

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
(ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)»)

Частное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»
(ЧОУВО «СПбМСИ»)

*Кафедра патологической анатомии факультета
дополнительного последипломного образования*

**Мещеряков И. А., Крюков К. А.,
Шелехова К. В., Рогачев М. В.**

Молекулярная классификация уротелиальных карцином мочевого пузыря в патологоанатомической практике

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2020

УДК:616.62-006.6-07(07)

ББК:56.9я7

Мещеряков И. А., Крюков К. А., Шелехова К. В., Рогачев М. В. Молекулярная классификация уротелиальных карцином мочевого пузыря в патологоанатомической практике: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 62 с.

ISBN 978-5-6045022-7-3

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Рыбакова М. Г., заведующая кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Учебное пособие содержит актуальную информацию о молекулярном профилировании карцином мочевого пузыря, дополняющую и расширяющую современные представления о генезе, биологическом поведении данной категории опухолей, а также позволяющую персонально адаптировать протоколы лечения. Дана характеристика основных молекулярных подтипов уротелиального рака, отражены параллели между клинико-морфологическими и молекулярными подходами к систематизации уротелиальных новообразований. В основу учебного пособия положен как анализ литературы, так и собственный опыт выделения молекулярных патологических подтипов рака мочевого пузыря с использованием суррогатных иммуногистохимических маркёров для внедрения в патологоанатомическую и онкологическую практику.

Учебное пособие предназначено для врачей-патологоанатомов, врачей-онкологов и врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 5 от 9 июня 2020 г.

ISBN 978-5-6045022-7-3

© Мещеряков И.А. Коллектив авторов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	4
Введение	5
Глава 1. Современная концепция канцерогенеза рака мочевого пузыря	9
Глава 2. Базовые маркёры, характеризующие молекулярный профиль уротелиального рака	11
2.1. Люминальный кластер	11
2.2. Базальный кластер	19
2.3. Нейрональный кластер	20
2.4. Мезенхимально-подобный кластер	21
Глава 3. Молекулярная таксономия рака мочевого пузыря	22
Глава 4. Молекулярные подтипы мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря	27
4.1. Уротелио-подобный подтип	27
4.1.1. Уротелио-подобный А-подтип	27
4.1.2. Уротелио-подобный В-подтип	28
4.1.3. Уротелио-подобный С-подтип	30
4.2. Геномно-нестабильный подтип	30
4.3. Базальный/плоскоклеточно-подобный подтип	32
4.4. Мезенхимально-подобный подтип	32
4.5. Мелкоклеточный/нейроэндокринно-подобный подтип	34
Глава 5. Молекулярные подтипы мышечно-неинвазивных карцином мочевого пузыря	35
Глава 6. Возможности таргетной терапии в рамках молекулярного профилирования рака мочевого пузыря	37
Контрольные вопросы	43
Тестовые задания	48
Список литературы	61

Сокращения

ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СК	– Cytokeratin (цитокератин)
CCNB1	– Cyclin D1 (циклин B1)
CCND1	– Cyclin D1 (циклин D1)
CDK	– Cyclin-dependent kinase (циклин-зависимая киназа)
CDKN2A	– Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (ингибитор циклин-зависимой киназы 2A)
EMT	– Epithelial-mesenchymal transition (эпителиально-мезенхимальный переход)
FGFR3	– Fibroblast growth factor receptor 3 (рецептор фактора роста фибробластов 3)
HGIN	– High-grade intraepithelial neoplasia (внутриэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности)
LGIN	– Low-grade intraepithelial neoplasia (внутриэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности)
RB	– Retinoblastoma (ретинобластома)
UroA	– Urothelial-like A (уротелио-подобный А-подтип)
UroB	– Urothelial-like B (уротелио-подобный В-подтип)
UroC	– Urothelial-like C (уротелио-подобный С-подтип)

Введение

Достижения мировой науки в области генетики способствовали расширению и углублению знаний о патогенезе многих патологических состояний.

Появилось понимание о существовании некоего единого субстрата проявлений жизнедеятельности, включающего весь диапазон уровней организации – от молекулярного до организменного, и любые функциональные изменения не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих ультраструктурах.

Накопление новых данных формирует потребность в их систематизации и создании молекулярных классификаций онкологических процессов и соотношению их с широко применяемыми морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолей.

Заболеваемость раком мочевого пузыря в мире составляет 10,1 случая на 100000 у мужчин и 2,5 случая – у женщин [1].

Уротелиальные карциномы являются группой опухолей, известной своей выраженной гетерогенностью на различных уровнях. И молекулярно-генетические находки при анализе структуры ДНК и РНК открыли перспективы не только понимания канцерогенеза, но и новой систематизации с целью оптимизации персонифицированного подхода к терапии.

В настоящее время традиционная диагностика карцином мочевого пузыря на основе морфологических критериев (гистологический тип, патоморфологическая стадия, Grade) уже недостаточно точно дает прогностическую и предиктивную информацию.

Выбор лечения в значительной степени зависит от молекулярного профиля опухоли.

Поэтому предприняты попытки дополнить морфологическую классификацию молекулярными подтипами на основе профилирования м-РНК [4].

В течение последнего десятилетия несколько групп ученых ве-

дут масштабные геномные исследования, эти прорывы изменили взгляд на биологию рака мочевого пузыря, открыли новые диагностические и лечебные возможности, в частности определили прогностические и предиктивные критерии и новые мишени для лекарственных препаратов.

В основе классификаций на основе молекулярного профилирования рака мочевого пузыря лежат нарушения дифференцировки клеток в двух направлениях:

1) стратификация уротелиальных клеток на базальные и люминальные (рис. 1а). Гистологически нормальный уротелий – это переходо-клеточный эпителий толщиной в 3-7 рядов клеток, организованных по степени дифференцировки.

При удалении от базальной мембраны дифференцирование повышается, что сопряжено с изменением профиля экспрессии цитокератинов, цепей ламинина. Базальные клетки экспрессируют цитокератины (СК5 и СК17), составные цепи ламинина, бета-интегрины и гиалуроновую кислоту (CD44) (рис. 1б).

Эти клетки делятся, формируя самоподдерживающую популяцию. Затем идёт слой промежуточных клеток с ограниченным пролиферативным потенциалом, которые утрачивают способность экспрессировать ламинины и другие компоненты межклеточного матрикса. Они экспрессируют СК5, СК18.

Зонтичные клетки являются высокодифференцированными клетками, они неспособны к делению, но экспрессируют уроплакины и СК20 (рис. 1в).

Учитывая сохраняющуюся вышеуказанную тенденцию к дифференцировке, среди уротелиальных карцином были выделены базальные/плоскоклеточные и люминальные подтипы.

Первые развиваются в результате нарушения нормального созревания клеток базального слоя со сдвигом в сторону плоскоклеточной дифференцировки, вторые – из клеток поверхностных слоев уротелия [5];

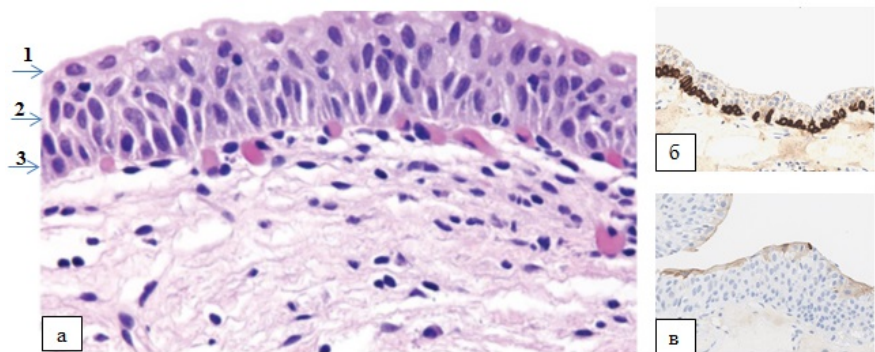


Рис. 1. Нормальный уротелий:
 а – окраска гематоксилин-эозин,
 1 – люминальные клетки,
 2 – промежуточные клетки,
 3 – базальные клетки;
 б – экспрессия СК5/6 в базальном слое уротелия;
 в – экспрессия СК20 в поверхностном слое уротелия (зонтичных клетках).

2) механизмы эпителиально-мезенхимального перехода. В процессе канцерогенеза опухолевые клетки подвергаются различным молекулярным перестройкам, способствующим формированию более «агрессивного» фенотипа.

Одним из проявлений таких генетических нарушений является феномен эпителиально-мезенхимального перехода (EMT).

При этом состоянии опухолевые клетки снижают регуляцию определенных эпителиальных маркёров, например, E-cadherin, цитокератинов, и повышают регуляторное действие мезенхимальных маркёров (vimentin, SMA) (рис. 2).

Такие изменения, как полагают, приводят к трансформации эпителиального фенотипа опухолевых клеток в мезенхимальное направление.

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

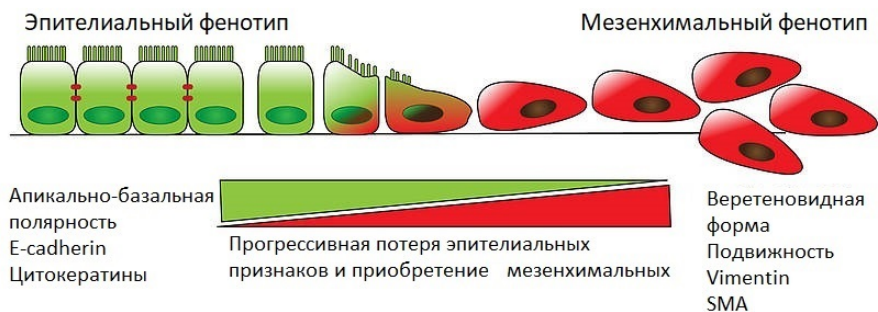


Рис. 2. Схема механизма эпителиально-мезенхимального перехода.

В процессе ЭМТ эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные черты, такие, как подвижность и способность к миграции, что способствует быстрому прогрессированию опухоли.

Этот механизм позволяет объяснить появление гетерологичных мезенхимальных элементов (хрящ, мышцы, кость) в эпителиальных опухолях, в частности уротелиальных карциномах. С данным механизмом связано выделение других, промежуточных, молекулярных подтипов уротелиального рака.

Глава 1.

Современная концепция канцерогенеза рака мочевого пузыря

В настоящее время выделяют 2 основных пути канцерогенеза рака мочевого пузыря (рис. 3).

