

ЗНАЧЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**Е. В. Бойко, Ш. М. Алламова**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава РУз, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, ангиогенез, CD34, плотность микрососудов, рецидив.**Tayanch soʻzlar:** qovuq noinvaziv saratoni, angiogenez, CD34, mikrotomirlar zichligi, retsidiv.**Key words:** non-muscle-invasive bladder cancer, angiogenesis, CD34, microvascular density, recurrence.

Рак мочевого пузыря, который занимает девятое место по распространенности среди злокачественных опухолей во всем мире, связан с высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным GLOBOCAN, в 2022 году было зарегистрировано 614 298 новых случаев рака мочевого пузыря и 220 596 связанных с этим смертей. Примерно у трех четвертей пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря диагностирован немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП), который имеет высокий риск рецидива и плохой прогноз прогрессирования заболевания. Было показано, что плотность микрососудов (MVD), которая является суррогатным маркером ангиогенеза, предсказывает прогрессирование и неблагоприятный прогноз. Сообщалось, что пациенты с высоким количеством микрососудов в опухоли имеют значительно повышенный риск рецидива и более низкую общую выживаемость при неинвазивном раке мочевого пузыря. Однако точная роль ангиогенеза при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря (НМИ РМП) все еще неясна. CD34 включает эндотелиальные антигены, которые были использованы для определения плотности внутриопухолевых сосудов в качестве прямого показателя уровня неоангиогенеза.

NOINVAZIV QOVUQ SARATONI RETSIDIVINI PROGNOZ QILISHDA ANGIOGENEZ AHAMIYATI**Ye. V. Boyko, Sh. M. Allamova**

Oʻzbekiston Respublikasi Sogʻliqni saqlash vazirligining Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi, Toshkent, Oʻzbekiston

Qovuq saratoni yuqori kasallanish va oʻlim koʻrsatkichlariga koʻra dunyoda xavfli oʻsma kasalliklari orasida tarqalishi boʻyicha toʻqqizinchi oʻrinni egallaydi. GLOBOCAN maʼlumotlariga koʻra 2022-yilda dunyo boʻyicha qovuq saratoni bilan 614 298 ta bemor va 220 596 ta oʻlim holati roʻyhatga olingan. Taxminan qovuq saratoni bilan tashxislangan bemorlarning toʻrtidan uch qismida yuqori retsidivlanish va progressiyalanish xususiyatiga ega boʻlgan noinvaziv qovuq saratoni aniqlanadi. Angiogenez surrogat markeri hisoblangan mikrotomirlar zichligi progressiya va yomon prognozni koʻrsatib berishi aniqlangan. Aniqlanishicha, Oʻsma tarkibida koʻp miqdorda qon tomirlar aniqlangan qovuq noinvaziv saratoni mavjud bemorlar retsidiv yuqori xavfi va ancha past umumiy yashovchanlikka ega. Biroq qovuq noinvaziv saratonida angiogenez roli toʻliqligicha oʻrganilmagan. CD34 mikrotomirlar zichligini aniqlashda qoʻllaniladigan endotelial antigenlarni oʻz ichiga olib, u neoangiogenez darajasini koʻrsatuvchi bevosita koʻrsatkich hisoblanadi.

THE SIGNIFICANCE OF ANGIOGENESIS IN THE PREDICTION OF RECURRENCE OF NON-MUSCLE -INVASIVE BLADDER CANCER**Ye. V. Boyko, Sh. M. Allamova**Republican specialized scientific-practical medical center of oncology and radiology
Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Bladder cancer is the ninth most common type of malignant tumor worldwide, associated with high rates of morbidity and mortality. According to the GLOBOCAN database, there were 614,298 new cases and 220,596 deaths from bladder cancer in 2022. About three-quarters of patients diagnosed with this disease have non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). This type of cancer has a high risk of recurrence and poor prognosis. Microvascular density (MVD) has been shown to be a predictor of disease progression and poor outcome in patients with invasive bladder cancer. Patients with a high MVD have a significantly higher risk of recurrence and decreased overall survival. However, the role of angiogenesis (the formation of new blood vessels) in NMIBC is still not fully understood. CD34 is a type of antigen that can be used to determine the number of blood vessels in a tissue, which is a direct indicator of angiogenesis. Angiogenesis is the process of new blood vessel formation, and it is important for the growth and survival of tumors. CD34 has been used in research on non-muscle invasive bladder cancer to determine the level of angiogenesis in the tumor.

