

Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы)

А.С. Аль-Шукри¹, В.Н. Ткачук¹, Н.М. Волков², М.В. Дубина²

¹Кафедра урологии, ²отдел молекулярно-генетических технологий

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Контакты: Михаил Владимирович Дубина Michael.dubina@gmail.com

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний. У мужчин РМП возникает чаще, чем у женщин. Так, в 2004 г. в России в структуре онкологической заболеваемости РМП составлял 4,5% у мужчин и 1,1% — у женщин [1]. Наиболее частой гистологической формой РМП является переходно-клеточная карцинома, составляющая >90% опухолей этой локализации. Высокая частота плоскоклеточного рака (до 55—80%) наблюдается в регионах, эндемичных для *Schistosoma haematobium*. Однако в России эта гистологическая форма имеет место не более чем у 7—9% больных. Еще реже встречаются аденокарциномы и низкодифференцированный рак [2].

При первичном диагнозе поверхностные формы РМП выявляют у 70—80% больных [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов с поверхностным РМП достигает 80% [4], но при мышечно-инвазивном раке на стадиях T2—T4 прогрессивно уменьшается [5].

В настоящее время известно, что как среди поверхностных, так и среди мышечно-инвазивных опухолей существует биологическая неоднородность, которая определяется не только морфологической формой и степенью инвазии, но и молекулярно-генетическими изменениями [6]. В связи с этим стали развиваться прикладные аспекты применения молекулярной диагностики в клинической медицине, в том числе и в онкоурологии.

Перед исследованиями молекулярных маркеров РМП стоят следующие вопросы: 1) какие из поверхностных опухолей будут рецидивировать после первичного лечения и прогрессировать в мышечно-инвазивный рак; 2) какие из инвазивных опухолей будут рецидивировать местно, а какие — с диссеминацией после цистэктомии; 3) какова эффективность методов комплексного лечения РМП в зависимости от индивидуально выбранного способа лечения; 4) в чем заключаются ключевые молекулярные события в клетках опухоли мочевого пузыря (МП), которые могут стать мишенью для разработки новых селективных лекарственных препаратов.

Молекулярно-генетические критерии прогноза и прогрессии РМП

Современным стандартом диагностики поверхностных опухолей МП остается цистоскопия с биопси-

ей и гистологическим исследованием препарата. Стратификация риска развития рецидива и прогрессирования основывается на клинических и гистологических характеристиках опухоли, таких как уровень дифференцировки раковых клеток, наличие инвазии мелких сосудов, морфологическая форма роста, размер опухоли и ее мультифокальный рост [7, 8]. Ниже указаны основные недостатки этих методов: 1) цистоскопическая картина не всегда позволяет визуализировать опухоль, особенно в случаях наличия карциномы *in situ*; 2) в биопсийном материале часто отсутствует мышечный слой, что не позволяет правильно интерпретировать глубину инвазии опухоли; 3) в биопсийный материал может не быть включен участок опухоли с наибольшей глубиной инвазии; 4) оценка степени дифференцировки субъективна и осложнена малым объемом материала; 5) процедура требует значительных финансовых затрат и 6) тяжело переносится больными. Из-за указанных недостатков частота ошибок (недооценка стадии) в диагностике поверхностных форм РМП достигает 40% [9].

Подавляющую часть поверхностных форм РМП (до 70%) составляют преинвазивные папиллярные карциномы (Ta) — низкоккачественные по патоморфологическим критериям, склонные к рецидивированию, но при этом редко переходящие к инвазивному росту [6, 10]. Реже встречаются карциномы *in situ* (Tis), потенциально высококачественные опухоли, которые считаются предшественниками мышечно-инвазивного рака, склонными к мультифокальному росту с распространением на уротелий мочеочечников и уретры, а также опухоли, распространяющиеся на субэпителиальную соединительную ткань (T1) [10]. В пределах данной классификации существуют подгруппы, отличающие опухоли по клиническому течению и прогнозу, например опухоли TaG₃, которые отражают большую злокачественность, чем другие папиллярные раки [11]. При этом нет ясности в отношении общности природы самостоятельной карциномы *in situ* и карциномы, сопутствующей папиллярному раку [6]. Значительные различия в клиническом течении этих форм поверхностного РМП отражают биологическую разнородность опухолей, т.е. особенности молекулярного патогенеза.