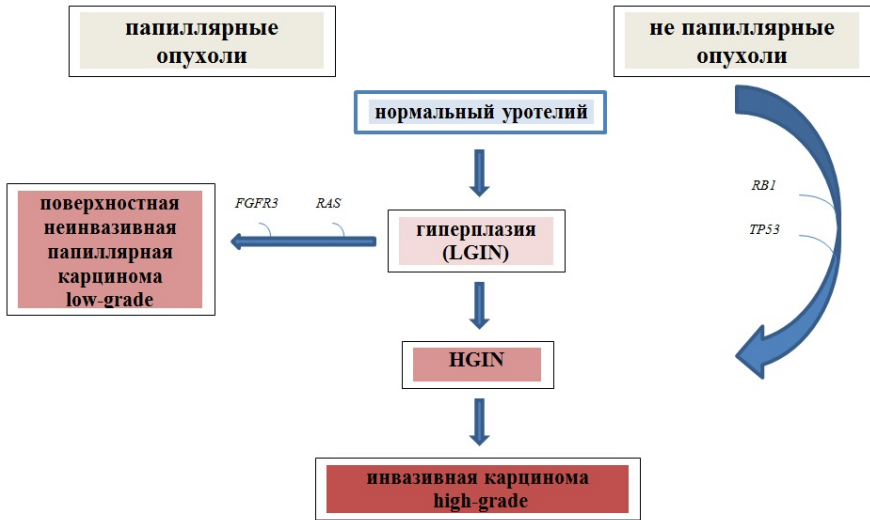


Рис. 3. Схема патогенеза рака мочевого пузыря.

1. Приблизительно 80% рака мочевого пузыря являются поверхностными папиллярными опухолями, которые возникают из диффузных предраковых поражений *in situ*, называемых интраэпителиальной неоплазией низкой степени злокачественности (LGIN).

Папиллярные уротелиальные опухоли характеризуются экзофитным ростом, часто рецидивируют после местного удаления, но обычно не проникают в стенку мочевого пузыря и не метастазируют.

Приблизительно от 10% до 15% поверхностных папиллярных опухолей low-grade в конечном итоге прогрессируют в инвазивные

high-grade карциномы. Интересно, что прогрессии часто предшествует развитие уротелиальной карциномы *in situ* внутри папиллярного поражения или в прилегающей слизистой оболочке.

Развитие поверхностного рака мочевого пузыря предполагает преимущественное повреждение системы протоонкогенов.

Активирующие мутации в генах *FGFR3* и *HRAS* признаны основными молекулярно-генетическими маркерами неинвазивного рака мочевого пузыря.

Мутация *FGFR3* вызывает конститутивную активацию пути *RAS/MAPK*. Этот путь рассматривают как один из основных механизмов, запускающих пролиферацию уротелиальных клеток.

Приблизительно в 10% случаев рака мочевого пузыря обнаруживают мутации в генах семейства *RAS*: *HRAS*, *KRAS* и *NRAS*.

Нарушение функции пути *RAS/MAPK* вследствие мутаций *FGFR3* или генов *RAS* неизменно ассоциировано с высокой пролиферативной активностью опухолей.

Помимо *FGFR3* в уротелиальных карциномах гиперэкспрессируются и другие рецепторные тирозинкиназы, например, рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) и *ERBB2/HER2* [2].

2. Остальные типы опухолей (около 20%) присутствуют в виде инвазивных форм, которые развиваются из плоских повреждений-предшественников *in situ*, называемых интраэпителиальной неоплазией высокой степени злокачественности (HGIN), или уротелиальной карциномой *in situ* high-grade, демонстрирующих потерю экспрессии основных опухолевых супрессоров – белка RB1 и инактивирующую мутацию гена TP53, имеющих высокую склонность к прогрессированию до полноценного инвазивного не папиллярного рака.

Нарушение функции этих основных регуляторов клеточного цикла приводит к развитию нестабильности генома и, как следствие, к накоплению клеткой множества aberrаций [2].

Глава 2. Базовые маркёры, характеризующие молекулярный профиль уротелиального рака

Созданию молекулярных классификаций предшествовал период анализа значительного числа маркёров, ответственных за образование, рост и прогрессию уротелиального рака.

С академической целью, а также с целью понимания функциональной нагрузки их можно сгруппировать следующим образом:

- маркёры пролиферации (CCNB1, Ki67, FOXM1),
- маркёры базальной дифференцировки (KRT5, CDH3, EGFR),
- маркёры, связанные с регуляцией генов (FGFR3, ERBB2),
- маркёры, связанные с регуляцией клеточного цикла (CCND1, CDKN2A(p16), E2F3, RB1),
- маркёры – регуляторы дифференцировки (PPARG, GATA3, TP63),
- маркёры люминальной дифференцировки (KRT20, UPK3).

Ниже дана характеристика основных маркёров, сгруппированных по фенотипическим признакам.

2.1. Люминальный кластер

По аналогии с молекулярными подтипами рака молочной железы в люминальном подтипе карцином мочевого пузыря обнаружены общие генетические aberrации [3].

Как и в нормальных поверхностных клетках уротелия, в люминальных опухолях экспрессируются мембранные белки семейства

уроплакинов (UPK1a, UPK2, UPK3), и цитокератин 20 (СК20), однако часто встречается его aberrantная экспрессия (до 52%).

Ниже рассмотрены основные свойства люминальных маркёров.

Цитокератин 20

Цитокератин 20 – низкомолекулярный кератин, экспрессирующийся в терминально-дифференцированных зонтичных клетках нормального уротелия.

Базальные и парабазальные клетки экспрессируют высокомолекулярный кератин 5 (СК5) и TP63.

Цитокератины 5, 14

Цитокератины 5, 14 обычно составляют пару, образуя так называемые первичные (базовые) цитокератины базальных клеток многослойного плоского и других видов сложного эпителия.

В уротелии же парой цитокератину 5 выступает цитокератин 13.

По мере созревания в клетках плоского эпителия начинают обладать цитокератины 4 и 13.

p63

p63 – ядерный белок, фактор транскрипции, играет решающую роль в росте и развитии многих эпителиальных тканей.

p63 ограничен базальными клетками плоского эпителия и уротелия, а также базальными клетками / миоэпителиальными клетками молочной железы, потовых желез, слюнных желез и простаты.

Действует как специфичный для последовательности ДНК-связывающий активатор транскрипции или репрессор.

PPAR γ /PPARG

Одну из ключевых ролей в дифференцировке нормального уротелия играет гамма-рецептор, активируемый пролифератором перок-

сисом (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ /PPARG), связывающийся с рецептором ретиноевой кислоты (RXRA), образуя комплекс, регулирующий транскрипцию и устанавливающий контроль за пролиферацией клеток через подавление циклин-зависимых киназ.

Его высокая экспрессия является важным маркером люминальных опухолей.

Forkhead box A1 (FOXA1)

Транскрипционный фактор Forkhead box A1 (FOXA1) выполняет важную функцию в ряде стратифицированных эпителиев, обеспечивая «созревание» клеток от базальных к люминальным.

Локализуясь в нуклеоплазме, этот фактор транскрипции участвует в эмбриональном развитии, установлении тканеспецифической экспрессии генов и регуляции экспрессии генов в дифференцированных тканях.

Считается, что он действует как «пионерный» фактор, открывая уплотненный хроматин для других белков посредством взаимодействий с ядерными гистонами нуклеосом, и тем самым заменяя линкерные гистоны на целевых энхансерных и / или промоторных сайтах.

Предположительно играет роль в трансляции эпигенетических сигнатур в программах транскрипции, специфичных для определенного типа клеток.

Участвует в развитии множества систем органов, происходящих из энтодермы, таких, как печень, поджелудочная железа, легкие, простата и мочевого пузыря.

Модулирует транскрипционную активность рецепторов ядерных гормонов.

Участвует в регуляции апоптоза, подавляя экспрессию BCL2.

Участвует в регуляции клеточного цикла за счет активации экспрессии CDKN1B, отдельно или в сочетании с BRCA1.

GATA3

Во-многом схожую функцию выполняет транскрипционный фактор GATA3.

В дифференцировке эпителия молочной железы эти два фактора (FOXA1 и GATA3) вместе с Forkhead box M1 (FOXM1) действуют в тесном взаимодействии, определяя его развитие через эстрогеновые рецепторы.

И этот же комплекс играет аналогичную роль в развитии уротелия и опухолях из него, вероятно, так же действуя через регуляцию половых гормонов.

FGFR3

Ген *FGFR3* – член семейства рецепторов фактора роста фибробластов.

Члены семейства FGFR отличаются друг от друга тканевым распределением и сродством к лигандам.

Полноразмерный репрезентативный белок состоит из внеклеточной области, состоящей из трех иммуноглобулино-подобных доменов, одного гидрофобного трансмембранного сегмента и цитоплазматического тирозинкиназного домена.

Внеклеточная часть белка взаимодействует с факторами роста фибробластов, приводя в движение каскад нисходящих сигналов, в конечном итоге, влияя на митогенез, дифференцировку и апоптоз клеток.

Этот конкретный член семейства связывает кислотный и основной фактор роста фибробластов.

Связывание лиганда приводит к активации нескольких сигнальных каскадов.

Мутации, которые приводят к конститутивной активации киназы или нарушают нормальное созревание, интернализацию и деградацию FGFR3, приводят к aberrантной передаче сигналов.

FGFR3 – рецепторная тирозинкиназа, в норме определяющая развитие хрящевой ткани.

Если в этом гене происходит наследственная мутация в одной из ключевых точек (S249C, R248C, G372C, K652E, Y375C), начинает экспрессироваться постоянно активная форма рецептора и развивается карликовость.

При соматических мутациях в уротелии в тех же точках развиваются папиллярные новообразования.

От 75 до 92% опухолей люминального подтипа имеют активирующую мутацию в гене FGFR3.

p16 (INK4a)

Ингибитор циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A) представляет собой белок-супрессор опухоли, который у человека кодируется геном CDKN2A в хромосоме 9p21.

p16 играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Действует как негативный регулятор пролиферации нормальных клеток, прочно взаимодействуя с CDK4 и CDK6.

Это подавляет их способность взаимодействовать с циклинами D и фосфорилировать белок ретинобластомы (RB).

Способен вызывать остановку клеточного цикла в фазах G1 и G2.

Действует как супрессор опухолей. Связывается с MDM2 и блокирует его ядерно-цитоплазматическое перемещение, изолируя его в ядрышке.

Это подавляет онкогенное действие MDM2, блокируя индуцированную MDM2 деградацию p53 и усиливая p53-зависимую трансактивацию и апоптоз.

Также индуцирует остановку G2 и апоптоз p53 независимым образом, предотвращая активацию комплексов циклин B1 / Циклин-зависимая киназа 2.

Повышенная экспрессия гена p16, которая проявляется по мере старения организма, снижает пролиферацию стволовых клеток.

Около 98% опухолей этого подтипа демонстрируют выраженную экспрессию E-cadherin, тогда как экспрессия P-cadherin ограничена базальным слоем, а экспрессия N-cadherin отсутствует в большинстве случаев.

Это свидетельствует о сохранных межклеточных взаимодействиях между опухолевыми клетками.