Введение. Каждый год более чем у полумиллиона человек во всем мире диагностируется рак мочевого пузыря. Примерно в 75% случаев это немышечный инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) [8], который можно разделить на три типа: папиллярные опухоли, локализующиеся в уротелии (Ta), опухоли, проникающие в собственную пластинку (T1), или непиллярные, плоские опухоли высокой степени злокачественности, локализующиеся в слизистой оболочке (CIS) [1,8]. Около 25% впервые выявленных пациентов имеют

НМИ РМП высокого риска, что определяется различными подходами к классификации рисков [19]. Пациентов с ранней стадией НМИ РМП можно эффективно лечить с помощью внутривезикулярной БЦЖ, при этом около 70% пациентов достигают полного ответа, в зависимости от группы риска и соблюдения рекомендаций. Однако, несмотря на это, опухоли T1 имеют значительную частоту рецидивов и прогрессирования [20].

К сожалению, в настоящее время нет доступных прогностических маркеров рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря. Возможность прогнозировать рецидив или прогрессирование может принести большую пользу в клинической практике. В настоящее время степень и стадия опухоли остаются основными прогностическими факторами, используемыми для определения вероятного исхода у пациента с раком мочевого пузыря. Исследователи изучают возможность выявления других потенциальных биомаркеров, которые могли бы лучше дифференцировать пациентов в зависимости от риска рецидива и прогрессирования заболевания. Одним из потенциальных биомаркеров, который был изучен, является степень ангиогенеза опухоли. Это относится к образованию новых кровеносных сосудов внутри опухоли, и считается, что это играет определенную роль в определении прогноза различных видов рака [12].

Значение ангиогенеза в прогнозировании злокачественных новообразований.

Концепция зависимости роста опухоли и метастазирования от кровоснабжения была впервые предложена J.Folkman в 1971 году [7]. С тех пор процесс ангиогенеза опухоли был тщательно изучен многими исследователями в связи с различными видами рака, включая переходно-клеточный рак мочевого пузыря. Было установлено, что кровоснабжение необходимо для перехода от преинвазивной карциномы (in situ) к инвазивной стадии рака. Кровоснабжение опухоли также является решающим фактором в дальнейшем прогрессировании опухоли, поскольку оно влияет на обеспечение кислородом и питательными веществами, а также на возможность метастазирования.

Хорошо известно, что ангиогенез необходим для развития солидных опухолей при различных типах рака. Когда скопления клеток солидной опухоли достигают 1-2 мм в диаметре, ангиогенез приводит к образованию новых кровеносных сосудов, которые обеспечивают опухоль достаточным количеством кислорода и питательных веществ [4]. Эти новообразованные сосуды не только способствуют росту опухоли, но и способствуют проникновению опухолевых клеток в кровотоки, а также метастазированию опухоли в отдаленные органы. Во время ангиогенеза раковые клетки вырабатывают повышенный уровень ангиогенных факторов, подавляющие действие ингибиторов ангиогенеза, поддерживают рост новых сосудов [11].

Актуальной проблемой в области исследований и терапии стволовыми клетками является потенциальное влияние маркеров CD34 на онкологическую патологию. Хотя эти маркеры были полезны при идентификации и выделении стволовых клеток для терапевтического применения, они также были связаны с развитием лейкемии и различных злокачественных новообразований [16]. В то время как стволовые клетки CD34+ продемонстрировали значительный прогресс в лечении заболеваний крови и иммунитета, недавние исследования показывают, что маркеры CD34 могут также присутствовать в раковых стволовых клетках и способствовать рецидиву опухоли и метастазированию. Более того, наличие маркеров CD34 на CIS может препятствовать традиционному лечению рака [5]. Таким образом, использование маркеров CD34 в исследованиях стволовых клеток и терапии требует тщательного контроля для улучшения результатов лечения пациентов, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять их потенциальные ограничения и риски.

