, CD24, CD133, гены ABC-транспортеров, EpCAM). Например, гиперэкспрессия Wnt-сигнального пути сопровождает онкотрансформацию, увеличивая вероятность эпителиально-мезенхимального перехода [48, 49]. Также в поддержании фенотипа ОСК важная роль принадлежит гипоксии, в условиях которой в клетках активируются молекулы семейства HIF, запускающие экспрессию генов целого ряда транскрипционных факторов (OCT4, SOX, Nanog), характерных для эмбриональных стволовых клеток, что влияет на фенотипические характеристики и свойства ОСК [26].

Таким образом, в условиях тесного взаимодействия с гетерогенными компонентами ниши (к которой относятся опухолевые клетки, ОСК, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелий, клетки иммунной системы, фибробластоподобные клетки стромы, различные компоненты экстрацеллюлярного матрикса), связанной с запуском аутокринных/паракринных сигнальных каскадов (Wnt, Notch, Hedgehog), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и рецепторзависимых тирозинкиназ (например, c-met, egf, pdgf), формируются возможность поддержания ОСК, запуск дедифференцировки трансформированных клеток [23].

Свойствами ОСК могут обладать клетки, которые экспрессируют различные маркеры. Доказано, что маркеры, выявляемые на ОСК, могут присутствовать на соматических клетках человека (эмбриональных и мезенхимальных стволовых). Маркеры не только «помечают» ОСК, но и важны для проявления их свойств, так как связаны с активацией генов и сигнальных путей, регулирующих стволовость, в связи с чем они часто рассматриваются как потенциальные мишени для направленной на ОСК терапии. В последнее время изучается экспрессия маркеров ОСК, которую можно определить с помощью иммуногистохимических методов или иммунофлуоресценции непосредственно в тканях человека и которая может оцениваться как возможный прогностический признак и предиктор ответа на терапию [26].

По данным М.В. Немцовой и Н.Е. Кушлинского, при РМП ОСК имеют иммуногистохимическое сходство с нормальными базальными клетками, так как оба вида клеток экспрессируют CK5, CK17, CD44 и цепи ламинина. Тем не менее в литературе указывается на гетерогенность ОСК [12]. В частности, в работе М.В. Пучинской сообщается о маркерах CD44, CD133, CD24 для стволовых клеток РМП [44].

Наиболее часто выявляемыми в опухолях различных локализаций маркерами ОСК являются CD44, CD133, CD24. Рассмотрим подробнее эти опухолевые маркеры.

- **CD44** — молекула клеточной адгезии, в последнее время этот маркер считается одним из основных опухолевых маркеров ОСК. Этот трансмембранный гликопротеин участвует в различных сигнальных путях, таких как Ras-MAPK, которые стимулируют рост и подвижность клетки. Также, получая сигнал из микроокружения, он способен тормозить рост, инвазию опухолевых клеток, индуцировать апоптоз, может участвовать в торможении ангиогенеза или опухолевой трансформации и метастазировании. CD44 участвует в защите ОСК от повреждающего действия активных форм кислорода путем усиления синтеза восстановленного глутатиона. Частая и значительная экспрессия CD44 в нормальных тканях и опухолях противоречит представлению об относительной редкости

ОСК, поэтому, вероятно, для выявления ОСК необходима комбинация CD44 с другими маркерами, например CD133 или CD24 [45].

