



# Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря

Немцова М.В. • Кушлинский Н.Е.

**В** структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря составляет 70% среди всех опухолей мочеполовой системы и около 4% всех онкологических заболеваний [1]. Этот тип рака – одно из наиболее тяжелых злокачественных новообразований, приводящее к инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных.

Заболевание возникает спорадически, по неизвестным причинам, в отсутствие генетической составляющей, манифестация происходит в среднем и пожилом возрасте. Мужчины заболевают почти втрое чаще женщин. К факторам риска развития рака мочевого пузыря относят курение и воздействие на организм ароматических аминов и соединений мышьяка [2].

Поверхностный, неинвазивный рак мочевого пузыря – наиболее распространенная клиническая форма заболевания, встречающаяся у 70–80% больных. Опухоли этого типа развиваются на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря, с возможным прорастанием в подслизистый слой, но без мышечной инвазии (pTa и pT1). Опухоли отличаются частым рецидивированием и мультифокальным типом роста, но более благоприятным течением и хорошей выживаемостью пациентов. Общая 5-летняя выживаемость больных поверхностным раком мочевого пузыря составляет более 70%. В целом для этой группы не свойственны прогрессия и мышечная инвазия, тем не менее примерно 15–20% таких опухолей в процессе рецидивирования могут прогрессировать в инвазивную форму.

Инвазивный рак мочевого пузыря, на долю которого приходится 10–20%, характеризуется прорастанием в мышечный слой (pT2, pT3, pT4), агрессивным течением и значительной смертностью. Пациенты с опухолями такого типа погибают

В обзорной статье представлены современные взгляды на канцерогенез уротелиальной карциномы. В свете современных генетических исследований рассмотрены молекулярные пути, определяющие развитие поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Показано, что развитие неинвазивных опухолей мочевого пузыря происходит преимущественно по пути активации онкогенов, тогда как генез инвазивного рака идет по пути инактивации генов-супрессоров опухолевого роста. Обсуждаются основные механизмы развития множественных и рецидивных опухолей мочевого пузыря, моноклональная и олигоклональная модели развития. Одним из наиболее перспективных направлений представляется определение маркеров нового типа, к которым относятся молекулярно-генетические изменения в наследственном аппарате клетки, лежащие в основе ее злокачественной трансформации. Авторы проводят анализ систем молекулярных маркеров, используемых для диагностики, прогноза и мониторинга пациентов с уротелиальной карциномой.

**Ключевые слова:** поверхностный и инвазивный рак мочевого пузыря, мутации, ген, *FGFR3*, *TP53*, моноклональные и олигоклональные опухоли мочевого пузыря.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88

от метастазов через 2 года после установления диагноза. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря составляет менее 6%.

Регуляция процессов роста и дифференцировки клеток в организме человека в норме находится под строгим контролем двух разнонаправленных регуляторных систем – протоонкогенов и генов-супрессоров. Система протоонкогенов необходима для стимуляции клетки к делению в ответ на внешний сигнал, а продукты генов-супрессоров, напротив, возвращают ее в состояние покоя после прекращения внешнего стимулирования. Для нормального функционирования клетки необходимо поддержание строгого динамического равновесия между системами, его нарушение способно привести к инициации процессов злокачественной трансформации клетки.



**Немцова Марина**

**Вячеславовна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория эпигенетики<sup>1</sup>

**Кушлинский Николай**

**Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>2</sup>  
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 324 11 59.  
E-mail: kne3108@gmail.com

Превращение нормальной клетки в злокачественную – многостадийный и последовательный процесс. Он осуществляется при накоплении в геноме клетки достаточного количества поврежденных генов, контролирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, морфогенетические реакции и апоптоз. При этом повреждаются не только отдельные составляющие регуляторных сетей, но и ключевые перекрестные звенья нескольких сигнальных путей. В результате накопления мутаций происходит нарушение нормального синтеза белков, белковый спектр опухоли значительно отличается от белкового спектра нормальной ткани. Злокачественный фенотип опухоли в конечном счете определяется качественным и количественным изменением профиля белковых молекул, вовлеченных в канцерогенез. В настоящее время достаточно хорошо изучены и предложены для коммерческого использования в клинической практике основные белковые продукты генов, влияющих на опухолевый рост. Однако нельзя забывать, что изменения в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) первичны по отношению к изменениям в рибонуклеиновой кислоте (РНК) и белковых спектрах. Генетическая и хромосомная нестабильность – одна из основных характеристик опухолевой клетки. Сегодня в качестве этапов канцерогенеза мочевого пузыря рассматриваются повреждения и поломки, накапливающиеся в ДНК опухолевой клетки. Для всех типов опухолей показаны структурные изменения ДНК – от хромосомных, при которых теряется или прибавляется хромосомный материал целых хромосом или их плеч, до точковых мутаций в генах в виде замены одного нуклеотида на другой. Кроме того, собрано много данных об эпигенетической регуляции генной активности, при которой структура ДНК остается сохранной, но в результате ее химической модификации происходит изменение генной экспрессии и как следствие – РНК и белков.

