

Факторы прогноза выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Б.Я. Алексеев¹, Ю.Ю. Андреева², И.В. Новикова³

¹ Отделение онкоурологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена;

² отделение патологической анатомии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена;

³ отделение онкоурологии ГБУЗ ГКБ № 57, Москва

Контакты: Инна Валерьевна Новикова inna.novikova.md@gmail.com

Для большинства случаев впервые выявляемого немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИ РМП) характерны склонность к частому рецидивированию, нередко прогрессия к инвазивному раку, а также существенное различие отдаленных результатов лечения пациентов из одной классификационной подгруппы. В литературе широко обсуждается роль многочисленных клинических, гистологических и биологических факторов прогноза, однако результаты исследований в данной области противоречивы или не воспроизводимы. Проблемы прогнозирования течения НМИ РМП остаются неразрешенными.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, факторы прогноза, выживаемость, рецидивирование, опухолевая прогрессия

Prognostic factors of survival in non-muscle-invasive bladder cancer

B. Ya. Alekseev¹, Yu. Yu. Andreeva², I. V. Novikova³

¹ Russian Agency for Medical Technologies; Department of Oncourology, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute;

² Russian Agency for Medical Technologies; Department of Human Pathology, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute;

³ Department of Oncourology, Moscow City Clinical Hospital Fifty Seven

Most cases of new-onset non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) show a propensity for frequent relapses, commonly progression to invasive cancer, and a significant difference in the long-term results of treatment in patients from one classification subgroup. The role of multiple prognostic clinical, histological, and biological factors is being widely discussed in the literature; however, the results of investigations in this area are contradictory and irreproducible. The problems in the prediction of the course of NMIBC remain to be solved.

Key words: bladder cancer, prognostic factors, survival, recurrence, tumor progression

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из самых распространенных опухолей мочевого тракта. Отмечается тенденция к постоянному увеличению числа заболевших: за последние 10 лет заболеваемость выросла на 9,69 % со среднегодовым темпом прироста 0,93 % (стандартизированные показатели на 100 тыс. населения) [1]. Приблизительно 90 % опухолей мочевого пузыря (МП) представлены уротелиальной карциномой, также называемой переходно-клеточным раком [2]. При этом опухоли, прорастающие в мышечный слой, составляют не более 25 % первичных новообразований. Большинство, от 66 до 85 %, впервые выявленных опухолей МП относится к немышечно-инвазивным [3]. Причем у 70 % больных из данной группы при морфологическом исследовании верифицируют стадию Ta, а у 30 % — T1 или карциному *in situ* (CIS) [4]. Немышечно-инвазивный РМП (НМИ РМП) характеризуют частое рецидивирование и нередко прогрессирование в инвазивный рак [5]. Прогноз заболевания, а соответственно и выбор тактики лечения пациента зависит не только от определения морфологической формы новообразования, но и от точного установления степени дифференцировки

и глубины инвазии опухоли. Для оценки степени прорастания опухолью стенки МП, поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и наличия отдаленных метастазов используется клиническая классификация РМП по системе TNM, утвержденная в 2002 г. Международным противораковым союзом (UICC). В настоящее время установлено, что классификация РМП по системе TNM не позволяет полноценно прогнозировать течение заболевания, так как отдаленные результаты лечения пациентов одной классификационной подгруппы существенно различаются [6, 7]. Неинвазивный папиллярный уротелиальный рак низкой степени анаплазии прогрессирует до инвазивного менее чем в 5 % случаев, однако рецидивы развиваются у 48–71 % пациентов. При неинвазивном папиллярном раке высокой степени анаплазии риск прогрессирования повышается, по разным данным, от 15 до 40 %. Кроме того, эти опухоли имеют высокий риск ассоциации с инвазивным раком на момент установления диагноза [8]. При прогрессировании НМИ РМП 3-летняя выживаемость не превышает 37 %, а при первичном инвазивном раке этот показатель выше почти в 2 раза — 67 % [9]. Действительно ли ухуд-

шение прогноза выживаемости у больных с первично выявленным НМИ РМП связано с опухолевой прогрессией, остается неясным. Целью систематического обзора S. van den Bosch, J. Alfred Witjes стал анализ литературы за период с 2006 по 2011 г. для определения взаимосвязи между опухолевоспецифической выживаемостью и прогрессированием у больных НМИ РМП группы высокого риска (T1G₃, мультифокальность, частое рецидивирование, CIS). В обзор было включено 19 исследований, в каждом из них участвовало не менее 75 больных НМИ РМП, получивших стандартное лечение (трансуретральная резекция (ТУР) и внутрипузырные инстилляции), с медианой наблюдения не менее 48 мес, известными датами прогрессии опухоли и смерти от РМП. Из 3088 пациентов прогрессия диагностирована у 659 (21 %), 428 (14 %) умерли в течение последующих 48–123 мес. Выживаемость больных НМИ РМП группы высокого риска после прогрессии в течение 48 мес составила 35 %. Результаты обзора демонстрируют плохой прогноз выживаемости для больных НМИ РМП группы высокого риска и прогрессией даже в случае ранней цистэктомии [10].