CD34 представляет собой трансмембранный фосфогликопротеин, присутствующий на поверхности клеток человека и различных видов животных, и впервые был описан в гемопоэтических стволовых клетках, функционируя как фактор адгезии между клетками [3]. CD34 также может опосредовать прикрепление различных стволовых клеток к внеклеточному матриксу в костном мозге или непосредственно к ткани. С медицинской точки зрения, этот белок участвует в процессе извлечения и обогащения гемопоэтических стволовых клеток для проведения трансплантации костного мозга. Белок CD34 был идентифицирован почти четыре десятилетия назад в качестве биомаркера предшественников гемопоэтических стволовых клеток. Экспрессия CD34 в этих стволовых клетках используется в терапевтиче-

ских целях при различных гематологических заболеваниях. За последние несколько десятилетий исследования выявили наличие экспрессии CD34 в других типах клеток негематопоезического происхождения, таких как интерстициальные клетки, эндотелиальные клетки, фиброциты и клетки-сателлиты мышц. Кроме того, экспрессия CD34 также может быть обнаружена на различных раковых стволовых клетках. В настоящее время молекулярные функции этого белка вовлечены в различные клеточные функции, такие как усиление пролиферации и блокирование дифференцировки клеток, усиление адгезии лимфоцитов и морфогенез клеток. Хотя полного понимания этого трансмембранного белка, включая его происхождение, связи со стволовыми клетками и другие функции, еще предстоит достичь [6].

Прогностическое значение ангиогенеза при неинвазивном раке мочевого пузыря.

Ангиогенез является важным процессом в процессе роста опухоли и метастазирования. Ангиогенные эндотелиальные клетки демонстрируют различия в поверхностных маркерах и молекулах адгезии, что указывает на их повышенную пролиферацию, экспрессию белка и секрецию. Недавние исследования показывают, что ангиогенез опухоли связан с исходом у пациентов при различных злокачественных новообразованиях, что делает неоангиогенез потенциальным компонентом более комплексной системы определения стадии. Количественный анализ ангиогенеза с помощью измерения плотности микрососудов показал, что высокий уровень ангиогенной активности во многих типах опухолей связан с агрессивным поведением [13].

Стадия pT1 и высокая степень злокачественности в значительной степени связаны с ухудшением реакции на иммунотерапию БЦЖ. По литературными данными существует корреляция между рецидивом и клинико-патологическими параметрами при уротелиальных карциномах. Действительно, в нескольких отчетах показано, что БЦЖ менее эффективна при опухолях pT1, чем при опухолях Ta, в предотвращении прогрессирования опухоли. В крупном исследовании высокая степень злокачественности опухоли коррелировала с более коротким временем до прогрессирования. Используя общепринятые клинико-патологоанатомические данные, модель EORTC определяет три уровня риска рецидива и прогрессирования при НМИ РМП [15].

Хотя MVD исследуется при многих других злокачественных новообразованиях и считается важным прогностическим фактором в некоторых случаях, существует лишь несколько исследований, посвященных его изучению при уротелиальной карциноме. При уротелиальной карциноме мочевого пузыря, которая в основном трансформируется в мышечно-инвазивные опухоли, MVD был широко исследован в качестве прогностического инструмента при этих опухолях и был связан с неблагоприятным исходом [2]. Этого не было в случае НМИ РМП, где результаты были скудными [10], различными и противоречивыми [14]. Это может быть связано с недостаточной выборкой срезов для определения MVD или с тем, что все сосуды выделены общим эндотелиальным маркером. Для измерения MVD использовались различные методы. Наиболее часто используется метод "горячей точки" [18], который предполагает субъективный выбор наиболее васкулярной области на срезе, видимом при малом увеличении.

Большинство данных свидетельствуют о том, что пациенты с опухолями НМИ РМП, экспрессирующими высокий уровень MVD, могут быть менее чувствительны к иммунотерапии БЦЖ. Данные о НМИ РМП остаются противоречивыми, возможно, из-за трудностей количественного определения в рыхлой папиллярной опухоли [17]. Технические проблемы, такие как нерепрезентативность образцов из микрососудистых "горячих точек", в то время как другие исследователи указывают на MVD, и различный характер тканей, взятых во время трансуретральной резекции или цистэктомии, могут объяснить некоторые несоответствия между сериями исследований.

Противоречивые опубликованные результаты, касающиеся рецидива и экспрессии белков CD34, указывают на то, что механизм ангиогенеза очень сложен и требует дальнейшего изучения взаимодействия с механизмами, посредством которых БЦЖ проявляет свою противоопухолевую активность. По этой причине изучение механизмов ангиогенеза с использованием технологии микрочипов представляло бы интерес в последующих проектах.