Следовательно, перспективным направлением в поиске альтернативных подходов к диагностике

и прогнозированию течения РМП является выявление молекулярных маркеров, позволяющих адекватно классифицировать опухоли по степени инвазии и проводить стратификацию по риску развития их рецидива и/или прогрессирования (табл. 1). В последние годы об этом писали Е. Pasin и соавт. [12], М. Knowles [6], М. Sanchez-Carbayo и соавт. [13], А. Mitra и соавт. [14] и др. Интенсивное изучение этого вопроса привело к формированию представления о 2 основных путях молекулярного патогенеза РМП [12, 13].

С молекулярно-генетической точки зрения 1-я патогенетическая группа (поверхностные папиллярные карциномы, т.е. стадия Ta) характеризуется ограниченным числом генетических изменений: делециями участков 9-й хромосомы (до 70% случаев) [15] и активаций мутации гена *FGFR3* — до 80% случаев [16]. Вторая патогенетическая группа РМП характеризуется выраженной хромосомной нестабильностью, нарушением контроля клеточного цикла и апоптоза за счет мутаций и делеций генов, кодирующих белки p53, Rb и других участников их каскадов [17]. Сходный спектр генетических аномалий в мышечно-инвазивных карциномах доказывает, что именно эта патогенетическая группа представляет собой поверхностный рак, склонный к прогрессии [6]. По мнению многих исследователей, наиболее информативными маркерами прогноза для поверхностного РМП служат мутации *FGFR3* и мутации/экспрессия p53, причем наличие этих нарушений является взаимоисключающим [17, 18]. При этом в группе опухолей T1G₃ не отмечено прогностической значимости мутаций гена *FGFR3* и отсутствует взаимоисключаемость мутаций *FGFR* и p53, что характеризует их как некий промежуточный вариант между 2 основными патогенетическими типами [19].

FGFR3 участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки опухоли и ангиогенеза [20]. Показана прямая корреляция мутаций гена этого рецептора с низким уровнем злокачественности, хорошим прогнозом, низким риском прогрессирования поверхностного РМП, причем прогностическая значимость при совместном анализе этого показателя с экспрессией маркера пролиферации Ki-67 превышает таковую при определении стандартных патоморфологических факторов [17].

Белок p53 — основной участник одноименного каскада регуляции клеточного цикла и апоптоза и наиболее хорошо исследованный маркер прогноза при РМП [21], однако результаты изучения его значимости при этом заболевании весьма противоречивы. В частности, D. Esrig и соавт. [22] показали выраженную корреляцию ядерного окрашивания на белок p53 с 5-летней частотой развития рецидивов РМП стадии T1 (62% против 7%, $p=0,002$), а также достоверную обратную зависимость с 5-летней выживаемостью (78% против 93%, $p=0,004$). Тем не менее данные последую-

щих исследований выявили противоречивые результаты [23, 24]. Позитивное окрашивание ядер с антителами к p53 связано с накоплением белка или повышенным в результате мутации периодом полураспада, что было использовано в большинстве исследований как суррогатный маркер мутаций [25]. Однако следует учитывать, что до 20% мутаций гена p53 приводят к образованию неполноценного белка, который не может быть выявлен стандартными ИГХ-методиками. Кроме того, известны мутации в экзоне 5 гена p53, которые не нарушают функцию белка [26]. Доказано проявление гиперэкспрессии белка без изменения его структуры, связанное с эпигенетическими механизмами [27]. Таким образом, следует предположить, что прямой анализ мутаций гена p53 позволит более достоверно оценить прогностическую значимость этого молекулярного фактора для прогнозирования РМП.

Также при РМП выявлены мутации гена *Ras*, биологический эффект которых аналогичен мутации *FGFR* и заключается в конститутивной активации внутриклеточного сигнального каскада MAPK [28]. Суммарная частота мутаций *FGFR* и *Ras* в папиллярных карциномах составляет приблизительно 80% [28]. Указанные генетические нарушения редко обнаруживаются при инвазивном раке, что ставит под сомнение возможность прогрессии pTa в инвазивный рак [17, 18].

Среди других маркеров, достоверно отрицательно влияющих на прогноз поверхностного РМП, выявлены: потеря экспрессии p21WAF1/CIP1 (ингибитор циклинзависимых киназ, эффектор p53) [29], экспрессия VEGF [30], маркера пролиферации Ki-67 [24, 31], экспрессия матриксных металлопротеиназ, участвующих в процессе инвазии опухоли [32] и др.

Несмотря на статистическую значимость, в настоящее время ни один из индивидуальных молекулярных маркеров не может заменить стандартные клинико-морфологические прогностические факторы поверхностного РМП ввиду недостаточной информативности для принятия клинического решения. Тем не менее показано, что прогностическая значимость взаимодополняется при исследовании экспрессии таких регуляторов клеточного цикла, как p53, pRB, p21 и p27 [33]. По-видимому, информативность прогностических маркеров может быть повышена путем комбинированного анализа нескольких молекулярных факторов.