CCND1

Циклин D1 (синонимы: PRAD1 – аденоматоз парашитовидной железы 1) представляет собой белок из 295 аминокислот, 36 кДа, который принадлежит к высококонсервативному семейству циклинов, члены которого характеризуются резкой периодичностью в изобилии белка на протяжении всего клеточного цикла.

Ген расположен в хромосоме 11q13.

Циклины действуют как регуляторы циклин-зависимой киназы (CDK).

Различные циклины демонстрируют различные паттерны экспрессии и деградации, которые способствуют временной координации каждого митотического события.

Циклин D1 образует комплекс и функционирует как регуляторная субъединица CDK4 или CDK6, активность которой необходима для перехода G1/S клеточного цикла.

Было показано, что белок взаимодействует с белком-супрессором опухолей RB, и его экспрессия положительно регулируется RB.

Мутации, амплификация и сверхэкспрессия этого гена, который изменяет развитие клеточного цикла, часто наблюдаются в уротелиальных карциномах и могут способствовать онкогенезу.

Экспрессия зависит от клеточного цикла, максимальна в G1 и минимальна в S-фазе.

В нормальных тканях экспрессия циклина D1 ограничена пролиферативной зоной эпителиальных тканей, эндотелия и некоторых фибробластов.

Часть опухолей, относящаяся к люминальной группе, радикально различается в отношении вовлечения базального слоя уротелия, топологии пролиферации, экспрессии рецепторов и факторов регуляции клеточного цикла. Наблюдается также потеря экспрессии p63, участвующего в стратификации эпителия, и экспрессия HER2/ERBB2.

Кроме того, помимо частой потери CK5-положительных клеток наиболее явным отличием является инактивация RB1 и повышенная экспрессия p16 (CDKN2A).

Эти данные согласуются с частыми геномными изменениями RB1 и почти отсутствием делеций p16.

Гиперэкспрессия p16 играет важную роль в онкогенезе через взаимодействие с комплексом RB1/E2F3 и подавление циклин-зависимых киназ.

Часто повреждается сам комплекс RB1/E2F3 или через мутации гена RB1, или через амплификацию генов семейства E2F.

В результате в таких опухолях отмечалась сниженная экспрессия факторов ранних фаз клеточного цикла (CCND1) при повышенной экспрессии циклинов митотических фаз (CCNB1, CCNE1).

RB1

Продукт гена *RB* – ядерный фосфопротеин, экспрессия которого выявляется во всех типах клеток, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла.

RB существует в активной гипофосфорилированной форме в покоящихся клетках и в неактивной гиперфосфорилированной форме в зоне перехода G1/S митотического цикла.

Важность белка RB связана с его контролем фазы G1, митотического цикла или, точнее, перехода клетки от митоза (M) к репликации ДНК (S). RB – ключевой фактор этого процесса.

Мутации в гене *RB* при опухолевом росте обнаруживаются в области белка, называемой карманом RB, участвующим во взаимодействии с E2F3.

Установлено, что многофункциональный белок RB способен связываться со множеством других факторов транскрипции, которые регулируют дифференцировку клеток.

E2F3

E2F3 – содержащийся преимущественно в нуклеоплазме активатор транскрипции, который связывает ДНК кооперативно с белками факторов транскрипции, регулируемых дифференцировкой, через сайт узнавания E2, обнаруженный в промоторной области ряда генов, продукты которых участвуют в регуляции клеточного цикла или в репликации ДНК.

Комплекс E2F с другими белками функционирует в точке контроля перехода клеточного цикла от фазы G1 к фазе S.

E2F3 специфически связывается с RB1 в зависимости от клеточного цикла.

ERBB2 (HER2)

ERBB2 (HER2) – трансмембранный рецептор тирозинкиназы, является протоонкогеном, то есть его активация вызывает злокачественную трансформацию и увеличивает злокачественный потенциал клеток.

У человека в опухолях HER2 активируется посредством амплификации гена, представляющей собой геномное повреждение, при котором небольшой фрагмент на участке хромосомы 17q12-q21 мультиплицируется до 50-100 раз.

HER2 считается целевым онкогеном, управляющим амплификацией, хотя соседние гены (такие, как топоизомераза II альфа) иногда могут коамплифицироваться вместе с HER2.

Амплификация гена HER2 неизменно приводит к сверхэкспрессии его белкового продукта.

Сверхэкспрессированный белок HER2 нарушает сигнальные сети семейства рецепторов HER, то есть передачу сигналов, опосредованную рецептором EGFR, HER3 и HER4.

HER2 не имеет собственного лиганда и действует путем образования гетеродимеров с EGFR, HER3 и HER4 при связывании их лигандов.

В опухолях с амплификацией гена чрезмерно сверхэкспрессированный HER2 формирует аутоактивные гомодимеры HER2-HER2, что считается основным механизмом онкогенной активации.

2.2. Базальный кластер

В основе патогенеза таких опухолей мочевого пузыря лежат как эпигенетические, так и генетические aberrации, приводящие к нарушению нормального развития уротелия и сдвигу в сторону плоскоклеточной дифференцировки.

Важную роль в процессах кератинизации играет рецептор эпидермального роста (EGFR) и внутриклеточный транскрипционный активатор STAT3.

Их повышенная активность была отмечена для опухолей данного подтипа, и, вероятно, координировалась через транскрипционный фактор Nr63a, который является одним из ключевых регуляторов межклеточной адгезии и выживания базальных клеток стратифицированных эпителиальных тканей.

Он также играет важную роль в эпителиально-мезенхимальных взаимодействиях через микроРНК (miR-200, miR-205), контролирующими экспрессию ZEB1 и ZEB2.

При этом EGFR также ингибирует PPARg, что приводит к замедлению нормальной дифференцировки уротелия.

Из-за активности вышеописанных факторов опухолевые клетки начинают экспрессировать цитокератины, характерные для недифференцированных базальных клеток или клеток с плоскоклеточной дифференцировкой: CK5, CK14.

Также отмечается повышенная экспрессия рецептора гиалуроновой кислоты CD44, некоторые изоформы которого могут быть ответственными за приобретение опухолью инвазивных свойств.

В опухолях данного подтипа нарушены также процессы межклеточных взаимодействий, что проявляется сниженной экспрессией E-cadherin и EPCAM при повышенной экспрессии P-cadherin и DCS3.

В опухолях базального подтипа намного чаще отмечаются мутации TP53 и RB1 (60% и 25%, соответственно) при низкой экспрессии маркёров ранних фаз клеточного цикла (CCND1).

В противоположность опухолям люминального кластера резко снижена экспрессия маркёров уротелиальной дифференцировки (FOXA1, GATA3, PPARg), и редко встречаются мутации гена FGFR3.

2.3. Нейрональный кластер

Принято считать, что опухоли мочевого пузыря с молекулярными признаками нейроэндокринной дифференцировки развиваются из стволовых клеток уротелия, а также из нейроэндокринных клеток, расположенных в базальном слое уротелия (энтерохромоаффинные клетки), особенно в области треугольника мочевого пузыря.

Отличительным признаком является выраженная экспрессия маркёров нейроэндокринной дифференцировки: Synaptophysin, CD56, и гена TUBB2B.

Кроме этого, отмечается повышенная экспрессия E2F3, CDKAL1, SOX4 и MBOAT1, которые локализованы в зоне бр22, что также обнаруживается в группе геномно-нестабильных опухолей.

2.4. Мезенхимально-подобный кластер

Данная группа опухолей развивается по механизму эпителиально-мезенхимального перехода, характеризуется появлением гетерологичных участков в опухоли.

Характерна высокая экспрессия в опухолевых клетках таких маркёров, как ZEB2, Vimentin при противоречивых данных об экспрессии цитокератинов.

Vimentin является самым распространенным белком промежуточных филаментов и первым экспрессируется во время дифференцировки клеток.

Все примитивные типы клеток экспрессируют виментин, но в большинстве немезенхимальных клеток он заменяется другими белками промежуточных филаментов во время дифференцировки.

Виментин экспрессируется в большом количестве типов мезенхимальных клеток: фибробластах, эндотелиальных клетках и т. д., а также в ряде других типов клеток, происходящих из мезодермы.

Однако во время регенерации виментин повторно экспрессируется.

Виментин также содержится в эпителии, происходящим из мезодермы, в миоэпителиальных клетках.

В этих типах клеток, как и в мезотелиальных клетках, виментин коэкспрессируется с цитокератином.

Глава 3.

Молекулярная таксономия рака мочевого пузыря

Уротелиальные карциномы, преимущественно мышечно-инвазивные, разделены на молекулярные подтипы на основании экспрессии генов, что нашло отражение в клиническом поведении, гистологии, прогнозе и ответе на терапию.

В мировой научной литературе представлены четыре основные классификации уротелиальных карцином (рис. 4):

TCGA – Атлас генома рака,

Lund – университет Лунда,

UNC – университет Северной Каролины,

MD Anderson – Раковый Центр Андерсона.

Ученые пришли к консенсусу о существовании двух основных молекулярных категорий карцином: базальной и люминальной, в зависимости от преобладающей экспрессии дифференцировочных генов.

Система MD Anderson дополнительно выделяет промежуточный «p53-подобный» подтип, содержащий и базальные, и люминальные признаки.

Группа TCGA выделяет нейрональный подтип.

Группа исследователей из университета Лунда (Швеция) субклассифицировала группу люминальных опухолей на основании различий уровней экспрессии генов, регулирующих клеточный цикл, на 2 подтипа: уротелио-подобный и геномно-нестабильный.

В более поздних работах они подразделили первый из них на UroA, UroAp (прогрессия UroA), UroB (отличающийся более выраженной базально-плоскоклеточной дифференцировкой) и UroC (имеющий некоторое сходство с геномно-нестабильным по экспрессии генов).