В литературе используют традиционное условное деление прогностических факторов на клинические, гистологические и биологические. К клиническим факторам относят размеры и количество опухолей, статус ЛУ, наличие/отсутствие гидронефроза, радикализм первичной ТУР, длительность анамнеза, характер роста опухоли; к гистологическим факторам — наличие/отсутствие метаплазии, глубина инвазии, CIS, опухолевые тромбы в кровеносных и лимфатических сосудах, степень дифференцировки опухолевых клеток; к биологическим — уровень экспрессии биологических маркеров, ploидность, наличие цитогенетических нарушений, экспрессию онкогенов или генов опухолевой супрессии, экспрессию теломеразы, опухолевых антигенов или факторов роста [11]. Наиболее полно изучено прогностическое значение клинических и гистологических критериев.

Клинические факторы прогноза

Результаты многих исследований, посвященных изучению клинических прогностических факторов, не всегда сопоставимы, однако выявлен ряд показателей, которые бесспорно свидетельствуют о прогнозе заболевания. В качестве ведущих и независимых прогностических факторов общепризнаны размер опухоли и стадия заболевания. A. Lopez-Beltran и соавт. при одно- и многофакторном анализе показали, что размер опухоли служит независимым фактором прогноза опухолевоспецифической и общей выживаемости (ОВ) больных НМИ РМП стадии Ta–T1 [12]. По мнению ряда исследователей, размер опухоли более 15–30 мм связан с повышенным риском рецидивирования. A.T. Lachand и соавт., S. Rammeh-Rommani

и соавт. относят к прогностически неблагоприятным опухоли более 3 см в диаметре. По мнению Y. Mori и соавт., у больных с поверхностными опухолями, диаметр которых превышает 5 см, наблюдается более короткий безрецидивный промежуток [13]. L. Busto-Catanon и соавт. считают, что большой размер опухоли указывает и на высокий риск прогрессирования рака, однако их мнение не подтверждено результатами последних исследований G. Janske и соавт. [14].

Мультифокальность. Теория опухолевого поля R.A. Willis объясняет возможность развития множественных опухолей одного органа из многочисленных точек роста в пределах единого опухолевого поля. Исходя из этой теории, можно полагать, что новообразования возникают из большего или меньшего поля подготовленных тканей. По мнению Д.И. Головина, опухолевая трансформация сочетается с опухолевой пролиферацией и продолжается до тех пор, пока резервы опухолевого поля не окажутся исчерпанными. Лишь после этого опухоль начинает рост «сама из себя» путем опухолевой пролиферации. Этим можно объяснить появление множественных новообразований уротелия и частое рецидивирование после местного хирургического лечения. J.F. Jimenez Cruz, изучив влияние клинических факторов на прогноз заболевания у 155 больных с первичным НМИ РМП, отметил ведущее прогностическое значение мультицентрического роста опухоли, стадии заболевания и вида применяемого лечения [15]. В настоящее время большинство исследователей считают, что множественное опухолевое поражение МП свидетельствует о высоком риске рецидивирования и прогрессии и является прогностически неблагоприятным фактором.

Локализация опухоли. В работах P.K. Lipponen, J.A. Witjes было показано, что расположение опухоли в области шейки МП и треугольника Льюто прогностически неблагоприятно, ведет к быстрому рецидивированию рака и снижению показателей 5-летней выживаемости больных. В исследовании I. Vukomanovic подчеркивается важность локализации опухоли как прогностического фактора эффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии у пациентов с низкодифференцированным НМИ РМП. Кроме того, расположение опухоли в области шейки связано с повышенным риском рецидива после внутрипузырной иммунотерапии. Опухоли боковых и задней стенок имеют повышенный риск рецидива после ТУР [16].

Характер роста карциномы. Исследования влияния характера роста опухоли на рецидивирование и прогрессию выявили, что папиллярные поверхностные новообразования прогностически более благоприятные, так как имеют низкий риск прогрессии по глубине инвазии и степени дифференцировки. В отличие от папиллярных новообразований опухоли с плоским характером роста, как правило, первично

инвазивны и прогностически менее благоприятны. Инфильтративный рост обычно свидетельствует о прогностически неблагоприятной первично инвазивной карциноме с высоким злокачественным потенциалом. При папиллярном росте новообразования на узкой ножке 5-летняя выживаемость составляет 92 %, у больных с наличием грубоворсинчатых образований на широком основании — 76,4 %, при наличии солидного образования с отсутствием четких границ — 61,3 % и у больных с инфильтративным характером роста опухоли — 37,2 % [11].

Наличие/отсутствие гидронефроза. Выявление одно- и двустороннего гидронефроза обычно свидетельствует о наличии инвазивной опухоли и является важным неблагоприятным фактором прогноза. В ходе исследования R.T. Divrik у пациентов с гидронефрозом рецидив заболевания отмечался в 35,0 % случаев при опухолях T_a и в 58,0 % при опухолях T₁. Медиана времени до развития первого рецидива составила 22 мес; многофакторный анализ подтвердил значимость гидронефроза как фактора прогноза рецидивирования и прогрессирования [17]. По мнению C.J. Stimson, выявление гидронефроза предсказывает экстравезикальное распространение опухоли и вовлечение в опухолевый процесс тазовых ЛУ на стороне поражения, что может быть поводом для назначения курсов неоадьювантной химиотерапии перед цистэктомией [18].

Представляется интересным вопрос о возможной прогностической роли дополнительных клинических факторов, не относящихся к традиционным.