Дальнейшее развитие этой идеи, поддерживаемой представлениями о многофакторном механизме опухолевой прогрессии, реализовалось в постоянно возрастающем количестве исследований, основанных на анализе панелей маркеров при помощи микрочипов. Несколько исследований на экспрессионных микрочипах показали их применимость для определения основных гистопатологических форм РМП [34—36]. Например, E. Blaveri и соавт. [36] успешно классифицировали опухоли на мышечно-инвазивные и неинвазивные. Неко-

Таблица 1. Молекулярно-генетические маркеры переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря (по данным литературы)

Маркер	Молекулярно-генетические нарушения	Морфологическая характеристика	Частота проявления, %	Методы определения	Клиническая значимость
Регуляторы клеточного цикла					
p53	Мутации и/или делеция	Инвазивный РМП	50—70	ИГХ, SSCP, секвенирование	Плохой прогноз
p21	Потеря экспрессии	Инвазивный РМП, глубокая инвазия	35	ИГХ	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
p27	Потеря экспрессии	Инвазивный РМП, глубокая инвазия	60	ИГХ	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
Mdm2	Амплификация	Нет	4	FISH	Тенденция к плохому прогнозу
E2F3	Гиперэкспрессия	Инвазивный РМП	30	ИГХ	Не ясно
CDKN2A	Амплификация	Инвазивный РМП	11	FISH	Не ясно
	Гиперэкспрессия			ИГХ	
	Делеция, метилирование, мутация	Высокая стадия и степень злокачественности	20—60	Количественная ПЦР, секвенирование	Плохой прогноз
pRB	Потеря экспрессии, делеция, мутация	Инвазивный РМП	37	ИГХ, секвенирование	Плохой прогноз (дополняет прогностическую значимость p53)
CCND1	Амплификация. Гиперэкспрессия	Все стадии и степени злокачественности	10—20	FISH, ИГХ, количественная ПЦР	Тенденция к плохому прогнозу
Сигнальные каскады пролиферации					
FGFR3	Активирующие мутации	Поверхностный рак, низкая злокачественность	30—80	Секвенирование	Хороший прогноз
Her-2/neu	Амплификация	Инвазивный РМП	10—20	FISH, ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
EGFR	Гиперэкспрессия	Инвазивный РМП	10—50 30—50	ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз; резистентность к ХТ, ЛТ; мишень для терапии
HRAS/KRAS/NRAS	Активирующие мутации	Нет	10—15	SSCP, секвенирование	Потенциальная мишень для терапии. Маркер резистентности к таргетным препаратам
PTEN	Делеции. Инактивирующие мутации. Потеря экспрессии	Инвазивный РМП	30—35	SSCP, секвенирование, ИГХ, количественная ПЦР	Плохой прогноз. Потенциальная мишень для терапии. Маркер резистентности к таргетным препаратам
TSC1	Мутации, делеции		13 60	SSCP, секвенирование, количественная ПЦР	Плохой прогноз
Регуляторы ангиогенеза					
FGF	Экспрессия	—	—	ОТ-ПЦР, ИФА	Плохой прогноз
VEGF	Экспрессия	—	—	ОТ-ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
PDEGF	Экспрессия	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ОТ-ПЦР	Плохой прогноз; мишень для терапии
Поверхностные молекулы					
E-cadherin	Снижение экспрессии	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ИГХ	Плохой прогноз
CD44	Снижение и изменение спектра экспрессии	—	—	ИГХ, ОТ-ПЦР	Плохой прогноз
MMP	Повышение экспрессии	Высокая стадия и степень злокачественности	—	ИГХ, ИФА	Мишень для терапии

Примечание. ИГХ — иммуногистохимическое исследование; SSCP — исследование полиморфизма одноцепочечной ДНК. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ОТ-ПЦР — ПЦР с обратной транскрипцией; ИФА — иммуноферментный анализ; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; FGFR3 — рецептор фактора роста фибробластов-3; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; FGF — эпидермальный фактор роста; VEGF — сосудисто-эндотелиальный фактор роста; PDEGF — тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток; MMP — молекулярно-массовое распределение.