Насколько нам известно, это важнейшие данные, в соответствии с которыми MVD был связан с ранним внутривезикулярным рецидивом у пациентов с НМИ РМП. Большинство

результатов свидетельствуют о том, что пациентам с НМИ РМП и более высоким уровнем MVD может потребоваться более тщательное наблюдение для выявления более раннего внутривезикулярного рецидива и реакции на внутривезикулярную инстилляцию БЦЖ.

Заключение. Общепринятые клинико-патологические факторы, используемые в модели EROTС, имеют значение для оценки исхода лечения NMIBC с помощью иммунотерапии БЦЖ. Однако они отметили, что в группе высокого риска рецидива прогностическая оценка должна быть дополнена другими характеристиками опухоли. Кроме того, это исследование свидетельствует о плохом исходе у пациентов, получавших интенсивную иммунотерапию против НМИ РМП, экспрессирующего CD34. Поскольку количественная оценка ангиогенеза может представлять собой полезный показатель, влияющий на клинический исход, экспрессия CD34 в НМИ РМП может иметь прогностическое значение при оценке риска рецидива. Потребуется многие исследования с привлечением большего числа пациентов, чтобы определить молекулярные пути, которые эффективно влияют на реакцию на местную иммунотерапию.

Использованная литература:

1. Babjuk M, Burger M, Comperat EM, et al. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) - 2019 update. *Eur Urol* 2019;76:639–57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>.
2. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87: 1603–1612.]. Этого не было в случае НМИ РМП, где результаты были скудными [Jaeger TM, Weidner N, Chew K, et al. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol.* 1995;154:69–71.].
3. Civin C.I., Strauss L.C., Brovall C., Fackler M.J., Schwartz J.F., Shaper J.H. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J. Immunol.* 1984;133:157–165. doi: 10.4049/jimmunol.133.1.157. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
4. Clark PR, Hersh EM. Cationic lipid-mediated gene transfer: Current concepts. *Curr Opin Mol Ther.* 1999;1:158–176. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
5. Dawood S., Austin L., Cristofanilli M. Cancer stem cells: Implications for cancer therapy. *Oncology.* 2014;28:1101–1107. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
6. Ferraro G.A., De Francesco F., Nicoletti G., Paino F., Desiderio V., Tirino V., D’Andrea F. Human adipose CD34+ CD90+ stem cells and collagen scaffold constructs grafted in vivo fabricate loose connective and adipose tissues. *J. Cell. Biochem.* 2013;114:1039–1049. doi: 10.1002/jcb.24443. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–1186.
8. Han MA, Maisch P, Jung JH, et al. Intravesical gemcitabine for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD009294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009294.pub3>, International Agency for Research on Cancer. Bladder cancer: World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>. Accessed 28 November 2022.
9. Han MA, Maisch P, Jung JH, et al. Intravesical gemcitabine for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD009294. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009294.pub3>.
10. Jaeger TM, Weidner N, Chew K, et al. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol.* 1995;154:69–71.
11. Kut C, MacGabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007;97:978–985. doi: 10.1038/sj.bjc.6603923. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
12. Lindskog SV, Prip F, Lamy P, et al. An integrated multi-omics analysis identifies prognostic molecular subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun* 2021;12:2301. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22465-w>.
13. M. Potente, H. Gerhardt, P. Carmeliet. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis *Cell*, 146 (6) (2011), pp. 873–887
14. Sagol O, Yorukoglu K, Sis B, et al. Does angiogenesis predict recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder? *Urology.* 2001;57:895–899.
15. Saint F, Salomon L, Quintela R. Do prognostic parameters of remission versus relapse after bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy exist? Analysis of a quarter century of literature. *Eur Urol.* 2003;43:351–361.
16. Sato Y. Update on endogenous inhibitors of angiogenesis. *Endothelium.* 2006;13:147–155. doi: 10.1080/1062332060069110. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
17. Terman BI, Carrion ME, Kovacs E, Rasmussen BA, Eddy RL, Shows TB. Identification of a new endothelial cell growth factor receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1991;6:1677–1683
18. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:1–8.
19. Williams SB, Howard LE, Foster ML, et al. Estimated costs and long term outcomes of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus calmette-guerin in the veterans affairs health system. *JAMA Netw Open* 2021;4:e213800. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3800>.
20. Witjes JA. Follow-up in non-muscle invasive bladder cancer: facts and future. *World J Urol* 2021;39:4047–53. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03569-2>.