### Основные этапы молекулярного патогенеза рака мочевого пузыря

Клиническое деление злокачественных новообразований мочевого пузыря на поверхностные и инвазивные основано на оценке клинико-морфологических параметров опухоли и имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики. Очевидно, что клинические и морфологические характеристики опухолевого роста обусловлены различиями в генотипе опухолей. Проведенные исследования позволили накопить достаточно информации, чтобы рассматривать молекулярно-генетические повреждения опухолевых клеток,

выявляемые при раке мочевого пузыря, в качестве последовательных этапов канцерогенеза. В результате многолетних исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов развития двух клинически различных форм этого вида рака, предполагается существование двух независимых молекулярно-генетических путей [3].

Высокая частота мутаций в генах *FGFR3* и *HRAS*, определенная в неинвазивном поверхностном раке мочевого пузыря, служит доказательством его развития с использованием этого патологического пути. Активирующие мутации в этих генах признаны основными молекулярно-генетическими маркерами неинвазивного рака мочевого пузыря [4]. Гиперэкспрессия мутантного белка *FGFR3* воздействует на клеточную трансформацию и усиливает экспрессию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), похожий эффект происходит и при активации *HRAS*. Активация каскадов МАРК сопряжена с усиленной экспрессией транскрипционных факторов, что стимулирует клеточное деление, приводя к злокачественной трансформации. В дополнение к непосредственной активации RAS-сигнального пути мутантный *FGFR3* стимулирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и активаторы сигнальной трансдукции и транскрипции. Активация сигнального пути «рецепторы тирозинкиназ – RAS – МАРК» играет одну из главных ролей в обновлении и пролиферации эпителиальных клеток посредством митогенного сигнала, который передается с клеточной поверхности к ядру. Помимо *FGFR3* в уротелиальных карциномах гиперэкспрессируются и другие рецепторные тирозинкиназы, например, рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*) и *ERBB2* (также известный как *HER2*). Несколько групп исследователей независимо друг от друга изучали экспрессию уротелиальных рецепторов *EGFR*, используя иммуногистохимию, и выявили амплификацию рецепторов на поверхности злокачественных клеток. Понятно, что развитие поверхностного рака мочевого пузыря предполагает преимущественное повреждение системы протоонкогенов и ее последующую активацию для опухолеобразования.

В противоположность поверхностному раку мочевого пузыря при инвазивном чаще выявляется повреждение генов-супрессоров опухолевого роста, *TP53*, *RB1* и *PTEN* [4]. Нарушение функции этих основных регуляторов клеточного цикла приводит к развитию нестабильности генома и, как следствие, к накоплению клеткой множества молекулярно-генетических aberrаций и приобретению антиапоптотического фенотипа.

<sup>1</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



При экспериментальной гиперэкспрессии SV40, ведущей к инактивации p53 и Rb, у модельных животных при небольшом увеличении числа копий SV40 наблюдали развитие карциномы *in situ* (CIS), а при значительном увеличении числа копий развивались инвазивные опухоли мочевого пузыря [5]. Предполагается, что, хотя полная инактивация p53 при малом количестве копий SV40 ведет к развитию CIS, для дальнейшей прогрессии в инвазивный рак мочевого пузыря необходимы другие факторы, среди которых основным считается инактивация функции Rb [6].

Более поздние работы свидетельствуют о важной роли активации пути PTEN/PI3K/AKT/mTOR в развитии мышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря. При ингибировании экспрессии генов p53 и PTEN в уротелии подопытных мышей у них развилась CIS с последующей прогрессией в мышечно-инвазивный и метастатический рак мочевого пузыря. Используя аналогичный подход, удалось показать канцерогенный эффект инактивации генов p53 и PTEN в клетках уротелиальных клеточных линий человека. При сравнительном анализе поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря показано, что снижение экспрессии PTEN и гиперактивация AKT-сигнального пути характерны для группы инвазивных опухолей [7].

Клинические различия инвазивного и неинвазивного рака мочевого пузыря, как и молекулярный патогенез каждой из форм, обусловлены видом повреждения в геноме опухолевых клеток. Пролиферация и дифференцировка клеток контролируются протоонкогенами и генами-супрессорами. Однако можно предположить, что сдвиг равновесия в пользу той или иной системы регуляторов, происходящий в ключевой момент канцерогенеза, способен определить дальнейший путь развития опухоли. При этом развитие неинвазивных опухолей мочевого пузыря происходит преимущественно по пути активации онкогенов, тогда как генез инвазивного рака идет преимущественно по пути инактивации генов-супрессоров [8].

Суммируя вышеизложенное, представим принципиальную схему развития рака мочевого пузыря, принятую в настоящее время большинством ученых. Одним из ключевых моментов, приводящих к развитию рака мочевого пузыря, является делеция короткого или длинного плеча хромосомы 9 (9p/9q). Дальнейший путь развития рака мочевого пузыря определяется наличием мутации в генах FGFR3 или TP53. Мутации FGFR3 характерны для гиперплазии с последующим развитием в папиллярный неинвазивный рак мочевого

пузыря с высокой или умеренной дифференцировкой опухолевых клеток. Повреждение TP53 в результате мутации/делеции ведет от тяжелой степени дисплазии к развитию CIS и инвазивному раку мочевого пузыря. Если в процессе развития опухоли на стадии гиперплазии или дисплазии произойдет повреждение гена TP53 в результате делеции 17p или мутации, то в этом случае опухоль либо трансформируется в CIS, либо приобретает более высокую степень злокачественности и будет развиваться как инвазивная уротелиальная карцинома [9]. Данная схема отражает общие закономерности развития рака мочевого пузыря, но остается неясным, являются ли опухоли pT1 самостоятельной группой или переходной формой от поверхностного к инвазивному раку мочевого пузыря. Неопровержимых доказательств в пользу одной из теорий пока не обнаружено [10].