торые исследования продемонстрировали возможность не только классификации опухолей по группам, но и стратификации прогноза внутри отдельных групп. Была разработана панель для прогноза риска развития рецидива папиллярной преинвазивной карциномы МП [37] и панели для прогноза прогрессии поверхностных опухолей в инвазивные [38, 39]. В одном из исследований [38] позитивная предиктивная значимость в отношении прогрессирования была невелика (0,3), тогда как негативная предиктивная значимость оказалась равной 0,95. В другом исследовании [39] по профилям экспрессии успешно дифференцировали между собой стадии Ta, Tis, T1 и T2 и была показана возможность прогнозирования прогрессии с чувствительностью 85,7% и специфичностью 71,4%. Некоторые авторы [40] считают, что такие панели маркеров могут превосходить стандартную клиническую классификацию по критерию прогнозирования рецидива поверхностного РМП. Однако внедрение результатов этих работ в клиническую практику требует проведения дальнейших исследований, способных доказать их значение для обоснования клинического диагноза и выбора тактики лечения РМП в каждом конкретном случае.

Молекулярный мониторинг рецидивирования РМП после радикального хирургического лечения

Современным стандартом наблюдения после радикального лечения поверхностного РМП является цистоскопия с параллельным цитологическим исследованием мочи, проводящаяся каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес до 5 лет и далее — раз в год. Однако продолжается поиск альтернатив цистоскопии. Наиболее удобный и обоснованный способ выявления рецидивирования РМП после радикального лечения — определение маркеров опухоли в осадке мочи из ДНК клеток эпителия МП и опухолевых клеток, которые ввиду частичной потери адгезивных свойств попадают в мочу в относительно большом количестве [41]. На сегодняшний день существует ряд тестов, способных определить опухолевые маркеры в моче.

Иммунологические тесты позволяют выявлять антиген опухолей мочевого пузыря ВТА (bladder tumor antigen), который является белком, сходным по строению с фактором комплемента Н. Полагают, что этот антиген выделяется опухолевыми клетками как фактор защиты от иммунного надзора организма [42]. Белок ядерного матрикса-22 (NMP-22), который экспрессируется в опухолевых клетках и попадает в мочу при апоптозе, также служит иммунологическим маркером РМП [43]. Комплексный тест ImmunoCyt/uCyt+ при

РМП используется в сочетании с цитологическим исследованием для определения специфичных к мучиноподобному антигену опухолевых клеток и гликозилированному раково-эмбриональному антигену [44].

Иной принцип применяется в тесте UroVysion, который основан на методе FISH с зондами к центромерам 3, 7 и 17-й хромосом и локусу 9p21, что позволяет выявлять хромосомные aberrации, наиболее часто встречающиеся при РМП [45]. Чувствительность и специфичность перечисленных тестов, по данным L. Budman и соавт. [46], приведены в табл. 2. В настоящее время все эти тесты могут быть использованы лишь как дополнение к цистоскопии и цитологическому исследованию мочи, хотя и показано их возможное применение как фактора, позволяющего проводить цистоскопию реже [46]. Тем не менее в стандарты наблюдения за больными РМП после радикального лечения такой подход пока не вошел.

Перспективным способом определения рецидива РМП является применение нескольких маркеров в панели [47]. В частности, при поиске более чувствительных и специфичных методов скрининга был предложен метод ОТ-ПЦР мРНК hTERT для исследования маркера активности теломеразы, чувствительность и специфичность которого оказались равными 95 и 93,5% соответственно [48]. Данный метод также использовали для исследования мРНК ингибитора апоптоза Сурвивина (Survivin) с чувствительностью и специфичностью 68,6 и 100% соответственно [49]. Амплификационные методы скрининга обладают потенциально высокой чувствительностью, приспособлены к анализу большого числа образцов.

Молекулярно-генетический прогноз нехирургических методов лечения РМП

В комплексном лечении больных РМП применяют, кроме оперативного вмешательства, и другие методы: иммунотерапию — ИТ (внутрипузырные инстилляции вакцины BCG при поверхностном раке), ЛТ как самостоятельный метод либо в сочетании

Таблица 2. *Характеристики скрининговых тестов рака мочевого пузыря, основанных на определении маркеров в моче*

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цитологический	12,2—84,6	78—100
BTA Stat	52—78	73—87
BTA Trak	51—100	72,6—92,5
ImmunoCyt / uCyt+	74—89,3	61—85,9
NMP22 Bladder Cancer Test	50—91,3	45,6—87,5
NMP22 BladderChek	49,5—84,8	40—89,8
UroVysion	68,6—100	65—96

с операцией, ХТ. Каждый из этих методов приводит к развитию нежелательных побочных явлений, но при этом не всегда позволяет достигнуть желаемого эффекта. Таким образом, определение эффективности планируемого лечения еще до его начала — одна из самых актуальных задач молекулярных исследований. Молекулярные предиктивные маркеры потенциально могут помочь не только в решении об отказе от того или иного метода лечения, но и при выборе наиболее эффективного метода лечения больных РМП.