Пол. Большинство авторов до недавнего времени не относили пол к числу прогностических критериев. В работе D. Hickey, M.S. Soloway показано, что инвазивные опухоли с распространением на другие органы более характерны для женщин. В то же время ряд исследователей отмечают, что для мужчин более характерны инфильтративный рост, большие размер и глубина инвазии новообразования (Б.П. Матвеев, С.Х. Аль-Шухри, В.Н. Ткачук), а также больший пролиферативный потенциал опухоли (И.А. Корнеев, Н.Н. Мамаев и соавт.). В недавнем исследовании, проведенном J. Palou, R.J. Sylvester и соавт., с участием 146 больных с впервые выявленным НМИ РМП T₁G₃ и медианой наблюдения 8,7 года было показано, что у женщин отмечался более высокий риск рецидива, прогрессии и смерти от РМП [19]. S. Touloupidis и соавт. также сообщают о 4-кратном повышении риска смерти от РМП у женщин [20].

H. Fajkovic и соавт. провели поиск данных литературы, используя MEDLINE, с января 1975 г. по апрель 2011 г. Их анализ показал, что, несмотря на более высокую распространенность РМП у мужчин, у женщин это заболевание выявляется на более поздних стадиях и имеет худший прогноз в отношении выживаемости. Женский пол также связан со значительно более вы-

соким риском рецидивирования и летальности после радикальной цистэктомии (РЦЭ) [21]. В другом эпидемиологическом исследовании K. Mallin и соавт. обнаружили связь между расой, полом и 5-летней выживаемостью больных, изучив в национальном регистре США данные 433 354 пациентов с НМИ РМП за период с 1993 по 2007 г. Мультифакторный анализ обнаружил более высокое количество инвазивных, низкодифференцированных опухолей у лиц женского пола и негроидной расы [22].

Возраст и сопутствующие заболевания. В возрасте до 35 лет опухоли МП встречаются редко. У больных до 40 лет прогноз благоприятен, так как преобладают чаще высокодифференцированные опухоли. У пациентов старше 65 лет значительно увеличивается риск смерти от прогрессирования и рецидивирования заболевания [23]. Исследователи M.S. Ha и I.H. Chang изучали влияние возраста и наличия сопутствующих заболеваний на выживаемость больных с впервые выявленным РМП. У пациентов старшей возрастной группы чаще встречалась тяжелая сопутствующая патология, впоследствии они хуже переносили РЦЭ. Многофакторный анализ показал, что возраст и отягощенный соматический статус были независимыми факторами прогноза более низкой общей и опухолевоспецифической выживаемости пациентов с НМИ РМП [24]. Результаты исследования I.I. Megwalu и соавт. сходны с вышеприведенными в отношении возраста и сопутствующей патологии; в отношении ОВ, напротив, не подтверждена прогностическая значимость пола, расы, стадии и степени дифференцировки G при НМИ РМП [25]. Однако в ходе исследования A.M. Leliveld и соавт. у больных группы высокого риска прогноз заболевания с возрастом не ассоциировался [26]. E.C. Hwang и соавт. при одно- и многофакторном анализе выявили, что наличие сопутствующего сахарного диабета у больных НМИ РМП, перенесших ТУР МП, является неблагоприятным фактором прогноза развития рецидива и прогрессии [27].

Вредные привычки. Данные исследования R.J. Lammers и соавт. подтвердили, что статус курильщика имеет неблагоприятное значение: ранее курившие и отказавшиеся от курения в результате лечения имели достоверно более короткий период безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с пациентами, не имеющими данной привычки [28]. О неблагоприятном прогностическом вкладе курения сообщают также E.C. Hwang и соавт. [27].

Вирусная инфекция. Особый интерес представляет определение роли вирусной инфекции в развитии рецидива РМП. При гистологическом исследовании биопсийного и операционного материала нередко выявляют косвенные признаки вирусной инфекции как в опухоли, так и в окружающем нормальном уротелии. Для выявления вируса папилломы человека (ВПЧ)

используют метод гибридизации *in situ* на гистологических срезах [29]. При наличии вирусной ДНК, особенно в случаях с коэкспрессией p53, имеется большая вероятность повышения риска рецидива поверхностного уротелиального рака [30]. А. Lopes-Beltran и соавт. исследовали влияние присутствия ДНК ВПЧ в раковых клетках на выживаемость больных РМП. Показатели 5-летней выживаемости (у ВПЧ-положительных больных — 28,6 %, у ВПЧ-отрицательных — 75,4 %) позволили исследователям сделать вывод о том, что присутствие ДНК ВПЧ в раковых клетках является фактором прогноза выживаемости при РМП [31]. С данными А. Lopes-Beltran согласуются результаты исследования, проведенного С. de Gaetani и соавт. То, что присутствие в опухолевых клетках генетического материала ВПЧ служит отрицательным фактором прогноза заболевания, подтверждают следующие результаты: при среднем времени наблюдения 72 мес среди ВПЧ-положительных больных умерли 59 %, среди ВПЧ-отрицательных — 20 % пациентов [32].

Жалобы. Многие исследователи (В.И. Шипилов, 1983; Н. Wolf и соавт., 1991; Н.А. Frazier и соавт., 1993; Т. Otto и соавт., 1993) отмечают связь между жалобами пациентов и их выживаемостью. Жалобы на дизурию у больных являются прогностически неблагоприятным признаком, поскольку характерны в основном для инфильтративных форм РМП, локализованного в области мочепузырного треугольника. Возникновение боли в надлобковой области, как правило, вызвано значительным местным распространением карциномы и свидетельствует о переходе процесса на паравезикальную клетчатку [11].