Предложенная схема разделения молекулярного патогенеза поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря имеет не только научное, но и большое практическое значение. Она позволяет по-новому подойти к клиническим исследованиям рака мочевого пузыря. Наличие молекулярных маркеров, обозначающих различное клиническое поведение опухолей мочевого пузыря, открывает возможности для исследования этих маркеров в материале, полученном после трансуретральной резекции. Определение мутаций в генах FGFR3 и TP53 в операционном материале позволит оптимизировать послеоперационное наблюдение и терапию пациентов с различными типами рака мочевого пузыря.

Несмотря на значительный прогресс последних лет в изучении путей развития рака мочевого пузыря, до сих пор нельзя сказать однозначно, существует ли общий предшественник для его поверхностного и инвазивного типов [5]. Если предшественники этих опухолей разные, то молекулярные события, приводящие к ним, возникают на ранней стадии опухолеобразования и являются ключевыми в процессе злокачественной трансформации клетки. Наличие единого предшественника означает, что критические молекулярные изменения, способные однозначно разделить эти два опухолевых типа, происходят уже после инициации канцерогенеза и не выступают пусковыми механизмами опухолеобразования [11].

### Уротелиальные стволовые клетки и пути прогрессии рака мочевого пузыря

Идея о существовании в организме взрослого человека клеток эмбрионального типа, которые могут давать начало клеткам опухоли, была

выдвинута еще в XIX столетии. Гипотезу возникновения опухолей из специальных клеток высказывал, в частности, Рудольф Вирхов. Но подтверждение она получила после открытия и разработки экспериментальных методов клонирования стволовых клеток нормальной ткани, прежде всего гемопоэтических стволовых. Существование стволовых клеток, обладающих высоким потенциалом деления и дифференцировки, было показано для различных клеточных популяций организма человека. Работы последних 15 лет подтверждают существование для многих типов опухолей субпопуляции стволовых клеток опухоли, способных дать начало всем субклонам опухолевых клеток [12]. Аналогично тканевым стволовым клеткам стволовые клетки опухоли крайне чувствительны к сигналам микроокружения и стромальным взаимодействиям. Особо важную роль играют сигналы интегриновых взаимодействий с межклеточным матриксом, а также сигнальные пути, которые в норме активируются только в процессе эмбрионального развития (Notch, Wnt, Hedgehog, BMPs/TGF $\beta$ ) [12]. Важным свойством стволовых клеток опухоли признана способность к асимметричному делению, в результате которого возникает одна клетка со стволовыми свойствами исходной клетки и одна клетка, утрачивающая способность делиться асимметрично, но обладающая неконтролируемым пролиферативным потенциалом и высокой инвазивностью.

Гистологически нормальная слизистая оболочка мочевого пузыря представляет собой переходо-клеточный эпителий, который имеет толщину от 3 до 7 рядов клеток, организованных по степени дифференцировки. Базальный слой лежит на базальной мембране собственной пластинки слизистой оболочки и покрыт несколькими слоями промежуточных клеток, поверхностный слой состоит из плоских «зонтичных» клеток.

Степень дифференцировки клеток повышается при удалении от базальной мембраны, при этом изменяется профиль экспрессии цитокератинов, клеточных рецепторов и цепей ламинина. В норме базальные клетки экспрессируют цитокератины CK5 и CK17, составные цепи молекулы ламинина,  $\beta$ -интегрины и гиалуроновую кислоту (CD44). Клетки базального слоя делятся, образуя самоподдерживающуюся популяцию. Промежуточные клетки утрачивают способность экспрессировать ламинины и другие компоненты межклеточного матрикса, они экспрессируют цитокератины CK5 и CK18, а их пролиферативный потенциал ограничен. Зонтичные клетки поверхностного слоя уротелия являются высоко дифференцированными

клетками, они неспособны к делению, но экспрессируют уроплакины и CK20 [12].

Недавно двум группам ученых удалось выделить и охарактеризовать стволовые клетки рака мочевого пузыря, которые имеют сходство с базальными клетками уротелия по профилю экспрессии CK5, CK17, CD44 и цепей ламинина. Большинство изолированных клеток демонстрировали экспрессию Gli1, являющегося мишенью сигнального пути Hedgehog, действующего при эмбриональном развитии. Популяция клеток, определенных как опухолевые стволовые клетки рака мочевого пузыря, достаточно гетерогенна [12, 13].

Таким образом, с одной стороны, сегодня считается общепризнанным, что различие между поверхностным и инвазивным раком мочевого пузыря осуществляется при проявлении одного из двух событий: мутаций *FGFR3* или инактивации пути p53/Rb/PTEN. С другой стороны, пока не найдено достоверных свидетельств, определяющих, происходят ли эти события в одной клетке, предположительно базальной, или осуществляются в разных клетках-предшественниках уротелия.