Маркеры эффективности внутрипузырных инстилляций вакцины BCG у больных РМП. Относительно немногочисленны исследования молекулярных маркеров, позволяющих предсказать эффективность внутрипузырной ИТ с помощью вакцины BCG. Очевидно, что патогенетически обоснованным подходом является изучение факторов, определяющих параметры иммунного ответа, таких как наличие экспрессии иммуногенных молекул, молекул — медиаторов взаимодействия с клетками иммунной системы на поверхности опухолевых клеток, активность иммуномодулирующих гуморальных факторов в микроокружении опухоли и др.

Показано значение экспрессии антигена HLA I класса, который отвечает за представление антигенов Т-лимфоцитам, для предсказания 5-летней безрецидивной выживаемости больных РМП после внутрипузырного введения вакцины BCG (55,7% против 19,1% у пациентов с HLA-I-позитивными и HLA-I-негативными опухолями соответственно) [50]. Также отмечена высокая экспрессия лигандов NKp30, NKp44 и NKp46 рецептора натуральных киллеров в опухолях, ответивших на ИТ [51].

Кроме того, выявлено важное значение ряда других маркеров: потери экспрессии антигенов групп крови AB0(H), β_2 -микроглобулина [52], цитокератина 18 [53], белка теплового шока HSP90 [54], а также позитивное предиктивное значение концентрации интерлейкина-2 в моче [55], низкого пролиферативного индекса Ki-67 в опухоли [56]. Однако эти исследования были проведены на небольших группах пациентов и не включали контрольную группу больных, не получавших инстилляций BCG, что не позволяет судить об общей прогностической значимости маркеров. Не обнаружена связь и общего иммунного статуса с эффективностью ИТ поверхностного РМП [57]. Таким образом, ни один из перечисленных маркеров не является на сегодняшний день достаточно изученным для оценки эффективности внутрипузырных инстилляций вакцины BCG у больных.

Маркеры эффективности ЛТ больных РМП. ЛТ применяют как самостоятельный метод лечения или в комбинации с операцией у больных с инвазивным РМП. Однако этот метод лечения требует максимально выверенного отбора пациентов. На сегодняшний день существующие клинические факторы

не позволяют достаточно точно предсказать эффект ЛТ. Существует необходимость в изучении других детерминант ответа опухоли на облучение.

Эффект ЛТ определяется повреждением ДНК опухолевых клеток, в результате накопления дефектов клетки становятся нежизнеспособными. Одними из основных механизмов радиорезистентности являются репарация этих повреждений ДНК, а также нарушение механизмов клеточной смерти [58]. В связи с этим перед проведением ЛТ у больных РМП необходимо изучить экспрессию репарационных белков APE1 и XRCC1 [59], а также белков контроля клеточного цикла, вызывающих остановку деления для обеспечения репарации, таких как pRB [60]. Доказано значение как проапоптогических каскадов, например p53 и p21 [61], так и антиапоптогических — bcl-2 [62], а также фактора EGFR [63], определяющего выживание клетки в условиях повреждения. При этом спектр известных маркеров радиочувствительности при РМП в настоящее время достаточно ограничен.

Маркеры эффективности ХТ. Проблема выбора оптимальных комбинаций цитостатиков в паллиативном неoadъювантном и адъювантном лечении особенно широко изучена при более распространенных опухолях, таких как колоректальный рак, рак легкого, молочной железы [64]. Цитостатики, применяемые при этих заболеваниях, сходны с препаратами, используемыми при РМП. Кроме того, взаимоприменимы результаты фармакогенетических исследований для РМП и опухолей других локализаций. Например, при раке легкого и при РМП показана прогностическая значимость гиперэкспрессии ERCC1 для выживаемости после ХТ на основе цисплатина [65, 66].

Исследования индивидуальных маркеров химиочувствительности РМП не характеризуются многообещающими результатами [67]. При этом более перспективными представляются методы, основанные на микрочипах. Так, на основании профиля экспрессии различных клеточных линий РМП D. Navaleshko и соавт. [68] у 80% больных удалось предсказать наиболее эффективную комбинацию цитостатиков.

Перспективные молекулярные мишени для направленной (таргетной) терапии РМП

В патогенезе РМП принимает участие множество аутокринных и паракринных механизмов, реализующихся через каскады мембранных рецепторных систем, таких как Her-2/neu, EGRF, VEGF и VEGFR и др. [69]. Возможность воздействия на эти пути появилась при разработке нового поколения противоопухолевых агентов, так называемых таргетных препаратов. Данный подход используется и для совершенствования ХТ РМП, но в отличие от опухолей других локализаций (рак легкого, молочной железы, толстой кишки и др.) ни один таргетный препарат для РМП до сих пор не вышел за пределы научных исследований.