Лабораторные показатели. Согласно Е.С. Hwang и соавт. повышение уровня креатинина может быть фактором прогноза прогрессирования РМП [27]. Прогностически неблагоприятными считаются периферический лейкоцитоз, высокие значения ряда биохимических показателей (аланинаминотрансфераза, билирубин, креатинин, мочевины), указывающие на нарушение функции печени и почек.

Гистологические факторы прогноза

В многочисленных литературных источниках пока не сформулировано однозначное суждение о зависимости прогноза от различных гистологических вариантов РМП, однако большинство авторов считают, что переходно-клеточный вариант имеет более благоприятный прогноз, чем другие формы РМП. Пятилетняя выживаемость у больных переходно-клеточным РМП, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, составила 87,6 % [11]. Среди гистологических факторов прогноза НМИ РМП выделены классические и дополнительные. К классическим критериям относят глубину инвазии, наличие сосудистой инвазии, степень дифференцировки опухоли, наличие опухолевых тромбов в крове-

носных и лимфатических сосудах. В качестве дополнительных называют индекс митотической активности, стромально-паренхиматозное соотношение, изменения площади ядер опухолевых клеток, ploидность опухолевых клеток и др.

Глубина инвазии — один из ведущих факторов прогноза рецидивирования, прогрессии и 5-летней выживаемости больных. Данный показатель положен в основу современной классификации по системе TNM. Увеличение стадии заболевания по категории T шкалы TNM сопровождается повышением риска местного распространения опухоли и метастазирования, а также снижением выживаемости больных. Р. Bassi и соавт., проводя анализ прогностических факторов при РМП, получили следующие данные: 5-летняя выживаемость при опухоли pT0 — 94 %, pTis — 78 %, pTa — 53 %, pT3b — 32,5 %, pT4 — 28 % [33]. При оценке инвазивных карцином рекомендуется определение способа стромальной инвазии. Считается, что опухоль, инфильтрирующая строму «широким фронтом», менее агрессивна, чем «щупальцеобразный» рост. Выделяют также 3 другие модели инвазивного роста опухоли: микропапиллярный, микрокистозный и гнездный. Прогностическая значимость их находится на этапе изучения. В.В. van Rhijn и соавт. предлагают новую систему выделения среди T1 опухолей МП: стадии T1m (с микроинвазией), T1e (с обширной инвазией). По мнению авторов, такая подсистема легка в использовании, применима в 100 % случаев, достоверно прогнозирует риск развития прогрессии [34]. По результатам дальнейших исследований она может быть введена в систему классификации TNM РМП.

Наличие сосудистой инвазии также важный прогностический фактор. По данным S. Kruger и соавт., у больных в стадии pT1 наличие опухолевых комплексов в сосудах увеличивает вероятность развития метастазов [35]. Однако при оценке сосудистой инвазии возможна неточность, если принять за сосуды щели, образовавшиеся вокруг опухолевых комплексов и имеющие артериальный характер. В этом случае рекомендуется проводить иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, позволяющее четко дифференцировать сосуды.

Степень дифференцировки опухоли, или градацию G, также относят к основным факторам, позволяющим прогнозировать клиническое течение РМП. Общеизвестно, что G₁ (высокая степень дифференцировки опухолевых клеток) является прогностически благоприятным признаком у больных РМП. Со степенью дифференцировки опухоли коррелирует частота рецидивирования РМП [36]. Доказано, что опухоли G₁ прогрессируют в 6 % случаев, в то время как у опухолей G₂ потенциал прогрессии больше в 5 раз и составляет 30 % [37].

Больные со стадией T1G₃ имеют значительный риск прогрессирования и смерти от РМП. Результаты

недавнего исследования R. Segal и соавт. подтвердили, что наличие первичной опухоли T1G₃, имеющей широкое основание, расположенной в треугольнике Лье-то, связано с худшими результатами лечения и плохим прогнозом; данные факторы могут использоваться, чтобы рекомендовать пациентам проведение ранней цистэктомии [38]. Однако тактика лечения низкодифференцированных опухолей T1G₃ остается спорной, особенно относительно выбора времени РЦЭ. В то же время отмечено, что определение степени атипичности клеток опухоли во многом субъективно и зависит от опыта патолога, что снижает воспроизводимость выполненного анализа и влияет на широкий разброс показателей выживаемости внутри классификационных подгрупп. В связи с этим неоднократно предлагались различные дополнительные показатели, которые могли быть определены количественно и позволили бы дополнить существующую систему верификации категорий по степени дифференцировки.