### Происхождение рецидивных и первично-множественных опухолей поверхностного рака мочевого пузыря

Высокая частота рецидивирования – одна из основных проблем, с которой сталкивается врач при лечении пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. Рецидивные опухоли после трансуретральной резекции возникают с частотой до 85%, при этом они могут располагаться как на месте резекции, так и в любом другом месте слизистой оболочки мочевого пузыря.

До недавнего времени распространенным объяснением данного феномена служило предположение о наличии не выявленных на момент операции опухолевых узлов, а также возможности имплантации опухолевых клеток в процессе трансуретральной резекции. Однако некоторые ученые рассматривают развитие рецидивов рака мочевого пузыря как проявление комплексного повреждения его слизистой оболочки. Эта гипотеза основана на сравнении спектра молекулярных нарушений в рецидивных и первичных опухолях рака мочевого пузыря. Рецидивные, а также множественные опухоли, встречающиеся при раке мочевого пузыря, могут иметь как сходные, так и различные клинико-биологические и молекулярно-генетические характеристики. В связи с этим возникает вопрос об источнике происхождения синхронных, метакронных и мультифокальных опухолей мочевого пузыря. В качестве основных



выделим теории моноклонального и олигоклонального происхождения множественных и рецидивных опухолей мочевого пузыря.

Согласно теории моноклонального происхождения, потомки единственной трансформированной клетки в процессе пролиферации способны распространяться в уротелии и давать начало и рецидивным, и множественным опухолям. Следовательно, мультифокальные опухоли и рецидивные опухоли поверхностного рака мочевого пузыря – потомки одной злокачественной клетки, а высокая частота рецидивирования опухоли после трансуретральной резекции обусловлена наличием не выявленных опухолевых клеток.

Теория олигоклонального происхождения объясняет развитие рецидивных и мультифокальных опухолей наличием в слизистой мочевого пузыря так называемых полей канцеризации, существование которых впервые предположил Д.П. Слоттер (D.P. Slaughter, 1953), заметив, что «рак не возникает как изолированный клеточный феномен, а представляет собой анапластическую тенденцию с участием множества клеток сразу». В то время считалось, что распространение опухоли происходило за счет преобразования клеток нормального эпителия, прилегающего к опухоли, а не вследствие их разрушения опухолевым клоном.

Поля канцеризации – феномен, свойственный, скорее всего, только эпителиальным опухолям и обусловленный защитной барьерной функцией эпителиальных клеток. Осуществление защитной функции предполагает воздействие на пласт эпителиальных клеток экологически вредных, в том числе канцерогенных веществ. В результате образуются протяженные районы, содержащие клетки с генетическими изменениями наследственным аппаратом. Способность эпителиальных клеток к самообновлению приводит к аномальной пролиферации, возникновению гиперпластических, а затем и диспластических процессов. Эти процессы в сочетании с генетическими повреждениями приводят к трансформации клеток и появлению злокачественного клона.

В настоящее время существование полей канцеризации подтверждено для различных типов рака: пищевода, желудка, кожи, легких, молочной железы и др. [14]. Исследование полей канцеризации при поверхностном раке мочевого пузыря связано с клиническими характеристиками этого типа опухолей.

Современные модели канцерогенеза мочевого пузыря предполагают, что развитие мультифокальных опухолей – синхронных или метасинхронных – у одного пациента является общей харак-

теристикой опухолей уротелия [15]. Химические канцерогены, которые экскретируются с мочой, становятся причиной появления независимых генетических изменений в различных районах слизистой мочевого пузыря. Это приводит к возникновению нескольких клеточных локусов или полей с разнородными генетическими повреждениями, которые впоследствии служат источником множественных неродственных опухолей.

Для доказательства теорий происхождения множественных и рецидивных опухолей используется тактика сравнения спектра молекулярных изменений во множественных или рецидивных опухолях, полученных от одного пациента. В этом случае молекулярно-генетические дефекты, такие как аллельные потери, мутации, аномальное метилирование промоторных районов генов-супрессоров или профиль генов экспрессии, выступают в качестве опухолевых маркеров, используя которые и проводят сравнительный анализ. В настоящее время нет единого мнения относительно того, имеет ли мультифокальный уротелиальный рак моноклональное или олигоклональное происхождение. Предполагается возможность развития множественных и рецидивных опухолей рака мочевого пузыря как по моноклональному пути посредством интралюминального расселения опухолевых клеток, так и по олигоклональному посредством полей канцеризации.

В поддержку теории поля также выступают обнаружение у пациентов генетической нестабильности в морфологически нормальной слизистой оболочке мочевого пузыря, расположенной на границе с опухолевой тканью, и определение изменений типа дисплазии и CIS на значительном расстоянии от очага опухоли.

Важным с практической точки зрения вопросом представляется установление размеров поля канцеризации, так как это может помочь в определении минимального объема хирургического лечения. Предполагается, что протяженность поля канцеризации может зависеть от типа опухоли. Так, для плоскоклеточной карциномы головы и шеи эффект поля определен в области диаметром 7 см [16]. D.J. Wong и соавт., исследуя статус гена *P16* в метапластическом эпителии при пищеводе Барретта, показали, что клон с повреждением гена распространяется на 17 см от опухолевого очага [17]. В любом случае речь идет об области, внешняя граница которой на несколько сантиметров шире диаметра опухолевого узла. Для рака мочевого пузыря это имеет особое значение, так как в процессе трансуретральной резекции происходит удаление только опухолевого узла, без

прилежащих тканей, а значит, оставшиеся клетки поля канцеризации могут дать начало новому опухолевому узлу, привести к рецидиву – серьезной проблеме, с которой сталкиваются врачи при лечении пациентов, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря.