- **CD133 (AC133, промнинин 1)** — гликопротеин, обнаруженный X. Yu и соавт. в 1997 г. на гемопоэтических стволовых клетках [26]. Существуют 3 изоформы: CD133-1, CD133-2, CD133-3. Экспрессия CD133 повышается при снижении напряжения кислорода в ткани посредством сигнального пути Wnt/ β -катенин и генов, которые участвуют в поддержании плюрипотентности и самообновления ОСК, — *HIF1 α* , *SOX2* и *OCT4*. Метилирование промотора CD133 может быть одним из механизмов потери его экспрессии в дифференцированных клетках. Точный механизм связи CD133 со свойствами ОСК неизвестен [44].
- **CD24** — сильно гликозилированный сиалогликопротеин, находящийся на 6q21. Обладает различными функциями: межклеточным и клеточно-матриксным взаимодействием, пролиферацией, адгезией, инвазией, миграцией, роллингом по эндотелию, метастазированием опухолевых клеток. Экспрессируется на мембране, а также внутриклеточно, в большей степени на дифференцированных клетках. В норме присутствует в предшественниках В-лимфоцитов, нейтрофилах, нервной ткани, кератиноцитах, эпителии почечных канальцев. Повышенная экспрессия CD24 выявлялась при В-клеточной лимфоме, раке почки, поджелудочной железы, назофарингеальном, гепатоцеллюлярном раке, мелкоклеточном раке легкого, карциноме из клеток Меркеля и опухолях нервной системы. Данные об экспрессии CD24 в ОСК остаются противоречивыми.

Поскольку ни один из известных на сегодняшний день маркеров ОСК не позволяет полностью выделить эту популяцию клеток, во многих работах используют комбинацию нескольких маркеров для лучшего «обогащения» ОСК. В последнее время большинство работ по иммуногистохимическому выявлению маркеров ОСК в различных опухолях (с оценкой их коэкспрессии и без нее) направлено на определение их связи

с клинико-морфологическими характеристиками опухолей и прогнозом. Кроме экспрессии маркеров ОСК или их комбинаций в качестве прогностических факторов использовалась «генетическая подпись» ОСК или присутствие в крови циркулирующих ОСК. Так, по мнению М.В. Пучинской, с учетом имеющихся данных о важной роли ОСК в биологии опухолей и их потенциальной роли как новых мишеней для противоопухолевой терапии исследование маркеров ОСК представляется весьма перспективным [44].

Варианты терапии опухолей, которые направлены на уничтожение клеток с фенотипом ОСК посредством блокирования путей, приводящих к возникновению и поддержанию данных клеток, являются в настоящее время очень перспективными.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день имеется большое количество маркеров прогноза РМП, однако, к сожалению, многие из них трудновыполнимые и дорогостоящие, что осложняет их применение в клинической практике. Существуют тест-системы (ВТА-тест, UBC-тест, NMP22, ImmunoCyt, UroVysion и др.), которые могут использоваться для ранней диагностики рецидива РМП, но в настоящее время они не рекомендованы для применения в клинической практике. Несмотря на все научные работы, связанные с поиском новых эффективных методов диагностики, перспективы изучения генетических маркеров, ОСК и их влияния на процессы возникновения, метастазирования остаются ведущими. К сожалению, многие генетические маркеры, которые изучаются, имеют ряд недостатков (высокий уровень ложноположительных результатов, дороговизна, длительность тестирования, отсутствие соответствующего оборудования и сотрудников). В настоящее время некоторые из них являются лишь аналитическими системами и не зарегистрированы FDA, что не позволяет использовать их в практике. Биологические особенности ОСК также изучены недостаточно, но данное направление считается очень перспективным, что в дальнейшем может позволить эффективнее бороться со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ 2019;(2):56–60. [Dzidzaria A.G., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Current issues in molecular diagnostics of bladder cancer. RMZh = RMJ 2019;(2):56–60. (In Russ.)].
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал
- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].

4. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Заборский И.Н. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адьювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2018;14(4):124–38. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Zaborsky I.N. et al. The role of molecular genetic alterations in sensitivity of the adjuvant intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):124–38. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, 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” Minzdruva Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
6. Кит О.И., Шевченко А.Н., Комарова Е.Ф. и др. Влияние сопряжения полиморфизма генов матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с активностью внеклеточного протеолиза компонентов базальной мембраны на раннее рецидивирование у больных поверхностным раком мочевого пузыря. *Уральский медицинский журнал* 2015;7(130):73–8. [Kit O.I., Shevchenko A.N., Komarova E.F. et al. Effect of conjugation matrix metalloproteinase genes polymorphism and their tissue inhibitors with the activity of extracellular proteolysis basement membrane components at early recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2015;7(130):73–8. (In Russ.)].
7. Burger M., Catto J.W., Dalbagni G. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
8. Шевченко А.Н., Комарова Е.Ф., Филатова Е.В. и др. Алгоритм прогнозирования развития ранних рецидивов у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Злокачественные опухоли 2017;7(3–S1):97–8. [Shevchenko A.N., Komarova E.F., Filatova E.V. et al. Algorithm for predicting the development of early relapses in patients with noninvasive bladder cancer. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2017; 7(3–S1):97–8. (In Russ.)].
9. Османов Ю.И., Гаиров Ж.А., Турсунов Х.З. и др. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевыделительной системы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2019;7(2):76. [Osmanov Yu.I., Gaibov Zh.A., Tursunov Kh.Z. et al. Molecular characteristics of urothelial carcinomas of the urinary system. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2019;7(2):76. (In Russ.)].
10. Гистология, эмбриология, цитология. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной, Е.Ф. Котовского и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2012. 800 с. [Histology, embryology, cytology. Eds.: Yu.I. Afanasyev, N.A. Yurina, E.F. Kotovskiy et al. 6th edn, edited and supplemented. Moscow: Meditsina, 2012. 800 p. (In Russ.)].
11. Бабаян А.Ю., Карякин О.Б., Теплов А.А. и др. Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Молекулярная биология 2011;45(6):1012–6. [Babayana A.Yu., Karyakin O.B., Teplov A.A. et al. Some molecular-genetic markers defining the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2011;45(6):1012–6. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0026893311060021.
12. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. Альманах клинической медицины 2015;(41):79–88. [Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E. The molecular pathogenesis of bladder cancer. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015;(41):79–88. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88.
13. Brandt W.D., Matsui W., Rosenberg J.E. et al. Urothelial carcinoma: stem cells on the edge. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28(3–4):291–304. DOI: 10.1007/s10555-009-9187-6.
14. Hernández S., López-Knowles E., Lloreta J. et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3664–71. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1771.
15. Коган М.И. Рак мочевого пузыря (классика и новации). М.: Медконгресс, 2019. 288 с. [Kogan M.I. Bladder cancer (classics and innovations). Moscow: Medkongress, 2019. 288 p. (In Russ.)].
16. Молчанов О.Е. Прогностическое значение динамики иммунологических показателей у больных раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 352 с. [Molchanov O.E. Prognostic value of the dynamics of immunological parameters in patients with kidney, bladder and prostate cancer. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2012. 352 p. (In Russ.)].
17. Молчанов Р.Н., Шпонька И.С. Иммуногистохимическая оценка рака мочевого пузыря, протекающего на фоне хронического воспаления. Морфология 2014;8(3):42–9. [Molchanov R.N., Shpon'ka I.S. Immunohistochemical assessment of bladder cancer on the background of the chronic inflammation. *Morfologiya = Morphology* 2014;8(3): 42–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26641/1997-9665.2014.3.42-49.
18. Блинные А.А., Рязанцев Е.В. Динамика некоторых цитокинов плазмы крови в структуре хирургического лечения рака мочевого пузыря. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2008;8:280–4. [Blinnikov A.A., Ryazantsev E.V. The dynamics of some cytokines of plasma in the structure of surgical treatment of urinary bladder cancer. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine* 2008;8:280–4. (In Russ.)].
19. Sarosdy M.F., deVere White R.W., Soloway M.S. et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):379–83. DOI: 10.1097/00005392-199508000-00013.
20. Ширяев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(1):100–5. [Shiryayev A.A., Govorov A.V., Vasiliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(1): 100–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-100-105.
21. Шевченко А.Н., Пакус Д.И., Комарова Е.Ф. и др. Некоторые показатели внеклеточного протеолиза в моче больных раком мочевого пузыря. Современные проблемы науки и образования 2016;4:90. [Shevchenko A.N., Pakus D.I., Komarova E.F. et al. Some indicators of extracellular proteolysis in the urine of bladder cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016;4:90. (In Russ.)].
22. Mian C., Maier K., Comploj E. et al. uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer* 2006;108(1):60–5. DOI: 10.1002/cncr.21712.
23. Chan K.S., Espinosa I., Chao M. et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Nat Acad Sci* 2009;106(33):14016–21. DOI: 10.1073/pnas.0906549106.