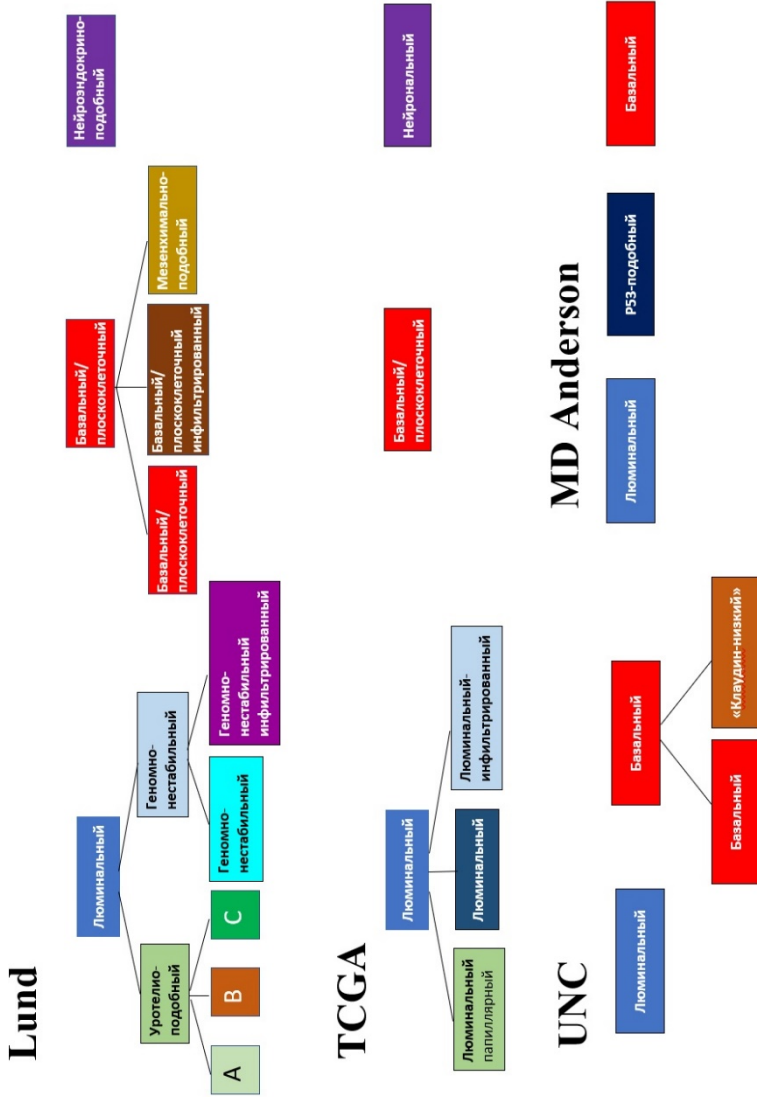


Рис. 4. Схема молекулярной таксономии рака мочевого пузыря: **UNC** – университет Северной Каролины; **MDA** – MD Anderson group; **TCGA** – Атлас генома рака; **Lund** – Lund Research group, университет Лунда (Швеция). (Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference On Molecular Pathology Of Urogenital Cancers. II. Molecular Pathology of Bladder Cancer).

Также группа ученых Лунда отработала методику субклассификации молекулярных подтипов рака мочевого пузыря с помощью иммуногистохимического метода, показав достаточно высокую конкордантность между экспрессией м-РНК и соответствующими иммуногистохимическими антителами для установления основных подтипов [6].

Среди базально-плоскоклеточной когорты опухолей разными группами исследователей также выделены специфические молекулярные подтипы.

Так, ученые университета Северной Каролины выделяют так называемый «клаудин-низкий» подтип на основании низкой экспрессии клаудинов, сравнительно высокой экспрессией иммунных маркеров и амплификации гена EGFR.

Система Лунда выделяет среди базально-плоскоклеточного кластера базально-плоскоклеточно-инфильтрированные опухоли, отличающиеся значительной экспрессией иммунных маркеров.

Также эта система отвела место для мезенхимально-подобного подтипа, характеризующегося высокой экспрессией маркеров эпителиально-мезенхимального перехода.

Урологический Консенсус 2019 года, суммировав данные анализа разных групп исследователей, принял шесть молекулярных подтипов среди мышечно-инвазивных уротелиальных карцином (рис. 5):

- люминальный папиллярный,
- люминальный неспецифицированный,
- люминальный нестабильный,
- «с преобладанием стромы»,
- базальный/плоскоклеточный,
- нейроэндокринно-подобный.

Подтип







Подтип	Люминальный папиллярный	Люминальный неспецифицированный	Люминальный нестабильный	С преобладанием стромы	Базальный/ плоскоклеточный	Нейроэндокриноподобный
						
Дифференцировка	Уротелиальная/люминальная				Базальная	Нейроэндокринная
Онкогенез	FGFR3 + PPARG + CDKN2A-	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Геномная нестабильность Нарушение клеточного цикла		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Нарушение клеточного цикла
Мутации	FGFR3 (40%), KDM6A (38%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%), ERCC2 (22%) TMB +, APOBEC +		TP53 (61%), RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)*
Гистология	Папиллярная морфология	Микропапиллярный вариант			Плоскоклеточная дифференцировка	Нейроэндокринная дифференцировка

Рис. 5. Молекулярные подтипы мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря с указанием основных молекулярных механизмов их развития и генетических мутаций (A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer).

Было отмечено, что данная классификация коррелирует с каждым молекулярным подтипом исходных классификационных систем.

Опухоли люминального кластера, включающие три подтипа (люминальный папиллярный, люминальный неспецифицированный и люминальный нестабильный), сверхэкспрессируют сигнатуры уротелиальной дифференцировки, что согласуется с таксономией уротелио-подобного подтипа Lund.

Напротив, опухоли базального/плоскоклеточного и нейроэндокриноподобного подтипов сверхэкспрессируют базальные и нейроэндокринные маркеры, соответственно.

Помимо дифференцировки уротелия опухоли люминального кластера различаются по другим молекулярным признакам: опухоли люминального папиллярного подтипа ассоциированы с транскрипционной активностью FGFR3, чаще неинвазивные; в люминальном неспецифицированном подтипе преобладает инфильтрация стромы, в основном фибробластами; люминальный нестабильный подтип характеризуется повышенной экспрессией генов клеточного цикла.

Опухоли с преобладанием стромы («stroma-rich») демонстрируют промежуточный уровень уротелиальной дифференцировки и, в основном, сверхэкспрессию гладкомышечных маркёров, маркёров эндотелия и миофибробластов.

На настоящий период, несмотря на очевидную информативность для онкологии, внедрение молекулярных классификаций далеко от реализации в рутинной практике из-за сложности и дороговизны методики оценки экспрессии м-РНК.

Тем не менее, рядом исследователей предприняты попытки адаптации суррогатных иммуногистохимических маркёров для молекулярного профилирования рака мочевого пузыря.

Прототипом явилось определение молекулярных подтипов рака молочной железы с помощью широко известных антител.

На собственном опыте мы применили метод молекулярного профилирования Lund с помощью иммуногистохимии для классификации более чем 100 уротелиальных карцином у пациентов различных возрастных групп и получили достаточно точную воспроизводимость основных молекулярных подтипов рака мочевого пузыря в большинстве случаев.

Глава 4.

Молекулярные подтипы мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря

Рассмотрим молекулярные подтипы мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря.

4.1. Уротелио-подобный подтип

Опухоли характеризуются классической уротелиальной морфологией, чаще папиллярного строения низкой степени злокачественности.

Иммуногистохимически они экспрессируют маркёры уротелиальной дифференцировки.

Клинически опухоли демонстрируют благоприятный прогноз и наилучшую выживаемость с небольшими различиями среди дополнительно выделенных подтипов внутри уротелиального кластера [14].

Последняя редакция молекулярной классификации Лунда подразделяет внутри уротелиального подтипа четыре дополнительных (UroA, UroAp, UroB, UroC) с некоторыми молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими отличиями [13].

4.1.1. Уротелио-подобный А-подтип

Уротелио-подобный А-подтип мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря является прототипом уротелио-подобного подтипа, имеющего высокий уровень люминальных признаков и низкий – базальных.

Иммуногистохимически демонстрируют экспрессию маркёров, характерных для дифференцировки нормального уротелия: CK5/6 в

клетках базального и супрабазального слоев уротелия, CK20 в клетках поверхностных слоев уротелия, высокий уровень FGFR3, CyclinD1, RB1, FOXA1, p63. Опухоли слабо экспрессируют CyclinB1, E2F3, p16 (рис. 6).

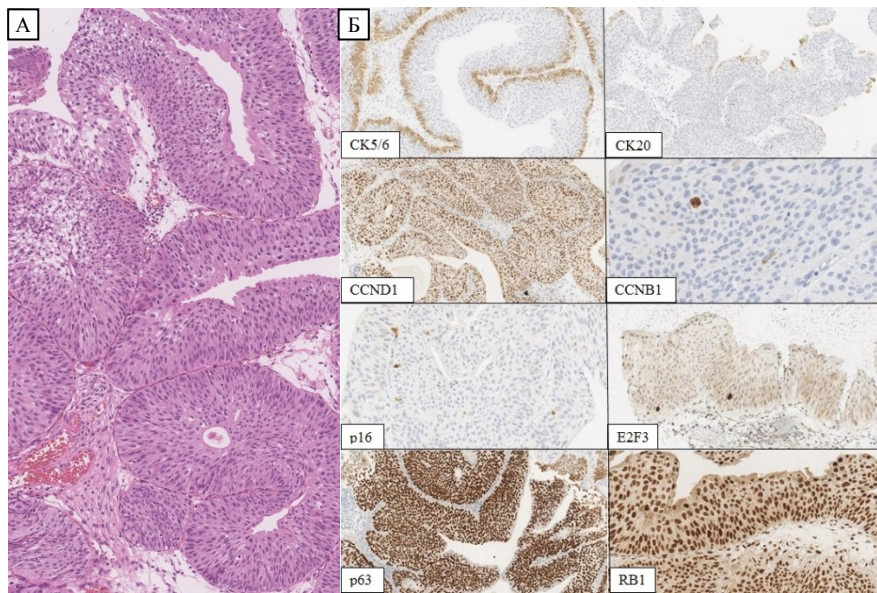


Рис. 6. Папиллярная уротелиальная карцинома low-grade:
 А – папиллярная уротелиальная карцинома low-grade, гематоксилин-эозин, $\times 10$;
 Б – иммунопрофиль уротелио-подобного А-подтипа.

Клинически опухоли уротелио-подобного А-подтипа протекают благоприятно и имеют наилучшую выживаемость (5-летняя выживаемость составляет 60%) [7-10].

4.1.2. Уротелио-подобный В-подтип

Морфологически опухоли (рис. 7А) также показывают типичную уротелиальную дифференцировку, но отличаются более выра-

женной экспрессией базальных маркёров: выявляется экспрессия СК14 в клетках базального и парабазального слоев уротелия.

Также характерна гетерогенная или диффузная экспрессия СК5/6 в клетках базального, парабазального и промежуточного слоев уротелия, диффузная выраженная экспрессия СК20 и FGFR3 (рис. 7Б).