Семейство рецепторов Her (ErbB) представляет собой группу мембранных белковых молекул, обладающих тирозинкиназной активностью, и состоит из 4 представителей: Her-1 или EGFR, Her-2/neu, Her-3 и Her-4. Клиническое значение на сегодняшний день имеют первые 2 типа рецепторов. Her-2/neu — маркер агрессивного течения РМП [70]. Разработан препарат, специфически подавляющий функцию этого рецептора. В исследовании II фазы показана эффективность 70% комбинации ХТ с трастузумабом (анти-Her-2/neu-моноклональным антителом) при РМП, экспрессирующем Her-2/neu [71]. Роль этого препарата будет окончательно определена в исследованиях III фазы.

Известно, что РМП, как и многие другие виды опухолей, зависит от аутокринной стимуляции через EGFR, поэтому разработка и применение препаратов, направленных на подавление этого механизма, является одним из приоритетных направлений современной онкологии. В частности, достигнуты значительные успехи таргетной терапии при колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого. Предполагается высокая эффективность использования данного подхода и при РМП, так как экспрессия EGFR повышена в опухолях МП относительно неопухолевых тканей, что является отрицательным прогностическим фактором и подтверждает потенциальную значимость данного рецептора как мишени для направленной терапии [70].

Наличие эффективности в монорежиме во 2-й линии терапии у больных РМП показал лапатиниб — низкомолекулярный ингибитор сигнальной трансдукции, направленный на EGFR и Her-2/neu [72]. Несмотря на то что указанный эффект отмечен только у 3% больных, улучшение результатов лечения лапатинибом ожидается в комбинации с ХТ.

VEGF и его рецепторы (VEGFR) принимают участие в механизмах роста и метастазирования РМП и других опухолей путем влияния на ангиоген-

нез. Повышенная экспрессия VEGF служит негативным прогностическим фактором при поверхностном и инвазивном РМП [30]. При РМП в настоящее время проходят клинические испытания такие препараты-антагонисты этого сигнального пути, как бевацизумаб, сунитиниб и сорафениб.

Потенциальными мишенями для направленной терапии могут служить намного большее число молекул, определяющих злокачественные свойства опухоли. В частности, среди перспективных мишеней рассматриваются FGFR3, антиапоптотический белок NFκB, участники внутриклеточного каскада эпидермального фактора роста АКТ, PTEN, mTOR и др. [73].

Заключение

Молекулярная патология представляет собой развивающуюся область современной медицины. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о большом потенциале молекулярных маркеров как инструмента для диагностики, стадирования, прогнозирования клинического течения, выбора оптимальной тактики лечения РМП, поиска новых эффективных лекарственных препаратов. Тем не менее на сегодняшний день молекулярные методы все еще остаются в области экспериментальной разработки.

Очевидны тенденции к комплексному анализу молекулярного профиля опухоли при помощи микрочипов, что стало возможным с развитием современных технологий. При этом не прекращается и поиск более значимых индивидуальных маркеров. Основной задачей молекулярно-генетических исследований опухолей МП является проведение крупных, правильно спланированных клинических исследований, позволяющих выявлять значимые молекулярные маркеры для прогноза заболевания и эффективности избранного метода у каждого пациента с РМП. Развитие таких исследований в будущем позволит молекулярно-генетическим маркерам прочно войти в стандарты онкоурологической практики.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):52—89.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. СПб.: Питер, 2000.
3. Kaufman D. Challenges in the treatment of bladder cancer. Ann Oncol 2006;17(Suppl. 5):106—12.
4. Witjes J., Caris C., Mungan N. et al. Results of a randomized phase III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C alone in patients with superficial bladder cancer. J Urol 1998;160(5):1668—71.
5. Quek M., Stein J., Nichols P. et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion of bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol 2005;174(1):103—6.
6. Knowles M. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis 2006;27(3):361—73.
7. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А. Общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. Значение клинических, гистологических и биологических факторов прогноза для выбора метода лечения. Практ онкол 2003;4(4):204—13.
8. Craig Hall M., Chang S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. J Urol 2007;178:2314—30.
9. Huguet J., Crego M., Sabat? S. et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol 2005;48(1):53—9.
10. Lee J. Bladder. In: Rosai J., ed. Ackerman's surgical pathology. Baltimore: Mosby, 2004. p. 1317—60.
11. Lee R., Droller M. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000;27:1—13.
12. Pasin E., Josephson D., Anirban P. et al. Superficial bladder cancer: An update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol 2008;10(1):31—43.
13. Sanchez-Carbayo M., Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression. Semin Oncol 2007;34(2):75—84.
14. Mitra A., Datar R., Cote R. Molecular staging of bladder cancer. Br J Urol Int 2005;96(1):7—12.
15. Hoglund M., Sall T., Heim S. et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways in transitional cell carcinoma. Cancer Res 2001;61:8241—6.
16. Ooi A., Herz F., Li S. et al. Ha-ras codon 12 mutation in papillary tumors of the urinary bladder: a retrospective study. Int J Oncol 1994;4:85—90.
17. Van Rhijn B., van der Kwast T., Vis A. et al. FGFR3 and p53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. Cancer Res 2004;64:1911—4.
18. Bakkar A., Wallerand H., Radvanyi F. et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the