С наличием полей канцеризации также связывают случаи первично-множественных опухолей поверхностного рака мочевого пузыря, характеризующиеся высокой частотой. Многие генетические исследования опухолевых образцов, полученных в результате цистэктомии, поддерживают концепцию олигоклональности при развитии мультифокальных уротелиальных опухолей, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако моноклональная и олигоклональная теории уротелиальной мультифокальности не исключают друг друга. Высказывались различные гипотезы, позволяющие объединить оба механизма. Согласно одной из них, олигоклональность более распространена на ранних стадиях опухолевого развития. На более поздних стадиях по мере прогрессирования опухоли происходит преимущественный рост одного клона, с более агрессивными ростовыми характеристиками, и возникает явление псевдомоноклональности [18]. Так, ранние поражения могут возникнуть независимо друг от друга, но затем специфический злокачественный клон распространяется в уротелии через внутрипросветный либо интраэпителиальный механизм. Хотя в последнее время превалирует мнение, что множественные опухоли чаще всего являются олигоклональными, в некоторых случаях существуют неоспоримые доказательства моноклональной гипотезы.

Моноклональное происхождение уротелиальных карцином с последующим интраэпителиальным или интралюминальным распространением опухолевых клеток было впервые показано в работах D. Sidransky и соавт. в 1992 г. и подтверждено более поздними исследованиями других авторов. Уже в 2002 г. в исследованиях T. Raiss и соавт. отмечена возможность существования более одного опухолевого клона среди множественных опухолей мочевого пузыря, особенно на ранних стадиях развития уротелиальных карцином [19]. Некоторые исследователи показали в 10% случаев олигоклональное происхождение мультифокальных опухолей мочевого пузыря стадии pTa/G1, однако другие авторы определили для всех исследуемых pTa опухолей со степенью дифференцировки G1 и G2 только моноклональное происхождение [20]. В последующих работах приводятся убедительные свидетельства в пользу олигоклональной теории развития множественного рака мочевого пузыря.

В большинстве исследований, посвященных изучению клональности уротелиальных карцином, использовали материал опухолей собственно мочевого пузыря. При таком близком расположении опухолей нельзя исключить контактного распространения опухолевых клеток. T. Takahashi и соавт. провели крупное исследование синхронных и метахронных опухолей верхних и нижних мочевыводящих путей [21]. Вследствие значительного расстояния между опухолевыми очагами верхних и нижних мочевыводящих путей подобный подход обеспечивал малую вероятность вытеснения одного опухолевого клона другим, так же как и интраэпителиальное распространение опухолей. Каждый пациент имел как минимум одну опухоль верхней локализации (почечные лоханки, мочеточники) и одну опухоль нижней локализации (мочевой пузырь, уретра). В результате в 64% наблюдений показано моноклональное происхождение опухолей, а в 36% подтверждено существование по крайней мере двух различных опухолевых клонов. Интересно, что у пациентов с опухолями олигоклонального происхождения опухоли почечной лоханки или мочеточника развились уже после появления опухоли мочевого пузыря. Данные этого исследования исключают возможность распространения опухолевых клеток с током мочи и подтверждают теорию независимого олигоклонального происхождения множественных опухолей мочевого пузыря.

В работе T.D. Jones и соавт. продемонстрирована возможность сосуществования олигоклональных и моноклональных опухолей у одного пациента, несмотря на то что для подавляющего большинства исследованных опухолей было показано олигоклональное происхождение [15]. Что касается идентичности паттернов молекулярных повреждений метастазов в лимфоузлах и соответствующих первичных опухолей мочевого пузыря, авторы выявили случаи как сходных, так и различных спектров повреждений в первичных опухолях и метастазах [15]. Принимая во внимание, что в исследовании были включены пациенты с монофокальными первичными опухолями рака мочевого пузыря, результаты данной работы поднимают вопрос о существовании различных клонов в составе макроскопически единой опухоли, явлении внутриопухолевой гетерогенности. Сходные результаты получены и другими авторами при изучении неслучайной X-инактивации в различных фрагментах монофокальных опухолей инвазивного рака мочевого пузыря у женщин. Существование внутриопухолевой гетерогенности показано при изучении и других типов опухолей, например, при



колоректальном раке, раке молочной железы, светлоклеточной карциноме почки и др.

Поскольку феномены олигоклонального и моноклонального возникновения опухоли не являются взаимоисключающими, высказывается предположение, что у одного пациента опухоль мочевого пузыря может развиваться как по одному, так и по обоим механизмам [22]. В исследованиях, проведенных на материале инвазивного рака мочевого пузыря с высокой стадией злокачественности, показано преимущественное моноклональное происхождение опухолей, тогда как в исследованиях ранних стадий развития заболевания продемонстрировано преимущественное олигоклональное происхождение опухолей. Как отмечалось выше, это можно объяснить тем, что олигоклональность возникает на ранних этапах опухолеобразования, а по мере прогрессии один из клонов способен вытеснить остальные, демонстрируя псевдомоноклональное происхождение [18].