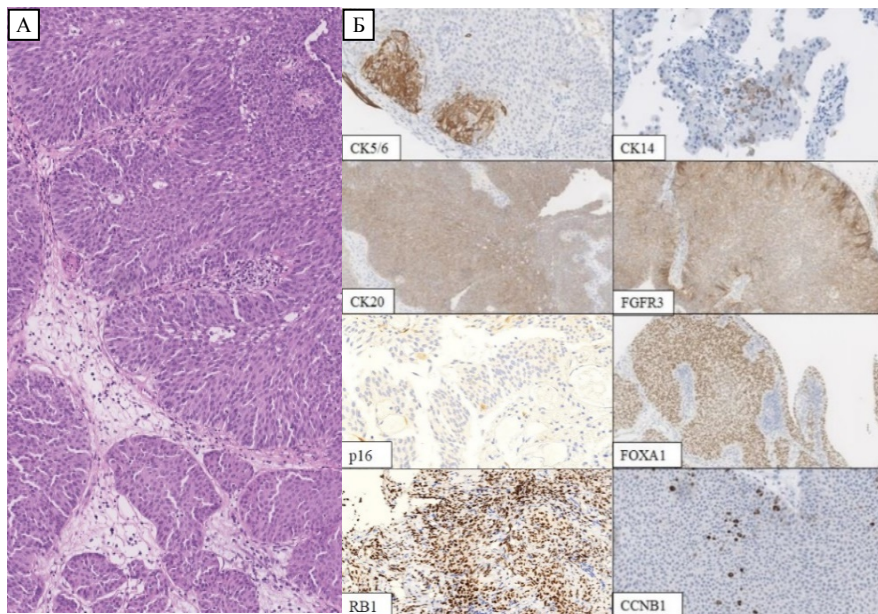


Рис. 7. Папиллярная уротелиальная карцинома high-grade:
А – папиллярная уротелиальная карцинома high-grade, гематоксилин-эозин, $\times 10$;
Б – иммунопрофиль уротелио-подобного В-подтипа.

Опухоли проявляют типичный уротелиальный фенотип (FOXA1+, GATA3+).

Данный подтип отличается менее благоприятным прогнозом в сравнении с уротелио-подобным А-подтипом.

5-летняя выживаемость составляет около 20%.

4.1.3. Уротелио-подобный C-подтип

В недавнем исследовании Gottfrid Sjödaahl было показано, что опухоли UroC-подтипа экспрессируют FGFR3, CCND1 и RB1, а также PPARG, GATA3 и TP63, подобно UroA-подтипу.

Кроме того, соотношение RB1 / p16 классифицирует UroC-подтип в уротелиальную группу.

Авторы полагают, что UroC-подтип представляет собой вариант прогрессии UroA-подтипа, поскольку характерны редкая экспрессия базальных маркёров, высокая пролиферативная активность и степень злокачественности.

Кроме того, UroC-карциномы часто экспрессируют как FGFR3, так и ERBB2.

Авторы называют опухоли подгруппы UroC UroA-карциномами с геномно-нестабильным фенотипом.

При этом отмечают, что выделение этой подгруппы только с помощью иммуногистохимического метода очень проблематично.

4.2. Геномно-нестабильный подтип

У мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря данного подтипа часто отсутствует типичная уротелиальная морфология, гистологически они более гетерогенны (рис. 8 А, Б).

Иммунопрофиль также неоднороден: очень низкий уровень экспрессии CyclinD1, FOXA1, FGFR3, отсутствие экспрессии RB1, с другой стороны – сверхэкспрессия E2F3, p16, CyclinB1.

В дополнение к этому характерна амплификация гена HER2/neu (рис. 8В). Опухоли отличаются высокой частотой прогрессии и агрессивным течением. Имеют неблагоприятный прогноз.

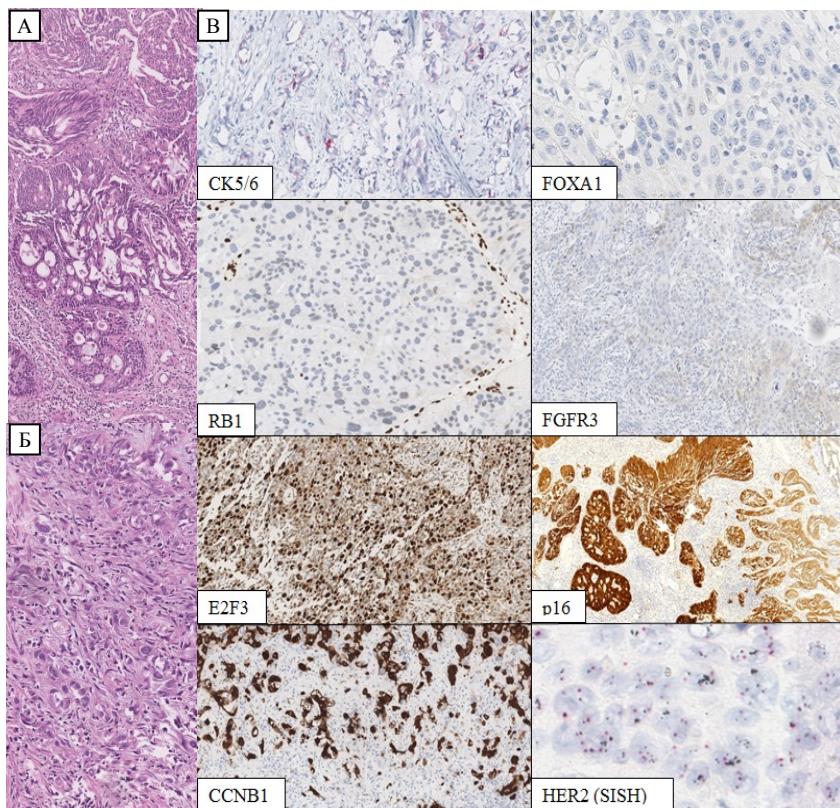


Рис. 8. Уротелиальная карцинома High-grade с участками гетерогенного строения:

А – очаги железистой дифференцировки, гематоксилин-эозин, $\times 10$;

Б – очаги плоскоклеточной дифференцировки, гематоксилин-эозин, $\times 20$;

В – иммунопрофиль геномно-нестабильного подтипа.

4.3. Базальный/плоскоклеточно-подобный подтип

Следующая группа мышечно-инвазивных карцином мочевого пузыря высокой степени злокачественности морфологически имеет

характерную плоскоклеточную дифференцировку (рис. 9А) и демонстрирует выраженный сквамозный фенотип: высокий уровень экспрессии CK5/6 и CK14 при низком уровне маркёров уротелиальной дифференцировки – GATA3, FOXA1 (рис. 9Б). Опухоли характеризуются неблагоприятным течением и имеют плохой прогноз.

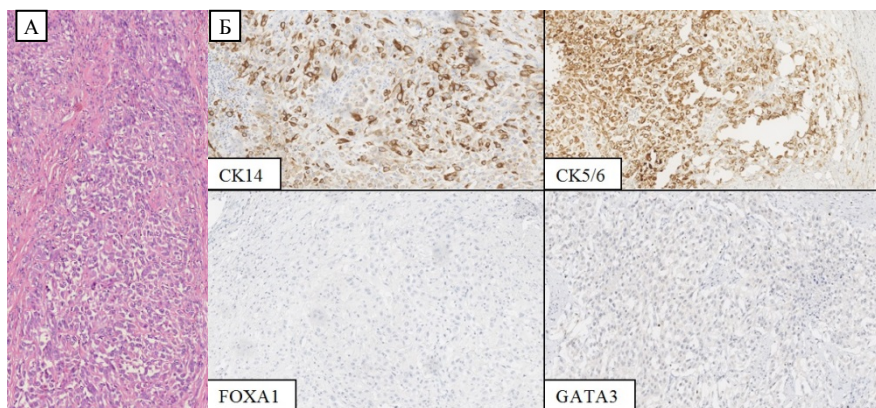


Рис. 9. Уротелиальная карцинома high-grade с выраженной плоскоклеточной дифференцировкой:

А – уротелиальная карцинома high-grade с выраженной плоскоклеточной дифференцировкой, гематоксилин-эозин, $\times 10$;

Б – иммунопрофиль базального/плоскоклеточно-подобного подтипа.

4.4. Мезенхимально-подобный подтип

Редкий подтип высоко злокачественных опухолей, морфологически сочетающий в себе различные гистологические паттерны (рис. 10 А, Б). Иммуногистохимически демонстрирует выраженную экспрессию Vimentin при слабой экспрессии остальных маркёров (рис. 10 В).

Опухоли характеризуются неблагоприятным течением и имеют худший прогноз.

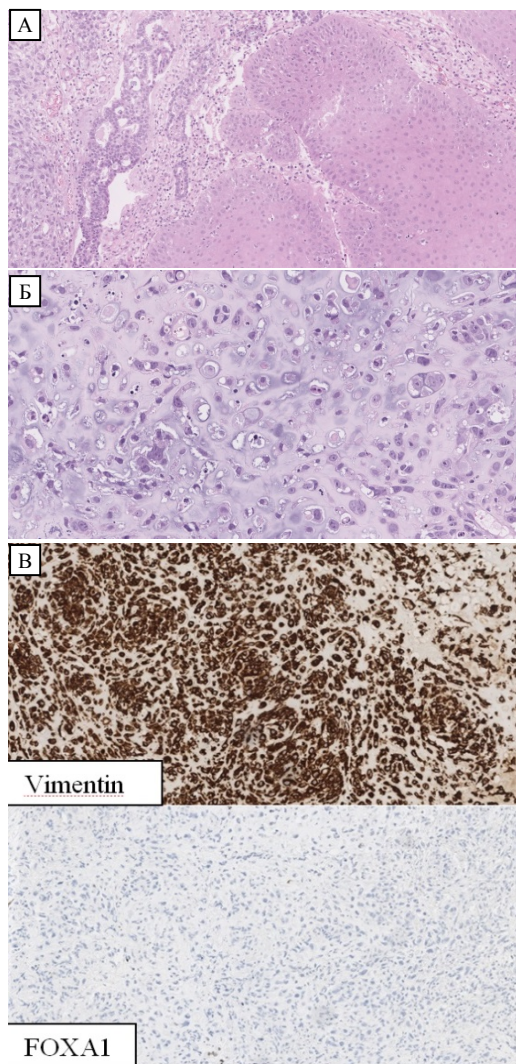


Рис. 10. Карцинома high-grade с участками гетерогенного строения:

А – очаги железистой, плоскоклеточной и веретеноклеточной дифференцировки, гематоксилин-эозин, $\times 10$;

Б – очаги хондройдной дифференцировки, гематоксилин-эозин, $\times 20$;

В – иммунопрофиль мезенхимально-подобного подтипа.

4.5. Мелкоклеточный/нейроэндокринно-подобный подтип

Крайне редкий подтип высокозлокачественной карциномы мочевого пузыря с неблагоприятным течением и худшим прогнозом.

Морфологически имеет признаки нейроэндокринной опухоли при отсутствии уротелиальной дифференцировки.

Иммуногистохимически демонстрирует экспрессию нейроэндокринных маркёров.

Глава 5.

Молекулярные подтипы мышечно-неинвазивных карцином мочевого пузыря

Молекулярное разнообразие мышечно-неинвазивных карцином мочевого пузыря значительно отличается от таковой при мышечно-инвазивных раках.

Мышечно-неинвазивные опухоли морфологически подразделяются на папиллярные и плоские (карцинома *in situ*), но могут существовать и одновременно у одного пациента.

Классическая неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома low-grade имеет высокую частоту мутаций гена FGFR3 [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о прогрессировании этой опухоли до инвазивной карциномы high-grade через мутации TP53.