Пролиферативная активность и митотический индекс. Серия работ по выявлению у больных РМП прогностических факторов, основанных на изучении пролиферативной активности опухолевых клеток, появилась в 80-х годах XX в. Я.М. Аничков, исследовавший 2484 фрагмента опухолей уротелия, выделил на основании величины митотического индекса медленно- и быстро прогрессирующие формы НМИ РМП [39]. В дальнейшем Р.К. Лирропен и соавт. показали, что определение пролиферативной активности опухолевых клеток по прогностической значимости сопоставимо с глубиной инвазии и превосходит по результатам многофакторного анализа значение показателя степени дифференцировки опухоли [40]. На основании данных исследований была предложена классификация опухолей МП в зависимости от величины митотического индекса. А. Lopez-Beltran и соавт. выявили при многофакторном анализе, что митотический индекс служит независимым фактором выживаемости при опухолях МП Та–Т1 [12]. При исследовании пролиферативной активности обычно используют антитела к белку Ki-67 (MIB-1), который вырабатывается преимущественно в S- и G₂-фазах клеточного цикла, достигая максимума во время митотического деления, после которого он деградирует. S. Bertz и соавт. провели морфологическое исследование опухолевого материала и ИГХ-анализ СК20, Ki-67 и p53 у 309 пациентов РМП стадии Т1. При медиане наблюдения 49 мес частота рецидивов, прогрессии и опухолевоспецифическая выживаемость составили 22,7; 20,1 и 84,1 % соответственно. Согласно многофакторному анализу экспрессия СК20 коррелировала с БРВ, а Ki-67 оказался единственным маркером, достоверно связанным с выживаемостью без прогрессирования [41]. Вероятно, новые исследования в этой области позволят выявить надежные индикаторы био-

логической агрессивности РМП, способствующие определению оптимальной терапевтической стратегии у первичных больных РМП pT1.

Стромально-паренхиматозное соотношение. По мнению исследователей, уменьшение площади стромального компонента опухоли и выраженная клеточная инфильтрация иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками, макрофагами и тучными клетками) характерны для быстро прогрессирующих и менее благоприятных форм переходно-клеточного РМП [42].

Изменения площади ядер опухолевых клеток. H.G. van der Poel и соавт. путем сопоставления результатов измерений ядер с базой данных обследования более 2000 больных РМП определяли принадлежность пациентов к группе высокого, умеренного или низкого риска опухолевой прогрессии [43]. Результаты последующих исследований E. Ozer (2001), M.G. Vol и соавт. (2003), O. Onguru (2003) также показали, что форма ядра и его размеры, а также ядерно-цитоплазматическое соотношение коррелируют со степенью дифференцировки опухолевых клеток, отражают их пролиферативный потенциал и позволяют прогнозировать клиническое течение РМП.

Плоидность опухолевых клеток. Многие исследователи отмечают, что анеуплоидия и высокая степень полиплоидии злокачественных клеток относятся к неблагоприятным факторам, указывающим на низкую вероятность 5-летней выживаемости, а также высокий риск рецидивирования и прогрессии. Точность прогнозирования повышается путем автоматизации оценки плоидности опухолевых клеток методом проточной цитометрии [44, 45].

Биологические факторы прогноза

К биологическим прогностическим маркерам относят онкогены и протоонкогены, онкобелки, различные факторы роста и их рецепторы, супрессорные гены и продукты их экспрессии, протеазы, участвующие в процессах метастазирования, интегрины, отвечающие за межклеточные контакты. В настоящее время возрастающий интерес исследователей связан с изучением прогностической роли генетических маркеров (p53), молекул клеточной адгезии (Е-кадгерин), маркеров инвазии (тенасцин С).

Генетические маркеры. В большинстве опубликованных работ экспрессия продукта гена p53 — белка регулятора клеточного цикла p53 — связана со стадией заболевания: значительно чаще она встречается при стадии Т1, чем при Та. По мнению P. Mhawech-Fauceglia и соавт. [46], E. Karamitropoulou и соавт. [47], экспрессия p53 также часто сочетается с высокой степенью злокачественности. S. Touloupidis и соавт. не обнаружили связи повышенных уровней p53 и Bcl-2 у 53 пациентов с другими прогностическими фактора-

ми: полом, возрастом, стадией и степенью дифференцировки опухоли [20]. В ходе исследования Н.К. Wolf и соавт. выявлено, что средняя БРВ в группе больных с р53-положительными опухолями составила 30 мес, а в группе с р53-отрицательными — 82 мес [48].

Среди специалистов нет единого мнения о прогностической значимости определения уровня экспрессии р53. Исследователи М.Ж. Staunton, Е. Gaffney (1995), А.Ф. Dekairelle и соавт. (2005), Е. Ioachim и соавт. (2005), К. Kiyoshima и соавт. (2005) полагают, что этот белок является самостоятельным фактором прогноза рецидива уротелиальной карциномы. J.L. Nap и соавт. (2003), R. Zigeuner и соавт. (2004) считают, что, несмотря на связь снижения экспрессии р63 и повышения экспрессии р53 с плохим прогнозом, мутантный ген *p53* нельзя считать самостоятельным прогностическим фактором, так как определяющую роль играет стадия процесса. По мнению N. Erill, экспрессия р53 является независимым, превосходящим по значимости глубину инвазии и степени дифференцировки фактором, который связан с прогрессированием заболевания [49]. В то же время результаты исследований, проведенных Р.К. Lipponen (1993), Т. Liukkonen (1999) и L.L. Santos (2003), этого не подтвердили. N.R. Malats и соавт. выполнили систематический обзор и анализ 430 первичных исследований, посвященных прогностической роли гиперэкспрессии и мутации р53, и пришли к выводу, что изменения р53 слабо предсказывают рецидив, прогрессию и выживаемость при РМП в сравнении с обычными прогностическими факторами. S. Rammeh-Rommani и соавт. отметили связь экспрессии р53 с риском рецидива в течение первого года после ТУР и рекомендовали группе пациентов с экспрессией р53 частые эндоскопические исследования [50]. N.E. Stauropoulos и соавт. показали, что в группе 58 больных НМИ РМП только индекс Ki-67 был независимым прогностическим фактором рецидива, в то время как р53 не имел прогностического значения. Наличие сочетания экспрессии Bcl-2 и р53 у пациентов, страдающих РМП, определило значительное снижение 3-летней выживаемости и БРВ [51]. Метаанализ N. Malats и соавт. (2005) охватил 168 публикаций результатов 117 исследований прогностической роли р53 при НМИ РМП. В 9 (27 %) из 34 работ при многофакторном анализе было выявлено прогностическое значение повышенной экспрессии р53 при рецидиве, в 12 (50 %) из 24 исследований отмечена связь р53 с прогрессией, в 10 (29 %) из 35 — связь р53 с выживаемостью. Спустя 10 лет исследований окончательного ответа о прогностической ценности р53 так и не было получено [52]. Целью недавнего исследования Р.Ж. Goebell и соавт. с участием 3421 больного РМП стало объяснение различных результатов ранее опубликованных материалов с использованием новой концепции комбинированного