24. Жлоба А.Н., Шевченко А.Н., Швырев Д.А. Влияние цитостатиков, инкубированных на аутоплазме, на частоту рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря после трансуретральных резекций. Главный врач Юга России 2015;1(42):51–2. [Zhloba A.N., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A. Effect of cytostatics incubated on autoplasm on the recurrence rate of noninvasive bladder cancer after transurethral resections. Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia 2015;1(42):51–2. (In Russ.)].
25. Шевченко А.Н., Кит О.И., Комарова Е.Ф. и др. Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов больных раком мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(2): 96–103. [Shevchenko A.N., Kit O.I., Komarova E.F. et al. Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(2): 96–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-96-103.
26. Yu X., Lin Y., Yan X. et al. CD133, stem cells, and cancer stem cells: myth or reality? Curr Colorectal Cancer Rep 2011;7(4):253–9. DOI: 10.1007/s11888-011-0106-1.
27. UroVysion Bladder Cancer Kit. Available at: <https://www.molecular.abbott/sal/enus/staticAssets/UroVysion-package-insert-R6---watermark.pdf>.
28. Seideman C., Canter D., Kim P. et al. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? World J Urol 2015;33(9):1309–13. DOI: 10.1007/s00345-014-1452-9.
29. Avogbe P.H., Durand G., Forey N. et al. Urinary tert promoter mutations as non-invasive biomarkers for the comprehensive detection of urothelial cancer. Ebiomedicine 2019;44:431–8. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.004.
30. 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.
31. Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Алексеев Б.Я. и др. Основные характеристики и особенности молекулярно-генетических тест-систем, предназначенных для неинвазивной диагностики и оценки прогноза рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. Онкоурология 2019;15(4):18–29. [Mikhaylenko D.S., Sergienko S.A., Alekseev B.Ya. et al. Basic characteristics and features of the molecular genetic test systems designed for non-invasive diagnostics and prognosis of prostate cancer and bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(4):18–29. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-4-18-29.
32. Koya M., Osborne S., Chemaslé C. et al. An evaluation of the real world use and clinical utility of the Cxbladder Monitor assay in the follow-up of patients previously treated for bladder cancer. BMC Urol 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12894-020-0583-0.
33. van Valenberg F.J.P., Bridge J.A., Mayne D. et al. Validation of a mRNA-based urine test for bladder cancer detection in patients with hematuria. Eur Urol Oncol 2017;16(3):93–101. DOI: 10.1016/j.euo.2020.09.001.
34. Pichler R., Fritz J., Tulchiner G. et al. Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. BJU Int 2018;121(1):29–37. DOI: 10.1111/bju.14019.
35. Rodriguez Pena M.D., Springer S.U., Taheri D. et al. Performance of novel non-invasive urine assay UroSEEK in cohorts of equivocal urine cytology. Virchows Arch 2020;476(3):423–9. DOI: 10.1007/s00428-019-02654-1.
36. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В. и др. Прогностическая роль экспрессии Ki-67 в определении риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2017;13(1):67–73. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Tupikina N.V. et al. Prognostic role of Ki-67 expression in determination of risk of non-muscle invasive bladder cancer recurrence. Onkourologiya = Cancer Urology 2017;13(1):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-1-67-73.
37. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 164 с. [Andreeva Yu.Yu. Morphological and molecular-biological factors of bladder cancer prognosis. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2009. 164 p. (In Russ.)].
38. del Rey J., Prat E., Ponsa I. et al. Centrosome clustering and cyclin D1 gene amplification in double minutes are common events in chromosomal unstable bladder tumors. BMC Cancer 2010;10:280. DOI: 10.1186/1471-2407-10-280.