Напротив, в большинстве плоских образований (карциномы *in situ*) на ранних стадиях развиваются мутации TP53, а мутаций FGFR3 не развивается [9].

Более 95% неинвазивных уротелиальных карцином и карцином *in situ* выражено экспрессируют маркёры уротелиальной дифференцировки, и слабо – базальные маркёры.

По системе Lund подавляющее большинство неинвазивных уротелиальных карцином относятся к уротелио-подобному подтипу, а карциномы *in situ* могут иметь признаки уротелио-подобного и геномно-нестабильного подтипов [16].

Несмотря на то, что подавляющее большинство неинвазивных карцином имеют признаки люминального подтипа, и в этой группе встречается молекулярная диверсификация.

Наиболее клинически значимая из них относится к генам, участвующим в клеточном цикле.

Опухоли с большей активацией генов клеточного цикла имеют высокую частоту рецидивов и прогрессии до мышечно-инвазивных форм.

Неинвазивные папиллярные карциномы также несколько различаются по экспрессии люминальных маркёров, причем некоторые опухоли более «люминальные», чем другие, но это не влияет на их клиническое поведение [16].

Комплексный транскрипционный анализ показал, что мышечно-неинвазивные опухоли можно классифицировать на три геномных подтипа (классы 1-3), которые существенно отличаются по своим клинико-патологическим особенностям.

У опухолей класса 1 и класса 2 была показана сигнатура экспрессии люминальных генов, включающая экспрессию уроплакинов. Опухоли класса 1 в основном были неинвазивными папиллярными с наилучшим прогнозом.

У опухолей класса 1 были самые высокие уровни экспрессии генов раннего клеточного цикла.

Опухоли класса 2 чаще имели стадию pT1 и худший прогноз среди трех классов, они также имели высокий уровень экспрессии SK20, который в значительной степени связан с карциномой *in situ*.

Кроме того, опухоли класса 2 характеризовались эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) и содержат мутации TP53 и ERCC2.

Опухоли класса 3 перекрываются с базальными опухолями группы UNC.

Глава 6.

Возможности таргетной терапии в рамках молекулярного профилирования рака мочевого пузыря

Важной клинической задачей молекулярного профилирования является выбор тактики лечения.

Согласно данным Консорциума The cancer genom Atlas (TCGA) 69 % случаев рака мочевого пузыря содержат потенциально действующие терапевтические мишени, которые ассоциируются с конкретными молекулярными подтипами.

На рисунке 11 представлены текущие данные по использованию молекулярного профилирования для стратификации пациентов с целью последующего применения в клинической практике.

Molecular Subtype	Proposed Therapeutic Sensitivities
Intrinsic Luminal	
"Urothelial-like"	
"Genomically Unstable"	FGFR3 Inhibitors
"Luminal-Papillary"	PPAR γ Inhibitors
"Luminal"	
Non-intrinsic	
"Infiltrated"	
"Tp53-like"	Atezolizumab
"Luminal-Immune"	Nivolumab
"Claudin-low"	TGF- β Inhibitors
Intrinsic Non-Luminal	
"Basal/Squamous"	Nivolumab
"Basal-like"	Neoadjuvant Chemotherapy
"Neuroendocrine-like"	EGFR Inhibitors
"Mesenchymal-like"	SHH/BMP Agonists

Рис. 11. Обобщенные данные по использованию таргетных препаратов при различных молекулярных подтипах рака мочевого пузыря (по Sjödahl Gottfrid. Molecular Profiling In Muscle Invasive Bladder Cancer: More Than The Sum Of Its Parts // J. Pathol. – 2019).

«Золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивных уротелиальных карцином является радикальная цистэктомия с предшествующей химиотерапией препаратами платины.

Действительно, значительная часть пациентов, получавших такое лечение, достигают стойкого регресса опухоли и увеличения выживаемости.

Тем не менее, метаанализ показал, что абсолютное преимущество в 5-летней выживаемости при неoadьювантной химиотерапии составляет всего 5% [16].

Польза этого лечебного метода может снижаться еще ввиду отсроченной радикальной операции и неселективного характера лечения химиопрепаратами всех пациентов с мышечно-инвазивными опухолями, а также рисков осложнений химиотерапии.

Тесты на биомаркёры-предикторы могли бы решить эту проблему.

Недавние исследования показали потенциальную пользу определения молекулярных подтипов рака мочевого пузыря в качестве биомаркёров ответа на неoadьювантную химиотерапию.

Ниже приведена характеристика некоторых предиктивных маркёров, используемых для предсказания клинического эффекта терапии рака мочевого пузыря.

FGFR3

Мутации гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов 3 (FGFR3), присутствует приблизительно в 50-80% случаев поверхностного рака мочевого пузыря и до 20% – мышечно-инвазивного рака.

Ранние клинические испытания ингибиторов FGFR, таких, как BGJ398 и эрдафитиниб, показали положительные результаты у пациентов с метастатическими «постплатиновыми» карциномами мочевого пузыря.

Интересно, что может быть обратная взаимосвязь между иммунотерапевтическим ответом и предполагаемыми характеристиками ответа ингибиторов FGFR3, поскольку ответ на атезолизумаб был низким в люминальном подтипе TCGA (кластер I), включающим большинство альтераций гена FGFR3.

Действительно, предварительный анализ подгруппы исследования эрдафитиниба показал в 70% подтвержденную частоту общего ответа среди пациентов, у которых ранее не применялись ингибиторы иммунных контрольных точек [16].

В случае подтверждения этих взаимоотношений между ответом и подтипом предполагается, что молекулярное субтипирование будет эффективным средством стратификации пациентов для лечения и, по крайней мере, в некоторых случаях уменьшит потребность в дополнительных молекулярных тестах.

ERBB2/HER2

Активирующие мутации в гене ERBB2 обнаружены примерно в 12% мышечно-инвазивных карцином, при этом половина частоты альтераций (6%) обнаруживается в базальном/плоскоклеточно-подобном подтипе.

Однако ответ на терапию анти-HER2 дал отрицательный результат в случаях мышечно-инвазивных карцином.

Клиническое испытание лапатиниба, двойного ингибитора тирозинкиназы для EGFR и ERBB2 не показало увеличения выживаемости у 232 HER2-положительных пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря [12].

Другие терапевтические подходы для пациентов с HER2-положительным раком мочевого пузыря включают вторую фазу испытания DN24-02 – клеточной иммунотерапии антигеном, производным HER2, связанным с фактором, стимулирующим колонии макрофагов, но не наблюдалось никаких существенных различий в общей или отдаленной безрецидивной выживаемости [12].

Эти низкие показатели ответа на ингибиторы HER2 могут быть результатом гетеродимеризации рецептора HER2 с другими членами семейства рецепторов EGFR для передачи сигналов.

В самом деле, рецепторы EGFR и ERBB3 также демонстрируют подтип-специфическую сверхэкспрессию; уровень ERBB3, как и HER2, наиболее высок в люминальных подтипах (особенно в геномно-нестабильном), тогда как EGFR является самым высоким в базальном/плоскоклеточно-подобном подтипе.

RXR- α , PPAR- γ

Ретиноид X-рецептор альфа (RXR- α) и гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- γ), являются центральными для дифференцировки уротелия [11].

Генетические изменения в RXRA и PPARG были зарегистрированы почти у 40% пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [16], что подтверждает их роль в канцерогенезе.

Кроме того, некоторые исследования показали связь между использованием пиоглитазона, агониста PPAR- γ , используемого при лечении диабета, и повышенным риском рака мочевого пузыря [4].

Функционально RXR- α гетеродимеризуется с PPAR, активируя транскрипцию регулируемых PPAR генов, участвующих в метаболизме жирных кислот [4].

Как мутации RXRA, так и амплификации 3p25, охватывающие PPARG, значительно чаще встречаются в люминальных подтипах [11].

Таким образом, исследователи предположили, что антагонизм PPAR- γ / RXR- α может повышать чувствительность рака мочевого пузыря к иммунотерапии.

Если дополнительные исследования подтвердят это предположение, PPAR- γ может стать прогностическим и предиктивным био-

маркёром, особенно при люминальных подтипах мышечно-инвазивных карцином.

Ингибиторы PD1/PD-L1

Опухолевые клетки способны уклоняться от действия иммунной системы, продуцируя различные иммуносупрессивные сигналы, блокирующие активность цитотоксических Т-лимфоцитов.

Ингибиторы иммунных контрольных точек, в настоящее время используемых в клинической практике для мышечно-инвазивных уротелиальных карцином, включают атезолизумаб и ниволумаб, которые нацелены на передачу сигналов лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) на опухолевых клетках к его родственному рецептору запрограммированной смерти-1 (PD1) на активированных Т-клетках [4].

TGF- β

Передача сигналов трансформирующего фактора роста В, по видимому, подавляет развитие опухоли на ранних стадиях, одновременно способствуя прогрессированию более поздних стадий [16].

Особый интерес для лечения рака мочевого пузыря представляют недавние данные, указывающие на то, что передача сигналов TGF- β в строме действует с целью исключить из опухоли Т-клетки, и служит обратимым механизмом устойчивости к целевой иммунотерапии PDL1.

Mariathasan et al. сообщили об эффекторном фенотипе CD8 + Т-клеток, связанном с ответом на атезолизумаб у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

Интересно, что опухоли, не отвечающие на лечение, показали исключение иммунных клеток и вместо этого содержали признаки, указывающие на передачу сигналов TGF- β в фибробластах.

Таким образом, TGF- β может быть важным фактором иммунного ответа.

Важно отметить, что в том же исследовании также сообщалось о значительно разных показателях ответа на атезолизумаб в зависимости от молекулярного подтипа Lund с самыми высокими показателями ответа у геномно-нестабильного и самыми низкими – УгоА подтипов.

Как и в случае с ответом на ингибиторы контрольных точек, потенциальная польза эффектов TGF- β , возможно, более тесно связана с опухолевым микроокружением, чем с молекулярным подтипом.

Контрольные вопросы:

1. Классификация злокачественных опухолей мочевыделительной системы. Наиболее частые нозологические формы.
2. Эпидемиологическая характеристика уротелиальных карцином. Возрастные и гендерные особенности.
3. Факторы образа жизни и труда, влияющие на вероятность развития уротелиальных карцином.
4. Доля уротелиальных карцином мочевого пузыря в структуре эпителиальных новообразований уротелия.
5. Клинико-анатомические формы уротелиальных карцином мочевого пузыря.
6. Современные методы хирургического лечения уротелиальных карцином. Преимущества и ограничения.
7. Строение уротелия в норме. Количество слоев, морфологические характеристики клеток, ориентация ядер.
8. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркёров в различных клетках уротелия.
9. Объединяющие особенности экспрессии иммуногистохимических маркёров в уротелии и эпителии молочной железы.
10. Современная классификация степени злокачественности уротелиальных карцином мочевого пузыря. Сравнительная характеристика с трех- и четырех-балльными классификациями.
11. Гистологические варианты уротелиальных карцином. Клиническое, прогностическое и предиктивное значение.
12. Концепция «опухолевого поля» для уротелиальных карцином. Клиническое значение.
13. Наиболее частые локализации метастазов уротелиальной карциномы мочевого пузыря.
14. Уровень мутационной нагрузки в уротелиальных карциномах. Возможные причины и значение.
15. Основные группы исследователей, предложивших свои мо-

лекулярно-генетические классификации рака мочевого пузыря.