анализа. Статистический анализ выявил высокостойкую связь между р53-положительным, стадией и степенью дифференцировки опухоли. Одно- и многофакторный анализ показал, что положительный р53 достоверно коррелирует с опухолевой прогрессией при Т1 стадии, также как при инвазивном РМП. При этом такой связи при Та стадии не было обнаружено. Вероятно, определение р53 может предсказать течение низкодифференцированного РМП, однако выраженность этой связи варьирует в зависимости от стадии опухоли [53].

Маркеры клеточной адгезии. По мнению J.A. Vet и соавт. (1994), при инвазивных карциномах МП определение прогностической значимости экспрессии молекул клеточной адгезии более эффективно, чем при поверхностных образованиях. Однако в последующих работах X. Garsia del Muro и соавт. (2000), J.W. Slaton и соавт. (2001), A. Serdar и соавт. (2005), A. Mahnken и соавт. (2005) изменение экспрессии Е-кадгерина коррелировало с глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухоли, ранним рецидивированием и прогрессированием карциномы МП, а также снижением выживаемости пациентов. В ходе исследования Т. Cai и соавт. выявлена достоверная связь между уровнем экспрессии Е-кадгерина мРНК, стадией, степенью дифференцировки опухоли, также подтверждена связь между уровнем экспрессии Е-кадгерина мРНК и опухолевоспецифической выживаемостью, а при мультивариантном анализе продемонстрировано, что уровень Е-кадгерина мРНК — независимый прогностический фактор выживаемости при РМП. Однако уровень Е-кадгерина мРНК не имел значения в предсказании рецидива или прогрессирования РМП [54]. Впоследствии М. Muramaki и соавт. также не подтвердили связи между экспрессией Е-кадгерина и рецидивом опухоли после первичной ТУР МП [55]. В работе Е. Baumgart и соавт. роль патологического выделения Е-кадгерина как достоверного фактора прогноза выживаемости при многофакторном анализе не была определена, экспрессия Е-кадгерина ассоциировалась только с низкодифференцированными опухолями высоких стадий [56]. Т. Szarvas и соавт., изучая уровень Е-кадгерина в плазме у 97 больных РМП, определили, что его повышенное значение коррелирует со стадией, степенью дифференцировки опухоли и статусом ЛУ, но не имеет связи с показателями выживаемости [57].

Маркеры инвазии. Инвазивный рост и метастазирование опухоли регулируются целым комплексом сложных биологических механизмов. Особое внимание уделяется изменениям структуры белков межклеточного матрикса, которые могут приводить к утрате клетками адгезивных свойств и появлению способности к миграции и имплантации вдали от первичного очага. В строении злокачественной опухоли происходит

замещение белков зрелой соединительной ткани (ламинина, коллагенов и фибронектина) на адгезивный белок тенасцин. Последний состоит из 6 субъединиц, содержит фибронектин- и синдекансывывающий домены, распространен в матриксе эмбриональных тканей, может в зависимости от типа клеток либо усиливать, либо ингибировать клеточную адгезию; полагают, что адгезивные и антиадгезивные функции опосредуют различные домены белка. Впервые тенасцин С описан в глиомах; было показано, что его гиперэкспрессия коррелирует с плохим прогнозом этих опухолей, а также со стадией заболевания [58]. Исследователи N. Hanamura (1997), B.F. Iskaros, K.E. Tanaka, X. Hu (1997), N. Hanamura, T. Yoshida., E. Matsumoto (1997), B.F. Iskaros (1998), M. Cai, K. Onoda, M. Nakao (2002) выявляли увеличение количества тенасцина при переходе от доброкачественных опухолей в злокачественные и от CIS к инвазивному раку. Y. Soinii (1993), M. Cai (2002), C. Booth., P. Harden., P.J. Selby, J. Southgate (2002) отмечали более выраженную экспрессию тенасцина в зоне инфильтративного роста опухоли. Многие исследователи считают, что тенасцин способствует инвазивному росту опухолей и активизирует метастатические процессы. A. Brunner и соавт. (2004), E. Ioachim и соавт. (2005) при изучении экспрессии тенасцина С в инвазивной карциноме МП отметили, что имеется прямая корреляция со степенью дифференцировки и клинической стадией, и количество тенасцина в строме может являться независимым прогностическим фактором. A. Brunner и соавт. (2004) обнаружили зависимость выживаемости пациентов от локализации реакции с антителами к тенасцину в опухоли. За период наблюдения продолжительностью 126 мес у пациентов с положительным окрашиванием в строме опухоли наблюдалась достоверно худшая ОВ, чем в группе с отрицательной или