39. Пугачев В.В., Горбань Н.А., Сафиуллин К.Н. и др. Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря. Онкоурология 2014;10(3):49–53. [Pugachev V.V., Gorban N.A., Safiullin K.N. et al. Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;10(3):49–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-3-49-53.
40. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Цыбуля О.А. и др. Экспрессия p53 в поверхностных уротелиальных карциномах мочевого пузыря – независимый фактор прогноза. Онкоурология 2016;12(2):36–9. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Tsybulya O.A. et al. The role of p53 immunohistochemical marker in development of superficial urothelial bladder carcinoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2016; 12(2):36–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-36-39.
41. Fernandez C.A., Millholland J.M., Zwarthoff E.C. et al. A noninvasive multi-analyte diagnostic assay: combining protein and DNA markers to stratify bladder cancer patients. Res Rep Urol 2012;4:17–26. DOI: 10.2147/RRU.S28959.
42. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю. и др. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток при различных формах рака желудка. Современные проблемы науки и образования 2018;5:88. [Sagakyants A.B., Frantsiyants E.M., Zlatnik E.Yu. et al. Expression of markers of tumor stem cells in different forms of gastric cancer. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2018;5:88. (In Russ.)].
43. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997;3(7): 730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
44. Пучинская М.В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии 2016;78(2):47–54. [Puchinskaya M.V. Cancer stem cell markers and their prognostic value. Arhiv patologii = Archive of Pathology 2016;78(2): 47–54. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201678247-54.
45. Смирнова И.А., Енилеева А.А., Матчук О.Н. и др. Рак молочной железы и опухолевые стволовые клетки. Обзор. Радиация и риск 2016;25(4): 31–47. [Smirnova I.A., Enileeva A.A., Matchuk O.N. et al. Breast cancer and tumor stem cells. Review. Radiatsiya i risk = Radiation and Risk 2016;25(4): 31–47. (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47.
46. Papaccio F., Paino F., Regad T. et al. Concise review: cancer cells, cancer stem cells, and mesenchymal stem cells: influence in cancer development. Stem Cells Transl Med 2017;6:2115–25. DOI: 10.1002/sctm.17-0138.
47. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Хирургическая гастро-

энтерология 2015;2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. *Khirurgicheskaya gastroenterologiya* = Surgical Gastroenterology

2015;2(114):40–5. (In Russ.)]. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e14560.
48. Kim Y., Kahn M. The role of the Wnt signaling pathway in cancer stem cells: prospects for drug development. *Res Repor Biochem* 2014;4:1–12. DOI: 10.2147/RRBC.S53823.

49. Heddlestone J.M., Li Z., McLendon R.E. et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle* 2009;8(20):3274–84. DOI: 10.4161/cc.8.20.9701.

Вклад авторов

Л.И. Белякова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
А.Б. Сагакянц: анализ клинических случаев, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
Е.В. Филатова: редактирование текста рукописи, интерпретация данных.

Authors' contributions

L.I. Belyakova: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing;
A.B. Sagakyants: case analysis, statistical data processing, article editing;
E.V. Filatova: article editing, data interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Белякова / L.I. Belyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>
А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>
А.Б. Сагакянц / A.B. Sagakyants: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>
Е.В. Филатова / E.V. Filatova: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>

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: 26.12.2020. **Принята к публикации:** 27.02.2021.
Article submitted: 26.12.2020. **Accepted for publication:** 27.02.2021.