Решение вопроса о клональном происхождении синхронных и метасинхронных опухолей имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. При моноклональном характере развития рецидивов рака мочевого пузыря оптимизация лечения и снижение частоты рецидивов могут быть достигнуты при совершенствовании хирургических/диагностических внутрипузырных технологий. Использование этих технологий позволит свести к минимуму возможность диссеминации и имплантации отдельных опухолевых клеток, а также повысит эффективность обнаружения малых опухолевых узлов. В случае олигоклонального развития рецидивных опухолей постоперационные профилактические и терапевтические мероприятия должны оказывать воздействие на всю слизистую мочевого пузыря и характеризоваться комплексным лечебным и иммуномодулирующим эффектом. Лечение множественных опухолей должно подбираться с учетом различий в профиле генетических повреждений. Кроме того, сходства и различия молекулярного профиля множественных опухолей могут иметь большое значение при использовании современных молекулярных методов диагностики в выявлении периодической и остаточной болезни.

### **Системы молекулярных маркеров для рака мочевого пузыря**

В связи с высокой частотой рецидивирования и прогрессирования поверхностного рака мочевого пузыря, а также недостаточной прогностической ценностью классических

клинико-морфологических критериев одной из наиболее актуальных задач представляется создание целостной системы молекулярно-биологических маркеров ранней диагностики и определения характера клинического течения заболевания.

Сегодня «золотым стандартом» диагностики и послеоперационного мониторинга больных с поверхностным раком мочевого пузыря признана цистоскопия в сочетании с цитологическим исследованием мочи. Однако оба метода не лишены недостатков, поэтому проводятся попытки выявления и внедрения в клиническую практику новых маркеров. Особенно активно разрабатываются методики неинвазивной ранней диагностики и мониторинга опухолей мочевого пузыря с помощью маркеров, которые можно определять в моче пациента. В мировой практике для диагностики рака мочевого пузыря предлагаются к использованию следующие тесты: определение ВТА (англ. bladder tumor antigen), определение матриксных металлопротеиназ (ММР), исследование специфических антигенов клеточной поверхности раковых клеток с помощью моноклональных антител (ImmunoCyt), выявление анеуплоидии хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) (UroVision test), определение в моче гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы, цитокератинов 8 и 18 (UBC test) и цитокератина 19 (CYFRA), растворимого Fas, определение активности теломеразы и некоторых других молекул.

Широко применяются методы иммуногистохимии для непосредственного определения некоторых маркеров в ткани опухоли, полученной при операции или биопсии. В частности, измеряются уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (PCNA и Ki67), факторов апоптоза bcl-2, bcl-x, CD95, уровень циклина D1, белков-регуляторов клеточного цикла p16 и p53, рецепторов факторов роста EGFR и FGFR, ММР и их ингибиторов.

В последние годы большие надежды возлагаются на протеомные методы исследования. Большое внимание уделяется методикам определения специфических опухолевых изменений в сыворотке крови. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, идеального маркера для диагностики рака мочевого пузыря пока не предложено. Более того, очевидна невозможность существования единственного маркера, способного с высокой специфичностью и чувствительностью как выявить само заболевание, так и определить характер его течения. Вот почему необходима разработка и создание комплексной системы маркеров, использование которой

в клинической практике позволило бы проводить раннюю диагностику, персонифицировать прогноз заболевания и применять дифференцированный лечебный подход.

В качестве высокоинформативных маркеров, объединенных в подобную систему, могут выступать биохимические, иммуногистохимические маркеры, геномные, протеомные и транскриптомные изменения.

Одним из наиболее перспективных направлений считается определение молекулярно-генетических изменений в геноме клетки (мутации, делеции и амплификации генетического материала, аномальное гипо- и гиперметилирование генома, нарушение ploидности клеток и цитогенетические перестройки), поскольку именно они играют ведущую роль в инициации процессов канцерогенеза. Кроме того, структурные изменения в ДНК опухолевой клетки достаточно стабильны, их появление связано только с наличием опухолевых или предопухолевых процессов в организме человека. Эти изменения, определенные в опухолевой ткани, могут быть использованы в качестве маркеров диагностики злокачественного процесса в организме, а также характеристики существующего опухолевого процесса.

Наиболее широкое применение получил тест UroVision. Диагностический эффект связан с определением в осадке мочи клеток со специфическими изменениями количества хромосом, анеуплоидными и полиплоидными. Появление в моче клеток с измененным кариотипом связано с наличием опухолевых клеток в мочевом пузыре. Несмотря на относительно высокую чувствительность метода в целом – до 87%, – он характеризуется низкой чувствительностью при определении низкодифференцированных и инвазивных опухолей по сравнению с высоко дифференцированными опухолями и опухолями ранних стадий.

К другим методам, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA), относятся тесты ВТА, NMP-22 и ImmunoCyt. Чувствительность и специфичность теста ВТА, основанного на детекции в моче антигена опухоли мочевого пузыря методом иммунопреципитации, невысоки – около 60%. Тест NMP-22 получил название от аббревиатуры для ядерного матричного протеина, который в моче здоровых индивидуумов присутствует в незначительных концентрациях, но его содержание в моче больных раком мочевого пузыря возрастает значительно. Количественная ELISA с двумя антителами к двум эпитопам NMP-22 позволяет методу

достичь чувствительности 71% и специфичности 90%. Тест-система ImmunoCyt использует для детекции опухолевых клеток в моче флюоресцентно меченные антитела к муцинам и канцероэмбриональному антигену. Специфичность метода возрастает до 92% для низкодифференцированных опухолевых клеток, однако в случае высокодифференцированных клеток не достигает и 80% [3, 23]. Таким образом, все разработанные и представленные для клинического применения тест-системы не обеспечивают должной чувствительности и специфичности и не могут быть использованы в качестве единственного метода диагностики и прогноза.