- bladder. *Cancer Res* 2003;63:8108—12.
19. Hernandez S., Lopez-Knowles E., Lloreta J. et al. FGFR3 and Tsp3 mutations in T1G3 transitional bladder carcinomas: Independent distribution and lack of association with prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:5444—50.
 20. Ornitz D., Marie P. FGF signalling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 2002;16:1446—65.
 21. Mitra A., Birkhahn M., Cote R. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer. *World J Urol* 2007;25(6):563-71.
 22. Esrig D., Elmajian D., Groshen S. et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994;331: 1259—64.
 23. Eltze E., Wild P., Wülfing C. et al. Expression of the endothelin axis in noninvasive and superficially invasive bladder cancer. Relation to clinicopathologic and molecular prognostic parameters. *Eur Urol* 2008;Oct 11. [Epub ahead of print]
 24. Alonso R.A., Fernandez P.S., Gonzalez-Carrero J. et al. Multivariate analysis of recurrence and progression in stage T1 transitional-cell carcinoma of the bladder. Prognostic value of p53 and Ki67. *Actas Urol Esp* 2003;27(2):132—41.
 25. Esrig D., Spruck C., Nichols P. et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993;143:1389—97.
 26. Tominaga O., Hamelin R., Remvikos Y. et al. p53 from basic research to clinical applications. *Crit Rev Oncog* 1992;3(3):257—82.
 27. Dix B., Robbins P., Carrello S. et al. Comparison of p53 gene mutation and protein overexpression in colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 1994;70(4):585—90.
 28. Jebar A., Hurst C., Tomlinson D. et al. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene* 2005;24:5218—25.
 29. Stein J., Ginsberg D., Grossfeld G. et al. Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1072—9.
 30. Crew J., O'Brien T., Bradburn M. et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 1997;57:5281—5.
 31. Santos L., Amaro T., Pereira S. et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):74-80.
 32. Hara I., Miyake H., Hara S. et al. Significance of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase expression in the recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2001;165:1769—72.
 33. Shariat S., Zlotta A., Ashfaq R. et al. Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. *Mod Pathol* 2007;20(4):445—59.
 34. Sanchez-Carbayo M., Socci N., Lozano J. et al. Gene discovery in bladder cancer progression using cDNA microarrays. *Am J Pathol* 2003;163:505—16.
 35. Modlich O., Prisack H., Pitschke G. et al. Identifying superficial, muscle-invasive, and metastasizing transitional cell carcinoma of the bladder: use of cDNA array analysis of gene expression profiles. *Clin Cancer Res* 2004;10:3410—21.
 36. Blaveri E., Simko J., Korkola J. et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression. *Clin Cancer Res* 2005;11:4044—55.
 37. Dyrskjot L., Thykjaer T., Kruhoffer M. et al. Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays. *Nat Genet* 2003;33:90—6.
 38. Dyrskjot L., Zieger K., Kruhoffer M. et al. A molecular signature in superficial bladder carcinoma predicts clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2005;11:4029—36.
 39. Wild P., Herr A., Wissmann C. et al. Gene expression profiling of progressive papillary non-invasive carcinomas of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2005;11:4415—29.
 40. Dyrskjot L., Zieger K., Real F. et al. Gene expression signatures predict outcome in non muscle-invasive bladder carcinoma. A multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3545—51.
 41. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики. *Практ онкол* 2003;4(4):196—203.
 42. Kinders R., Jones T., Root R. et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin Cancer Res* 1998;4:2511—20.
 43. Berezney R., Coffey D. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;60:1410—7.
 44. Fradet Y., Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: Immunocyt trade mark. *Can J Urol* 1997;4:400—5.
 45. Zellweger T., Benz G., Cathomas G. et al. Multi-target fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer. *Int J Cancer* 2006;119:1660—5.
 46. Budman L., Kassouf W., Steinberg J. Biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *CUAJ* 2008;2(3):212—21.
 47. Friedman K., Fox B. The promising future of proteomics in cancer diagnosis and treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:701—3.