незначительно выраженной экспрессией тенасцина С. Пациенты с цитоплазматической экспрессией тенасцина С имели лучший прогноз ОВ. Мультифакторный анализ, включающий возраст, стадию, наличие CIS, прогрессию, определение тенасцина С в строме опухоли, показал, что только экспрессия тенасцина С в инвазивной опухоли была независимым прогностическим фактором для ОВ ($p = 0,049$) [59]. Для P. Richter и соавт. большой интерес представляла оценка неинвазивных методов мониторинга прогрессирования уротелиального РМП с учетом того, что прогрессия и рецидивы опухоли определяют лечение и прогноз заболевания. Исследование было направлено на изучение концентрации тенасцина С в моче и его ценности как прогностического маркера. В исследование было включено 104 пациента с уротелиальной карциномой, 11 пациентов с циститом и 15 здоровых добровольцев (группа контроля). Результаты показали статистически достоверное значительное увеличение концентрации В и С доменов тенасцина С в моче при прогрессии. Тенасцин С был предложен как маркер для обнаружения рецидива и инвазии [60].

Подводя итог, отметим, что в настоящее время чрезвычайно актуален активный поиск прогностических критериев, которые позволили бы дать объективную и индивидуальную оценку риска развития рецидива, прогрессии и смерти у пациентов с впервые выявленным НМИ РМП. Результаты многочисленных исследований в данной области остаются противоречивыми или невоспроизводимыми. Прогностическая значимость некоторых биологических маркеров обсуждается на протяжении уже двух десятилетий, однако существует ряд бесспорных критериев прогноза. Одновременно с этим научные достижения последних лет создают основу для продолжения поиска новых факторов прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012.
2. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(16A):4–34.
3. European Association of Urology, Guidelines 2010.
4. Heney N.M., Ahmed F., Flanagan M.J. et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083–1086.
5. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 Update. *Eur Urol* 2011; 59:997–1008.
6. Soloway M.S. It is time to abandon the “superficial” in bladder cancer. *Eur Urol* 2007;52:1564–5.
7. Van Rhijn B.W., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56(3):430–42.
8. Sylvestr R.J., van der Meijden A., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta-T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3): 466–77.
9. Sanyal S., de Verdier P.J., Steineck G. et al. Polymorphisms in XPD, XPS and the risk of death in patients with urinary bladder neoplasms. *Acta Oncol* 2007;46:31–41.
10. Van den Bosch S., Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60(3):493–500.
11. Матвеев Б.П., Матвеев В.Б., Давыдов М.И. и др. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011; с. 309–314.

12. Lopez-Beltran A., Luque R.J., Alvarez-Kindelan J. et al. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2004;122(3):444–52.
13. Mori Y., Arima M., Shimada K. et al. Treatment of 300 patients with bladder cancer. *Hinyokika Kiyo* 1991;37(10):1235–41.
14. Jancke G., Rosell J., Jahnson S. Impact of tumour size on recurrence and progression in Ta/T1 carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(6):388–92.
15. Jimenez Cruz J.F., Llopias Mingues B., Vera-Donoso C. Primary superficial bladder cancer. Prognostic factors for recurrence. *Arh Esp Urology* 1990;43(2):139–47.
16. Vukomanovic I., Colovic V., Soldatovic I., Hadzi-Djokic J. Prognostic significance of tumor location in high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Med Oncol* 2011;29(3):1916–20.
17. Divrik R.T., Sahin A., Altok M. et al. The frequency of hydronephrosis at initial diagnosis and its effect on recurrence and progression in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):802–6.
18. Stimson C.J., Cookson M.S., Barocas D.A. et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010;183(5):1732–7.
19. Palou J., Sylvester R.J., Rodriguez Faba O. et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2012;62:118–25.
20. Touloupidis S., Fatles G., Kalaitzis C. et al. The significance of p53 and bcl-2 overexpression and other prognostic factors in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol* 2006;38(2):231–6.
21. Fajkovic H., Halpern J.A., Cha E.K. et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011;29(4):457–63.
22. Mallin K., David K.A., Carroll P.R. et al. Transitional cell carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993 to 2007). *J Urol* 2011;185(5):1631–6.
23. Griebeling T.L. Impact of patient age on outcome following bladder-preserving treatment for non-muscle-invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;185(2):466–7.
24. Ha M.S., Chang I.H. Significance of age and comorbidity as prognostic indicators for patients with bladder cancer. *Asian J Androl* 2010;12(5):766–74.
25. Megwalu I.I., Vlahiotis A., Radwan M. et al. Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53(3):581–9.
26. Leliveld A.M., Bastiaannet E., Doornweerd B.H. et al. High risk bladder cancer: current management and survival. *Int Braz J Urol* 2011;37(2):203–10.
27. Hwang E.C., Kim Y.J., Hwang I.S. et al. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Urol* 2011;18(11):769–76.
28. Lammers R.J., Witjes W.P., Hendricksen K. et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60(4):713–20.
29. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Маныкин А.А., Франк Г.А. Выявление вируса папилломы человека в поверхностных эпителиальных природах. Пособие для врачей. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004.
30. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Морозов А.А. и др. Выявление ДНК вируса папилломы человека в поверхностной уротелиальной карциноме мочевого пузыря. *Онкоурология* 2008;(1):34–5.
31. Lopes-Beltran A., Escudero A.L., Vicioso L. et al. Human papillomavirus DNA as a factor determining the survival of bladder cancer patients. *Br J Cancer* 1996;73:124–7.
32. De Gaetani C., Ferrari G., Righi E. et al. Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridization. *J Clin Pathol* 1999;52:103–6.
33. Bassi P., Ferrante G.D., Piazza N. et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494–7.
34. Van Rhijn B.W., van der Kwast T.H., Alkhateeb S.S. et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61(2):378–84.
35. Kruger S., Mahnen A., Kausch I. et al. (2005) P16 immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma. *Eur Urol* 47(4):463–7.
36. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2009.
37. Kurt K. et al. The natural history and the prognosis of tread superficial bladder cancer. *EORTS GU Group// Prog Clin Biol Res* 1992;378:1.
38. Segal R., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 2012;109(7):1026–30.
39. Аничков Я.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, 1987; с. 5090.
40. Lippinen P.K., Eskelinen M.J., Jauhianinen K. et al. Clinical prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder. *Urol Int* 1993;50(4):192–7.
41. Bertz S., Otto W., Denzinger S. et al. Combination of CK20 and Ki-67 Immunostaining Analysis Predicts Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Survival in pT1 Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol* 2012 May.
42. Korneyev I.A. Prognostic factors in urinary bladder cancer patients // *Eur Urol Today* 1997;7(2):13.
43. Van der Poel H.G., van Cauberghe R.D., Boon M.E. et al. Karyometry in recurrent superficial transitional cell tumors of the bladder. *Urol Res* 1992;20(5):375–81.
44. Toyota K., Nagamori S., Kashiwagi A. et al. Flow cytometric analysis of the DNA content in the urinary bladder cancers treated by radical cystectomy and pre-operative irradiation. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1992;83(12):2050–7.
45. Wang X.Z., Ma Y.J., Zheng J.F., Qin H.Y. DNA malignancy grading of bladder tumor and its clinical significance. *Chin Med J Engl* 1992;105(10):856–9.
46. Mhawech-Fauceglia P., Cheney R.T., Fischer G. et al. FGFR3 and p53 protein expressions in patients with pT1 G3 urothelial bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):231–7.
47. Karamitopoulou E., Rentsch C.A., Markwalder R. et al. Prognostic significance of apoptotic cell death in bladder cancer: a tissue microarray study on 179 urothelial carcinomas from cystectomy specimens. *Pathology* 2010;42(1):37–42.
48. Wolf H.K., Stöber C., Hohenfellner R., Leissner J. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas. *Tumour Biol* 2001;22(5):328–36.
49. Erill N., Colomer A., Verdú M., Román R. et al. Genetic and immunophenotype analyses of TP53 in bladder cancer: TP53 alterations are associated with tumor progression. *Diagn Mol Pathol* 2004;13(4):217–23.
50. Rammeh-Rommani S., Zermani R., Sfaxi M. et al. Prognostic value of the immunohistochemical expression of: Ki-67, p53, PCNA and Bcl-12 in the superficial tumors of the bladder. *Tunis Med* 2007;85(6):509–12.
51. Ong F., Moonen L.M., Gallee M.P. et al. Prognostic factor in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for bcl-2 and p53. *Radioter Oncol* 2001;61:169–75.
52. Bustos A., Nascimento C.M., Fernandez F. et al. P53 as a prognostic

marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005;6(9):678–86.

53. Goebell P.J., Groshen S.G., Schmitz-Dräger B.J. International Study-Initiative on Bladder Cancer (ISBC). p53 immunohistochemistry in bladder cancer-a new approach to an old question. *Urol Oncol* 2010;28(4):377–88.

54. Cai T., Piazzini M., Nesi G. et al. E-cadherin mRNA expression analysis in evaluating the natural history of urothelial bladder cell carcinoma: results from a long-term follow-up study. *Oncol Rep* 2007;17(4):925–30.

55. Muramaki M., Miyake H., Terakawa T. et al. Expression profile of E-cadherin and N-cadherin in non-muscle-invasive bladder cancer as a novel predictor of intravesical recurrence following transurethral resection. *Urol Oncol* 2010;5.

56. Baumgart E., Cohen M.S., Silva Neto B. et al. Identification and prognostic significance of an epithelial-mesenchymal transition expression profile in human bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1685–94.

57. Szarvas T., Hoffmann F., Becker M. et al. Plasma E-cadherin levels in urinary bladder

cancer: does it improve risk stratification? *Urologie A* 2011;50(1):64–70.

58. Levine A.I., Schmidek H.H. Molecular genetics of nervous system tumors. New-York, Wiley-Liss., 1993.

59. Brunner A., Mayerl C., Tzankov A. et al. Prognostic significance of tenascin C expression in superficial and invasive bladder cancer. *J Clin Pathol* 2004;57(9):927–31.

60. Richter P., Tost M., Franz M. et al. B and C domain containing tenascin-C: urinary markers for invasiveness of urothelial carcinoma of the urinary bladder? *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(10):1351–8.