Благодаря внедрению технологии микрочипов значительно расширились наши представления о роли экспрессионных и эпигенетических изменений в процессах канцерогенеза рака мочевого пузыря. На сегодняшний день известно о тысячах генов, aberrантно метилированных в опухолях мочевого пузыря [23]. Исследование с помощью этой технологии профилей экспрессии при определенных формах рака мочевого пузыря дает возможность идентифицировать дополнительные маркеры, связанные с изменением клинического течения опухоли, появлением инвазии и метастазирования, а также внести дополнение в классификацию рака мочевого пузыря. Гены, имеющие изменения в экспрессии, характерные для определенного типа опухоли, получили название генетической подписи.

К полногеномным методам исследования, позволяющим провести специфическое для опухоли генетическое, эпигенетическое и экспрессионное профилирование, кроме исследования экспрессионных и метилированных микрочипов можно отнести и полногеномную гибридизацию (CGH). В результате полногеномного исследования копийности хромосомных локусов для различных клинических и гистологических подтипов рака мочевого пузыря удалось выявить хромосомные районы, которые стандартно подвергаются перестройкам с потерей или появлением дополнительного хромосомного материала. Эти стратегии основаны на выявлении различий между опухолевой и нормальной контрольной ДНК или РНК либо между опухолями различных клинических типов.

Предметом полногеномного исследования может выступать аллельный дисбаланс, изменение паттерна экспрессии генов или микроРНК, а также распределение однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов и здоровых индивидов с целью определения аллелей, ассоциированных с повышенным риском развития рака мочевого пузыря.



D. Lindgren и соавт., используя полногеномные методы исследования – CGH, экспрессионные профили и мутационный анализ генов *FGFR3*, *PIK3CA*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *TP53*, *CDKN2A* и *TSC1*, – идентифицировали два молекулярных подтипа уротелиальных карцином [24]. Они различались профилями генной экспрессии, мутационными профилями, а также уровнем геномной нестабильности. Исследователям удалось показать существование различных молекулярных подтипов поверхностных опухолей для стадий pT1 и pTa, а также классифицировать опухоли с высокой и низкой степенью дифференцировки опухолевых

клеток (в качестве классификационного признака выступали молекулярно-генетические изменения в опухолевых клетках) [24].

Конечно, применение полногеномных методов исследования в клинической практике еще недостаточно распространено, но совершенствование технологий позволяет расширять возможности их использования для пациентов. При помощи полногеномных методов исследования выявляются дополнительные клинические маркеры диагностики и прогноза, которые смогут дополнить известные системы и повысить их чувствительность и специфичность. ☺

## Литература

1. Давыдов МИ, Максимович ДИ, Заридзе ДГ. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2015;26(Допол.):1–57.
2. Башкатов СВ, Немцова МВ, Карякин ОБ. Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря. Онкоурология. 2006;3:54–8.
3. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. Hum Pathol. 2011;42(4):455–81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.
4. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. J Clin Oncol. 2006;24(22):3664–71.
5. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. Nat Rev Cancer. 2005;5(9):713–25.
6. Cheng J, Huang H, Pak J, Shapiro E, Sun TT, Cordon-Cardo C, Waldman FM, Wu XR. Allelic loss of p53 gene is associated with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder. Cancer Res. 2003;63(1):179–85.
7. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. Genes Dev. 2009;23(6):675–80. doi: 10.1101/gad.1772909.
8. Бабаян АЮ, Карякин ОБ, Теплов АА, Залетаев ДВ, Немцова МВ. Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря. Молекулярная биология. 2011;45(6):1012–6.
9. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol. 2008;10(1):31–43.
10. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Carcinogenesis. 2006;27(3):361–73.
11. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, Siefker-Radtke A, Dinney C, Czerniak B. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. Urol Oncol. 2010;28(4):429–40. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.04.008.
12. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:377–406. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248.
13. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, Gill H, Presti J Jr, Chang HY, van de Rijn M, Shortliffe L, Weissman IL. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(33):14016–21. doi: 10.1073/pnas.0906549106.
14. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. Cancer Cell Int. 2007;7:2.
15. Jones TD, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Cocco A, Cheng L. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. Clin Cancer Res. 2005;11(18):6512–9.
16. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. Am J Pathol. 2002;161(3):1051–60.
17. Wong DJ, Paulson TG, Prevost LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, Reid BJ. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. Cancer Res. 2001;61(22):8284–9.
18. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. Int J Cancer. 2002;101(1):1–6.
19. Paiss T, Wöhr G, Hautmann RE, Mattfeldt T, Müller M, Haeussler J, Vogel W. Some tumors of the bladder are polyclonal in origin. J Urol. 2002;167(2 Pt 1):718–23.
20. Davidson DD, Cheng L. "Field cancerization" in the urothelium of the bladder. Anal Quant Cytol Histol. 2006;28(6):337–8.
21. Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Kato T, Ogawa O, Habuchi T. Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. J Urol. 2001;165(2):672–7.
22. Бабаян АЮ, Андреева ЮЮ, Залетаев ДВ, Немцова МВ. Клональное происхождение множественных очагов рака мочевого пузыря. Архив патологии. 2012;74(5):44–50.
23. Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre M, Dyrskjøt L, Orntoft TF. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. Clin Cancer Res. 2011;17(17):5582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2659.
24. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, Veerla S, Ryden T, Månsson W, Liedberg F, Höglund M. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. Cancer Res. 2010;70(9):3463–72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.