 48. Bowles L., Bialkowska-Hobrzanska H., Bukala B. et al. A prospective evaluation of the diagnostic and potential prognostic utility of urinary human telomerase reverse transcriptase mRNA in patients with bladder cancer. *Can J Urol* 2004;11(6):2438—44.
 49. Weikert S., Christoph F., Schrader M. et al. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis. *Int J Cancer* 2005;116(1):100—4.
 50. Kitamura H., Torigoe T., Honma I. et al. Effect of human leukocyte antigen class I expression of tumor cells on outcome of intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4641—4.
 51. Yutkin V., Pode D., Pikarsky E. et al. The expression level of ligands for natural killer cell receptors predicts response to bacillus Calmette-Guérin therapy: a pilot study. *J Urol* 2007;178(6):2660—4.
 52. Sanders H., McCue P., Graham S.D. Jr. ABO(H) antigens and beta-2 microglobulin in transitional cell carcinoma. Predictors of response to intravesical bacillus Calmette-Guérin. *Cancer* 1991;67(12):3024—8.
 53. Flam T., Chopin D., Leleu C. et al. Immunohistochemical markers defined by monoclonal antibodies and response to bacillus Calmette-Guérin endovesical immunotherapy for superficial bladder tumors. *Eur Urol* 1990;17(4):338—42.
 54. Lebret T., Watson R., Molini V. et al. HSP90 expression: a new predictive factor for BCG response in stage Ta—T1 grade 3 bladder tumours. *Eur Urol* 2007;51(1):161—6.
 55. Sanchez-Carbayo M., Urrutia M., Romani R. et al. Serial urinary IL-2, IL-6, IL-8, TNFalpha, UBC, CYFRA 21-1 and NMP22 during follow-up of patients with bladder cancer receiving intravesical BCG. *Anticancer Res* 2001;21(4B):3041—7.
 56. Lebret T., Becette V., Hervé J. et al. Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to Bacillus Calmette-Guérin therapy in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer. *Eur Urol* 2000;37(6):654—9.
 57. Saint F., Salomon L., Quintela R. et al. Do prognostic parameters of remission versus relapse after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol* 2003;43(4):351—60.
 58. McBride W., Dougherty G. Molecular mechanisms of radiotherapy. In Alison M.R., ed. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group, 2002. p. 1359—69.
 59. Sei S., Hamden P., Johnston C. APE1 and XRCC1 protein expression levels predict cancer-specific survival following radical radiotherapy in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6205—11.
 60. Agerbaek M., Alsner J., Marcussen N. et al. Retinoblastoma protein expression is an independent predictor of both radiation response and survival in muscle-invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2003;89:298—304.
 61. Del Muro X., Condom E., Viguees F. p53 and p21 expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer* 2004;100:1859—67.
 62. Rodel C., Grabenbauer G., Rodel F. et al. Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1213—21.
 63. Colquhoun A., Sundar S., Rajjyabun P. et al. Epidermal growth factor receptor status predicts local response to radical radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(9):702—9.
 64. Peng Y., Innocenti F., Ratain M. The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(1):35—46.
 65. Olaussen K., Dunant A., Fouret P. et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2007;355:983—91.
 66. Bellmunt J., Paz-Ares L., Cuello M. et al. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18:522—8.
 67. Raghavan D. Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2083—9.
 68. Havaleshko D., Cho H., Conaway M. et al. Lee and Dan Theodorescu Prediction of drug combination chemosensitivity in human bladder cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6(2):578—86.
 69. Al-Sukhun S., Hussain M. Current understanding of the biology of advanced bladder cancer. *Cancer* 2003;97(8 Suppl):2064—75.
 70. Black P., Dinney C. Growth factors and receptors as prognostic markers in urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep* 2008;9(1):55—61.
 71. Hussain M., MacVicar G., Petrylak D. et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218—24.
 72. Wülfing C., Machiels J., Richel D. et al. A single arm, multicenter, open label, phase II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2005;23(16):4594.
 73. Sonpavde G., Ross R., Powles T. et al. Novel agents for muscle-invasive and advanced urothelial cancer. *Br J Urol Intern* 2007;101:937—43.