16. Методы, используемые для исследования молекулярно-генетических aberrаций уротелиальных карцином. Достоинства и недостатки.

17. Нозологические формы, входящие в группу мышечно-неинвазивных уротелиальных карцином мочевого пузыря. Место папиллярной уротелиальной неоплазии с низким злокачественным потенциалом.

18. Разделение на мышечно-неинвазивные уротелиальные карциномы с высоким и низким риском рецидива. Показания для БЦЖ-терапии.

19. Соотношение клинко-анатомической классификации и классификации TNM рака мочевого пузыря. Гипотетическая роль подразделения категории T1 на T1a, T1b и T1c. Преимущества и недостатки.

20. Роль проекта TCGA для уротелиальных карцином. Ключевые достижения.

21. Роль APOBEC-ассоциированных мутаций в канцерогенезе уротелиальных карцином.

22. Мутации, встречающиеся в доброкачественных и предраковых поражениях уротелия.

23. Схема различных вариантов онкогенеза уротелиальных карцином мочевого пузыря.

24. Основные молекулярно-генетические aberrации при пути онкогенеза через рецидивирующие папиллярные уротелиальные неоплазии.

25. Основные молекулярно-генетические aberrации при пути онкогенеза через high-grade инвазивные уротелиальные неоплазии.

26. Основные молекулярно-генетические aberrации уротелиальной карциномы *in situ*.

27. Взгляд ISUP на молекулярно-генетические классификации уротелиальных карцином мочевого пузыря.

28. Международные согласительные консенсусы по раку мочевого пузыря. Основные принципы работы.

29. Классификация люминальных подтипов уротелиальных карцином согласно международному консенсусу.

30. Классификация нелюминальных подтипов уротелиальных карцином согласно международному консенсусу.

31. Диагностика уротелиальных карцином в отдаленных метастазах. Основные проблемы и трудности.

32. Роль экспрессии уроплакинов для современной дифференциальной диагностики уротелиальных карцином. Основные проблемы при использовании.

33. Основные молекулярно-генетические подтипы уротелиальных карцином, выделяемые группой исследователей из университета северной Каролины (UNC).

34. Основные подтипы уротелиальных карцином, выделяемы группой исследователей центра MD Anderson.

35. Геномные кластеры и молекулярно-генетические подтипы уротелиальных карцином, выделяемые международной группой TCGA.

36. Основные подтипы уротелиальных карцином, выделяемые в классификации университета Лунда.

37. Молекулярные каскады, наиболее активные в люминальном папиллярном подтипе рака мочевого пузыря. Наиболее частые мутации.

38. Прогностические и предиктивные характеристики люминального папиллярного подтипа рака мочевого пузыря.

39. Варианты люминального папиллярного подтипа рака мочевого пузыря согласно классификации Lund. Их различия и прогностическое значение.

40. Значение маркёров ранних и поздних фаз клеточного цикла (CyclinD1 и CyclinB1) для дифференцировки люминальных подтипов уротелиальных карцином.

41. Роль экспрессии CDKN2A (p16) в люминальных подтипах рака мочевого пузыря. Связь с HPV-инфекцией.
42. Основные функции фактора GATA3 в развитии уротелия. Его применения для определения подтипов уротелиальных карцином.
43. Частота встречаемости амплификации ERBB2 (Her2) при различных подтипах. Современные представления о роли соответствующей таргетной терапии для уротелиальных карцином.
44. Мутации гена *FGFR3*, механизм активации пролиферативной активности. Предиктивное значение.
45. Значение рецептора PPAR γ для дифференцировки уротелия и его экспрессия в различных подтипах уротелиальных карцином.
46. Предиктивное значение рецептора PPAR γ и RXRA.
47. Особенности люминального нестабильного, геномно-нестабильного подтипов рака мочевого пузыря. Прогностическое и предиктивное значение.
48. Роль высокомолекулярных цитокератинов в молекулярно-генетической классификации уротелиальных карцином.
49. Роль мутаций в гене *RBI* в различных подтипах уротелиальных карцином.
50. P53-подобный подтип уротелиальных карцином, основные принципы выделения и место в современных классификационных схемах.
51. Выраженная инфильтрация иммунными клетками как характеристика «stroma-rich» подтипа (с преобладанием стромы). Значение для различных видов лекарственной терапии.
52. Экспрессия маркёров эпителиально-мезенхимального перехода в опухолях базального/плоскоклеточно-подобного подтипа.
53. Роль EGFR и STAT3 в развитии базальных/плоскоклеточно-подобных уротелиальных карцином. Возможности таргетной терапии.
54. Возможности применения иммунотерапии при различных

подтипах уротелиальных карцином.

55. Характеристика нейроэндокринно-подобного молекулярно-генетического подтипа рака мочевого пузыря.

56. Особенности мезенхимально-подобного подтипа рака мочевого пузыря, выделяемого группой исследователей Lund.

57. Частота и роль внутриопухолевой гетерогенности для уротелиальных карцином мочевого пузыря.

58. Ассоциация уротелиальных карцином и наследственных синдромов.

59. Основные проблемы при современном подходе к молекулярно-генетической классификации уротелиальных карцином.

60. Обобщенная прогностическая характеристика молекулярно-генетических подтипов уротелиальных карцином.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Наиболее частая локализация уротелиальных карцином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	почечная лоханка	
б	мочеточник	
в	мочевой пузырь	+
г	мочеиспускательный канал	

2. Что из нижеперечисленного НЕ характерно для уротелиальных карцином мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мультифокальный рост	
б	частое рецидивирование	
в	местно-агрессивный рост	
г	массивные некрозы	+
д	внутриопухолевая гетерогенность	

3. Уротелиальная карцинома мочевого пузыря чаще всего встречается у

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	молодых мужчин	
б	молодых женщин	
в	пожилых мужчин	+
г	пожилых женщин	

4. Что является наиболее достоверным фактором риска развития уротелиальной карциномы мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	курение	
б	работа с анилин-содержащими красителями	+
в	шистосомоз	
г	HPV-инфекция	

5. Уротелиальные карциномы составляют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	менее 1% эпителиальных новообразований мочевого пузыря	
б	не встречаются в мочевом пузыре	
в	от 10 до 15% эпителиальных новообразований мочевого пузыря	
г	50% эпителиальных новообразований мочевого пузыря	
д	90% эпителиальных новообразований мочевого пузыря	+
е	100% эпителиальных новообразований мочевого пузыря	

6. Две основные клиничко-анатомические формы рака мочевого пузыря – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карцинома <i>in situ</i> и инвазивный рак	
б	неинвазивная и инвазивная карциномы	
в	мышечно-инвазивная карцинома и метастатическая карцинома	
г	мышечно-неинвазивная карцинома и карцинома <i>in situ</i>	
д	мышечно-неинвазивная и мышечно-инвазивная карциномы	+

7. Каких клеток НЕТ в нормальном уротелии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	зонтичных	
б	шиповатых	+
в	базальных	
г	поверхностных	
д	промежуточных	

8. В какой из нижеперечисленных опухолей отмечается наибольшая мутационная нагрузка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	меланома	+
б	мелкоклеточный рак легкого	
в	уротелиальная карцинома мочевого пузыря	
г	колоректальная аденокарцинома	

9. Наиболее частая молекулярно-генетическая aberrация в уротелиальных карциномах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мутация p53	
б	делеция 9q	+
в	амплификация 6p22	
г	мутация FGFR3	

10. Мышечно-неинвазивные уротелиальные карциномы мочевого пузыря включают в себя следующие категории T по классификации TNM (AJCC 8 ed.)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Ta, T1	+
б	T1a, T1b, T1c, T2	
в	T1, T2	
г	Ta, T1, T2	

11. Частота прогрессирования мышечно-неинвазивных папиллярных уротелиальных карцином low-grade мочевого пузыря в мышечно-инвазивные составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	100%	
б	80-100%	
в	30-40%	
г	10-15%	+

12. Ген FGFR3 входит в группу

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	металлопротеиназ	
б	тирозинкиназных рецепторов	+
в	транскрипционных факторов	
г	антионкогенов	

13. Иммунопрофиль зонтичных клеток уротелия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CK7+, CK5+, GATA3+, CK20-	
б	CK7-, CK5-, CD44-, CK20+	
в	CK7+, CK5-, GATA3-, CK20+	
г	CK7+, CK5-, GATA3+, CK20+	+

14. Иммунопрофиль базальных клеток уротелия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CK7+, CK5+, GATA3+, CK20-	+
б	CK7-, CK5-, CD44-, CK20+	
в	CK7+, CK5-, GATA3-, CK20+	
г	CK7+, CK5-, GATA3+, CK20+	

15. Как в эпителии молочных желез, так и в уротелии экспрессируются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ER, PR, UropII	
б	CK5/6, p63, Mammoglobin	
в	GATA3, CK7, RB1	+
г	Synaptophysin, CD45, AE1/3	

16. Последняя классификация ВОЗ (2016) разделяет уротелиальные карциномы по степени злокачественности на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Low-grade и High-grade	+
б	G1, G2, G3	
в	G1, G2, G3, G4	

17. Для какой из нижеперечисленных опухолей показана внутривезикулярная БЦЖ-терапия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мышечно-неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, low-grade	
б	метастатическая уротелиальная карцинома	
в	плоскоклеточный рак мочевого пузыря	
г	мультифокальная мышечно-неинвазивная уротелиальная карцинома, high-grade	+

18. Для проекта TCGA для уротелиальных карцином верно следующее утверждение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	были исследованы пациенты всех возрастных групп в равном соотношении	
б	производилось исследование как мышечно-неинвазивных, так и мышечно-инвазивных опухолей	
в	анализировались уротелиальные карциномы мочевого пузыря, мочеточников, лоханки почки	
г	был произведен комплексный геномный анализ с изучением патогенетической роли выявленных мутаций	+

19. АРОВЕС-ассоциированные мутации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	встречаются только в уротелиальных карциномах	
б	проявляются в определенных локусах генома	
в	обеспечивают высокую мутационную нагрузку уротелиальных карцином	+
г	имеют таргетные препараты, направленные против них	

20. В уротелиальных папилломах могут встречаться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мутации FGFR3	+
б	делеции 9q	+
в	амплификация 6p22	+

21. Мышечно-неинвазивные уротелиальные карциномы мочевого пузыря low-grade НЕ могут

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	многократно рецидивировать	
б	прогрессировать в мышечно-неинвазивные уротелиальные карциномы high-grade	
в	переходить в уротелиальные карциномы in situ	+
г	переходить в мышечно-инвазивные уротелиальные карциномы high-grade	

22. Для уротелиальных карцином in situ и уротелиальных карцином high-grade характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	благоприятный прогноз	
б	возможность самостоятельной регрессии	
в	мутация FGFR3	
г	амплификация ERBB2 (HER2)	
д	мутация p53	+

23. Уротелиальная карцинома in situ

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не требует лечения	
б	является папиллярным образованием	
в	ассоциирована с хроническим циститом	
г	может переходить в уротелиальные карциномы high-grade	+

24. Согласно международному согласительному консенсусу (Kamoun et al., 2020) среди раков мочевого пузыря выделяют

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	4 молекулярно-генетических подтипа	
б	5 молекулярно-генетических подтипов	
в	6 молекулярно-генетических подтипов	+
г	7 молекулярно-генетических подтипов	

25. Какой иммуногистохимический маркёр обладает большей значимостью при дифференциальной диагностике отдаленных метастазов рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	GATA3	+
б	CK7	
в	Thrombomodulin	
г	Uroplakin II	

26. Группа исследователей университета Северной Каролины (UNC) выделяют следующие подтипы рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	p53-подобный и геномно-нестабильный	
б	плоскоклеточно-подобный и нейрональный	
в	Claudin-high и мезенхимально-подобный	
г	базальный и люминальный	+

27. В классификацию рака мочевого пузыря группы исследователей MD Anderson НЕ входит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	p53-подобный	
б	люминальный	
в	геномно-нестабильный	+
г	базальный	

28. Группа исследователей TCGA разделяет люминальный подтип рака мочевого пузыря на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	люминально-нестабильный и люминально-инфильтрированный	
б	люминально-папиллярный, люминально-инфильтрированный и люминальный	+
в	люминально-папиллярный и люминальный-гипермутированный	

29. Количество молекулярно-генетических подтипов уротелиальной карциномы мочевого пузыря по Lund

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2	
б	3	
в	4	
г	5	+

30. В классификации группы исследователей университета Лунда уробазальный подтип рака мочевого пузыря подразделяется на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уробазальный-папиллярный и уробазальный	
б	уробазальный А, уробазальный В и уробазальный С	+
в	уробазальный-инфильтрированный и уробазальный-агрессивный	

31. Для всех люминальных подтипов рака мочевого пузыря характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	высокий уровень экспрессии CyclinB1	
б	низкий уровень экспрессии высокомолекулярных цитокератинов (CK5/6, CK14)	+
в	отсутствие экспрессии GATA3	
г	отсутствие уротелиальной морфологической картины	

32. Мутация FGFR3 чаще всего встречается в следующем подтипе рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	базальном/плоскоклеточно-подобном подтипе	
б	геномно-нестабильном подтипе	
в	уротелиальном-инфильтрированном подтипе	
г	люминальном-папиллярном подтипе	+

33. Препараты для таргетной терапии опухолей мочевого пузыря с мутацией FGFR3

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не разработаны	
б	те же, что и для EGFR-мутированных	
в	гефитиниб и эрлотиниб	
г	эрдафатиниб и BGJ398	+
д	ниволумаб и пембролизумаб	

34. Люминальный подтип рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	является самым прогностически-благоприятным	
б	является самым прогностически-неблагоприятным	
в	занимает промежуточное положение	
г	обладает внутригрупповой гетерогенностью	+

35. Для уробазального В и базального/плоскоклеточно-подобного типов рака мочевого пузыря характерен следующий профиль экспрессии маркёров клеточного цикла

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CyclinB1 - high, Cyclin D1 - high	
б	CyclinB1 - high, Cyclin D1 - low	+
в	CyclinB1 - low, Cyclin D1 - high	
г	CyclinB1 - low, Cyclin D1 - low	

36. Высокий уровень экспрессии CDKN2A(p16) при раке мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	демонстрирует связь с инфицированием HPV	
б	часто в люминально-папиллярном подтипе	
в	характерный признак геномно-нестабильного подтипа	+
г	является благоприятным прогностическим признаком	

37. Укажите НЕверное утверждение о GATA3

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	экспрессируется и в уротелии и эпителии молочной железы	
б	является ядерным маркером	
в	является транскрипционным фактором	
г	не играет определяющей роли в молекулярно-генетических классификациях	+
д	входит в молекулярно-генетический каскад с FOXA1 и FOXM1	

38. Амплификация ERBB2 (HER2) при раке мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	должна быть оценена во всех уротелиальных карциномах	
б	часто встречается при геномно-нестабильном подтипе	+
в	является фактором благоприятного прогноза	
г	всегда сопровождается мутацией FGFR3	

39. Маркеры FGFR3 и HER2

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	являются тирозин-киназными рецепторами	+
б	являются неблагоприятными прогностическими факторами	
в	не имеют таргетной терапии	
г	гиперэкспрессированы в люминальном-папиллярном подтипе	

40. Геномно-нестабильный подтип рака мочевого пузыря характеризуется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сверхагрессивным течением	
б	частыми мутациями RB1	+
в	потерей экспрессии GATA3	
г	экспрессией нейрональных маркеров	

41. Каким профилем экспрессии цитокератинов отличается базальный/плоскоклеточно-подобный подтип рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	AE1/3+, CK5/6+, CK7+, CK14+, CK20+	
б	AE1/3+, CK5/6-, CK7+, CK14-, CK20+	
в	AE1/3+, CK5/6-, CK7+, CK14-, CK20-	
г	AE1/3+, CK5/6+, CK7+, CK14+, CK20-	+

42. Роль высокого уровня инфильтрации опухоли мочевого пузыря иммунными клетками

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	характеризует конкретный молекулярно-генетический подтип	
б	свидетельствует о высокой мутационной нагрузке	
в	является результатом предшествующей БЦЖ-терапии	
г	указывает на потенциально-высокую эффективность иммунотерапии	+

43. Иммуноterapia рака мочевого пузыря наиболее эффективна при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	p-53 подобном/люминальном инфильтрированном подтипе	+
б	геномно-нестабильном подтипе	
в	люминальном-папиллярном-подтипе	
г	базальном/плоскоклеточно-подобном подтипе	

44. Нейрональный молекулярно-генетический подтип рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не имеет специфических молекулярно-генетических aberrаций	
б	встречается только в мочевом пузыре	
в	обладает наименее благоприятным прогнозом	+
г	характеризуется высокой эффективностью цисплатин-содержащей полихимиотерапии	

45. Маркёры эпителиально-мезенхимального перехода рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CK5/6 и p53	
б	p63 и CD44	
в	ZEB1 и ZEB2	+
г	TUBB2b и PPAR γ	

46. Мезенхимально-подобный подтип рака мочевого пузыря

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выделяется только группой исследователей университета Лунда	+
б	является наиболее прогностически неблагоприятным	
в	имеет таргетные препараты	
г	характеризуется конкретными точковыми мутациями	

47. Исследованием молекулярно-генетических подтипов мышечно-неинвазивных уротелиальных карцином занимаются только исследователи

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	университета Северной Каролины (UNC)	
б	центра MD Anderson	
в	университета Лунда	+
г	группы TCGA	

48. Наиболее выраженную внутриопухолевую гетерогенность и наибольшую частоту сочетания с другими подтипами рака мочевого пузыря имеет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	люминальный подтип	
б	базальный/плоскоклеточно-подобный подтип	
в	нейрональный подтип	
г	геномно-нестабильный подтип	+

49. К проблемам молекулярно-генетической классификации уротелиальных карцином мочевого пузыря относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отсутствие единой классификации	+
б	сложность применения в практической деятельности	+
в	внутриопухолевая гетерогенность	+

50. Внедрение молекулярно-генетической классификации уротелиальных карцином мочевого пузыря позволит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	более точно прогнозировать течение заболевания	+
б	использовать более специфичное лечение с большим эффектом	+
в	поможет в изучении развития заболевания	+

Список литературы

1. Андреева Ю. Ю. Франк Г. А. Опухоли мочевого пузыря. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. – М.: РМАПО. – 2011. – 50 с.
2. Немцова М. В. Кушлинский Н. Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря // Альманах клинической медицины. – 2015. – С. 79-88.
3. Blaveri E., Simko J. P et al. Bladder cancer outcome and subtype classification by gene expression // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 4044-4055.
4. Cheng L., Lopez-Beltran A., Bostwick D. G. Bladder pathology. – A. John Wiley & Sons, Inc. – 2012. –768 p.
5. Choi W., Porten S. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 152-165.
6. Kamoun A. et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer // EURURO-8567. – 2019. –14 p.
7. Nomikos M., Pappas A., Kopaka M.-E., Tzoulakis S., Volonakis I. et al. Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder in Young Adults: Presentation, Clinical behavior and Outcome // Adv. Urol. – 2011. – Epub. 480738.
8. Poletajew S. Wałędziak M. et al. Urothelial bladder carcinoma in young patients is characterized by a relatively good prognosis // Ups. J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 117, № 1. – P. 47-51.
9. Sen V., Bozkurt O., Demir O., Esen A. A., Mungan U., Aslan G. et al. Clinical Behavior of Bladder Urothelial Carcinoma in Young Patients: A Single Center Experience // Scientifica. – 2016. – Vol. 2016. – Epub. 6792484.
10. Singh J. P., Priyadarshi V. et al. A clinicoepidemiological study of young age bladder tumors: An eastern Indian scenario // J. Cancer Res.

Ther. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 751-754.

11. Sjö Dahl G., Eriksson P. et al. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification // *J. Pathol.* – 2017. – Vol. 242, № 1. – P. 113-125.

12. Sjö Dahl G., Lauss M. et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 3377-3386.

13. Sjö Dahl G., Lövgren K. et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 183, № 3. – P. 681-691.

14. Stanton M. L., Xiao L. et al. Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: A clinicopathologic study of 59 cases // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 137, № 10. – P. 1337-1341.

15. Telli O., Sarici H., Ozgur B. C., Doluoglu O. G., Sunay M. M. et al. Urothelial cancer of bladder in young versus older adults: clinical and pathological characteristics and outcomes // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 466-470.

16. Warrick I. J., Knowles M. A., Yves A., van der Kwast T., Grignon D. J. et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference On Molecular Pathology Of Urogenital Cancers. II. Molecular Pathology of Bladder Cancer Progress and Challenges // *J. Surg. Pathol.* – 2020. – Vol. 44, № 7. – P. e30-e46.

Для заметок

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, Университетская наб., д. 19
E-mail: artек-1@mail.ru, т. 323-32-01
Подписано в печать 10.11.20
Формат 60х90/16. Печ. л. 4.
Тираж 50 экз.

ISBN 978-5-6045022-7-3