## References

1. Davydov MI, Maksimovich DI, Zaridze DG. Dynamics of cancer morbidity and mortality in Russia. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2015; 26(Suppl.):1–57 (in Russian).



2. Bashkatov SV, Nemtsova MV, Karyakin OB. Klinicheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh izmeneniy v kletkakh uroteliya pri rake mochevogo puzyrya [Clinical value of chromosomal genetic changes in urothelial cells in urinary bladder cancer]. *Onkourologiya*. 2006;3:54–8 (in Russian).
3. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Hum Pathol*. 2011;42(4):455–81. doi: 10.1016/j.humpath.2010.07.007.
4. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A, Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in non-muscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3664–71.
5. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(9):713–25.
6. Cheng J, Huang H, Pak J, Shapiro E, Sun TT, Cordon-Cardo C, Waldman FM, Wu XR. Allelic loss of p53 gene is associated with genesis and maintenance, but not invasion, of mouse carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Res*. 2003;63(1):179–85.
7. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev*. 2009;23(6):675–80. doi: 10.1101/gad.1772909.
8. Babayan AY, Karyakin OB, Teplov AA, Zaletaev DV, Nemtsova MV. Molekulyarno-geneticheskie izmeneniya, opredelyayushchie patogenez poverkhnostnogo i invazivnogo raka mochevogo puzyrya [Some molecular-genetic markers defining the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer.] *Molecular Biology*. 2011;45(6):929–32. (in Russian).
9. Pascin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol*. 2008;10(1):31–43.
10. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*. 2006;27(3):361–73.
11. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, Siefker-Radtke A, Dinney C, Czerniak B. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol*. 2010;28(4):429–40. doi: 10.1016/j.urolonc.2010.04.008.
12. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:377–406. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248.
13. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, Gill H, Presti J Jr, Chang HY, van de Rijn M, Shortliffe L, Weissman IL. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(33):14016–21. doi: 10.1073/pnas.0906549106.
14. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*. 2007;7:2.
15. Jones TD, Wang M, Eble JN, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Zhang S, Cocco A, Cheng L. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2005;11(18):6512–9.
16. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol*. 2002;161(3):1051–60.
17. Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, Reid BJ. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res*. 2001;61(22):8284–9.
18. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer*. 2002;101(1):1–6.
19. Paiss T, Wöhr G, Hautmann RE, Mattfeldt T, Müller M, Haeussler J, Vogel W. Some tumors of the bladder are polyclonal in origin. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):718–23.
20. Davidson DD, Cheng L. "Field cancerization" in the urothelium of the bladder. *Anal Quant Cytol Histol*. 2006;28(6):337–8.
21. Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Kato T, Ogawa O, Habuchi T. Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. *J Urol*. 2001;165(2):672–7.
22. Babayan AY, Andreeva YuYu, Zaletaev DV, Nemtsova MV. Klonal'noe proiskhozhdenie mnozhestvennykh ochagov raka mochevogo puzyrya [Clonal origin of multiple foci of urinary bladder cancer]. *Arkhiv patologii*. 2012;74(5):44–50 (in Russian).
23. Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre MI, Dyrskjot L, Orntoft TF. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. *Clin Cancer Res*. 2011;17(17):5582–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2659.
24. Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, Sjö Dahl G, Hallden C, Chebil G, Veerla S, Ryden T, Månsson W, Liedberg F, Höglund M. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res*. 2010;70(9):3463–72. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4213.

## The molecular pathogenesis of bladder cancer

Nemtsova M.V. • Kushlinskii N.E.

The review describes the current views on urothelial carcinoma carcinogenesis. Based on the up-to-date genetic studies, molecular pathways determining the development of superficial and invasive bladder cancers are considered. It was demonstrated that the development of noninvasive bladder tumors occurred predominantly through oncogenes activation, while the genesis of invasive cancer is based on inactivation of tumor suppressor genes. Principal mechanisms of multiple and recurrent bladder tumors development are discussed including its monoclonal and oligoclonal models.

One of the most promising nowadays approaches is the determination of new generation markers, such as molecular genetic abnormalities in the hereditary apparatus of the cell underlying its malignant transformation. Molecular markers' panels used for diagnostics, prognosis, and monitoring of urothelial carcinoma patients are analyzed.

**Key words:** superficial and invasive bladder cancer, mutations, gene, *FGFR3*, *TP53*, monoclonal and oligoclonal bladder tumors.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88

**Nemtsova Marina Vyacheslavovna** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory Epigenetics<sup>1</sup>

**Kushlinskii Nikolay Evgen'evich** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory<sup>2</sup>  
 ✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.  
 E-mail: kne3108@gmail.com

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation