

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон

За последние годы достигнут существенный прогресс в понимании молекулярно-биологических аспектов инициации и прогрессии рака мочевого пузыря. В частности, выявлены основные экзогенные факторы риска развития РМП, а также установлены генетические детерминанты повышенной чувствительности к РМП-ассоциированным канцерогенам. Изучение спектра мутаций, характерных для РМП, позволило разработать и внедрить генетические тесты, направленные на раннее выявление рецидива данного новообразования. Большие надежды связываются с клиническими испытаниями терапевтических агентов, действие которых основано на антагонизме с РМП-специфическими онкобелками.

Статистические данные

Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно частой патологией: его встречаемость составляет примерно 2–5% от всех новообразований. В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 11-е место; его частота достигает ориентировочно 10–15 случаев на 100 000 человек в год [10, 15]. Значение подобных усреднённых показателей несколько ограничено, так как риск развития РМП может варьировать, как минимум, в 10 раз от региона к региону. Жители развитых стран, особенно представители белой расы, страдают от РМП в наибольшей степени: в США и Европе встречаемость РМП в 2–3 раза превышает среднемировые показатели. Мужчины болеют РМП в 2,5–6 раз чаще женщин [15]. Для РМП в исключительной мере характерно нарастание заболеваемости с возрастом. Опухоли мочевого пузыря почти не выявляются у людей моложе 35 лет, однако, после 65 лет вероятность возникновения РМП резко увеличивается. В связи с этим, негативная социальная значимость РМП наиболее выражена среди относительно пожилой прослойки населения [6]. Среди заболевших РМП летальный исход, связанный с основным диагнозом, отмечается у 20–25% пациентов [2].

Подавляющее число РМП (> 90%) проявляется морфологически в виде так называемых переходноклеточных карцином (transitional cell carcinoma, TCC). Плоскоклеточные раки (squamous cell carcinoma, SCC) составляют примерно 5% от общего числа опухолей мочевого пузыря, хотя в некоторых эндемических районах, характеризующихся высокой частотой заражения мочеполювым паразитом *Schistosoma haematobium*, их частота достигает 55–80%. Ещё реже наблюдаются железистые и низкодифференцированные карциномы [2]. Помимо опухолей эпителиального происхождения, новообразования мочевого пузыря могут изредка проявляться в виде сарком, меланом, лимфом и т.д.

Достоверные клинико-биологические характеристики подробно описаны лишь для переходноклеточных карцином мочевого пузыря, тогда как другие морфологические подгруппы РМП остаются недостаточно изученными в связи с редкой встречаемостью последних. В большинстве случаев (в 70–80%) переходноклеточные РМП диагностируются на неинвазивных стадиях. 30–85% «поверхностных» раков рецидивируют после проведённого лечения, причём 10–30% подобных суперфициальных малигнизаций впоследствии прогрессируют в инвазивные и метастатические карциномы. Остальные 20–30% РМП характеризуются инфильтративным ростом уже на стадии выявления заболевания. Предполагается, что данная категория переходноклеточных РМП, для которой прогноз носит особенно неблагоприятный характер, принципиально отличается от прогрессирующих поверхностных карцином по своим молекулярно-патогенетическим механизмам [14].

Факторы риска

Экзогенные факторы риска

Производственные вредности. Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была надёжно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Ещё на рубеже XIX и XX веков была установлена повышенная частота данной патологии среди рабочих, задействованных на производстве красителей. Увеличенный риск РМП также обнаруживается у работников резиновой и текстильной промышленности [6]. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе «профессионального» РМП является контакт с канцерогенами из группы ариламинов. В настоящее время уровень заболеваемости РМП, сопряжённой с

вредным производством, заметно снижается. Эта благоприятная тенденция связана с жёстким и повсеместным внедрением правил техники безопасности, направленных на уменьшение контакта с ариламинами индустриального происхождения.

Курение. На фоне уменьшения производственной ариламиновой нагрузки, фактический контакт с этими канцерогенами остаётся высоким, так как ариламины входят в состав табачного дыма. Ещё несколько десятков лет назад их вклад в негативные последствия курения расценивался как умеренный по сравнению с влиянием другого продукта горения табака – полициклических углеводородов (ПАУ). Однако, начиная примерно с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение «крепких» сортов сигарет так называемыми «лёгкими» разновидностями табачных изделий («light», «superlight» и т.д.). Последние характеризуются низкой концентрацией смол, что приводит к уменьшенному содержанию ПАУ в табачном дыме. Однако содержание предшественников ариламинов в подобных модифицированных сигаретах не изменено; более того, курильщики склонны компенсировать «недостаточную» крепость таких сигарет более глубокой и продолжительной ингаляцией табачного дыма. Изменения в стиле курения привели к заметному увеличению роли ариламинов в канцерогенезе у человека. В частности, риск развития рака мочевого пузыря у курильщиков примерно в 2–3 раза выше по сравнению с некурящими индивидуумами [15].

Хроническое воспаление. Хроническое воспаление также является фактором риска возникновения РМП. Предполагается, что данный эффект отчасти связан с вторичными бактериальными инфекциями мочевого пузыря. Многие из условно-патогенных бактерий, активирующихся вследствие хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощнейшими канцерогенами. Наиболее классическим примером вялотекущего воспалительного процесса является мочеполовой шистосоматоз, чрезвычайно распространённый в странах Ближнего Востока, особенно в Египте. Как упоминалось выше, данный гельминтоз избирательно увеличивает риск относительно редкой, плоскоклеточной формы РМП. В странах Европы и Северной Америки паразитарные поражения мочевого пузыря наблюдаются редко, в отличие от неспецифических циститов и мочекаменной болезни [6].

Ятрогенные воздействия. К сожалению, многие случаи РМП сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уротелия, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Циклофосфамиды заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных РМП, что, по видимому, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря. Терапевтическое облуче-

ние органов малого таза также увеличивает риск развития РМП в 1,5–4 раза [6].

Генетические факторы риска

Наследственные раковые синдромы. РМП не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная агрегация опухолей мочевого пузыря наблюдается редко. Тем не менее, существует одно исключение из правила: риск развития РМП существенно повышен у носителей мутаций, инактивирующих гены так называемой mismatch репарации ДНК. Подобные генетические дефекты ассоциированы с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), который проявляется преимущественно опухолями желудочно-кишечного тракта и эндометрия. Таким образом, РМП можно расценивать как заболевание, ассоциированное с синдромом HNPCC [6].

Нормальные вариации генома. Установлено, что в формировании индивидуальной предрасположенности к РМП могут играть существенную роль не столько мутации, сколько нормальные вариации генетических последовательностей – генные полиморфизмы. В частности, риск развития РМП может в значительной степени зависеть от особенностей ферментных систем, метаболизирующих ариламины (рис. 1). Основным местом биохимических превращений ариламинов в человеческом организме является печень. В частности, ариламины подвергаются инактивации при взаимодействии с N-ацетилтрансферазой II типа (NAT2). Этот процесс конкурирует с гидроксигированием, осуществляемым цитохромом CYP1A2. Гидроксиламины также могут инактивироваться в печени (этот процесс выполняется глутатионтрансферазой мю, GSTM1); если подобной инактивации не происходит, гидроксиламины попадают в кровоток и выделяются с мочой. При контакте с эпителием мочевого пузыря гидроксиламины подвергаются дальнейшей активации, осуществляемой N-ацетилтрансферазой I типа (NAT1). Исходя из отображённой на рис. 1 схемы, наибольший риск развития РМП сопряжён с повышенной активностью ферментов CYP1A2 и NAT1, особенно в сочетании с пониженной активностью NAT2 и GSTM1. Подобные предположения получили убедительные экспериментальные подтверждения, особенно на примере так называемых «дефицитных» генотипов NAT2 и GSTM1. Примечательно, что неблагоприятный эффект генных вариаций наблюдается преимущественно у тех людей, которые действительно подвергаются ощутимому воздействию ариламинов; к такой категории относятся, в первую очередь, курильщики. В то же время, перечисленные полиморфизмы представляются нейтральными для остальной части популяции [3, 4, 6].

Молекулярная патология

Общая картина генетических нарушений в новообразованиях мочевого пузыря изучена неплохо, однако, обращает на себя внимание тот факт, что большинство

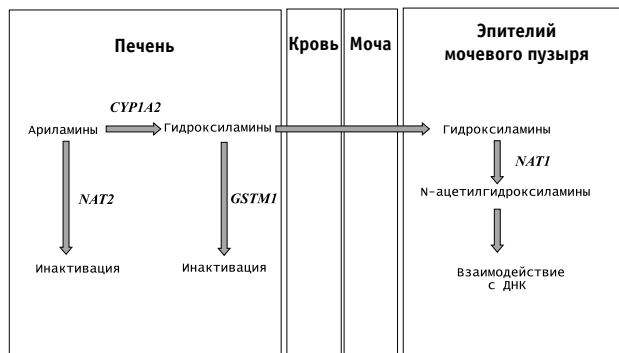


Рис. 1. Участие полиморфных ферментов в метаболизме ариламинов [6]. Активные варианты генов NAT2 и GSTM1 снижают канцерогенную нагрузку на эпителий мочевого пузыря, в то время как профидцитные генотипы CYP1A2 и NAT1 увеличивают риск малигнизации.

из наблюдаемых при РМП генных аномалий характерны и для опухолей других локализаций.

Одним из относительно специфических для РМП явлений представляется активация онкогена HRAS1, происходящая вследствие точковых мутаций в 12, 13 или 61 кодонах данного гена. Примечательно, что точковые мутации HRAS1 в клеточной линии карциномы мочевого пузыря T24 были открыты ещё в 1982 г. и вошли в историю молекулярной онкологии как первый пример активирующего мутационного события в опухолях у человека [9]. Повреждения HRAS1 наблюдаются примерно в 20–50% РМП [2, 14].

Другим характерным для РМП событием являются делеции хромосомы 9. Их патологическое значение, вероятно, связано с инактивацией ряда генов, ответственных за контроль клеточного цикла. В частности, в РМП наблюдаются повреждения генов CDKN2A (MTS1, p16) и INK4B (p14ARF/p15), расположенных на коротком плече хромосомы 9; примечательно, что эти мутационные события проявляются на ранних стадиях злокачественного перерождения уротелия (рис. 2). Сходное функциональное значение может иметь инактивация супрессорного гена RB1, расположенного на хромосоме 13q [2, 6].

Значение делеций других хромосомных локусов при РМП менее понятно. Предполагается, что делеции короткого плеча хромосомы 17 происходят в ходе прогрессии неинвазивных опухолей мочевого пузыря в инвазивные. По крайней мере отчасти, делеции 17p сопряжены с мутационной инактивацией супрессорного гена p53, отвечающего в клетке за стабильность генома. Действительно, точковые повреждения антионкогена p53 наблюдаются примерно в половине опухолей мочевого пузыря; впрочем, сходная частота мутаций p53 характерна и для большинства других типов новообразований [2]. На более поздних стадиях прогрессии РМП увеличивается встречаемость делеций хромосом 3, 11, 13 и 18 [5]. Считается, что данные молекулярные нарушения способствуют приобретению опухолями мочевого пузыря метастатического потенциала, хотя конкретные гены, ответственные за данный процесс, пока не выявлены.

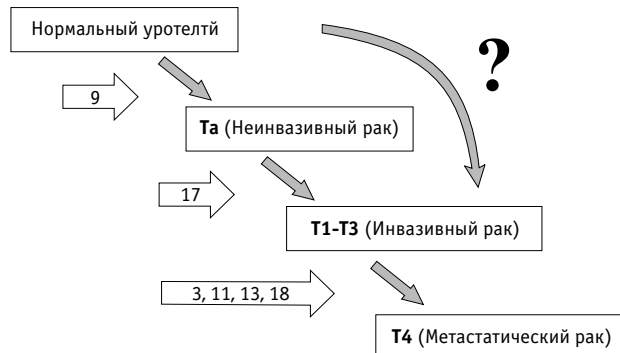


Рис. 2. Молекулярные маркеры прогрессии рака мочевого пузыря [5]. Делеции хромосомы 9 наблюдаются на самых начальных стадиях трансформации уротелия. Приобретение опухолью инвазивного потенциала сопровождается инактивацией генов, расположенных на хромосоме 17. Делеции хромосом 3, 11, 13 и 18 наблюдаются на поздних этапах прогрессии РМП. Предполагается, что в некоторых случаях инвазивный рак возникает *de novo*, минуя стадию поверхностного новообразования.

Помимо перечисленных генетических событий, большое внимание научного сообщества привлекает факт активации в РМП рецепторных тирозинкиназ ERBB1/HER1/EGFR и ERBB2/HER2. Подобный интерес связан с появившейся недавно возможностью терапевтического применения их специфических антагонистов, таких как препараты герцептин (Herceptin), иресса (Iressa) и др. Аналогичное значение могут иметь сведения о секреции клетками РМП некоторых факторов ангиогенеза. В меньшей степени разработаны терапевтические подходы к модуляции молекул, отвечающих за клеточную адгезию и межклеточные взаимодействия; нарушения последних также являются в достаточной мере характерными для РМП. И, наконец, в контексте молекулярной патологии РМП зачастую упоминается активация фермента теломеразы, приводящая к неограниченной репликации опухолевых клеток; уже сейчас предпринимаются попытки использовать тест на теломеразную активность в диагностических целях [2, 6].

От молекулярной к клинической онкологии

Попытки использования знаний, накопленных в ходе изучения молекулярного патогенеза опухолей мочевого пузыря, осуществляются по 4 основным направлениям [7, 11, 12]:

- 1) улучшение эффективности ранней диагностики РМП;
- 2) разработка методов, позволяющих предсказывать склонность суперфициальных РМП к последующей прогрессии, т.е. инвазии и метастазированию;
- 3) оптимизация процедур мониторинга излеченного РМП с акцентом на раннюю диагностику рецидива;
- 4) применение новых терапевтических препаратов, позволяющих специфическим образом ингибировать продукты РМП-ассоциированных онкогенов.

Наибольшее внимания заслуживают исследования, направленные на раннюю диагностику возникновения или рецидива РМП. Их принцип направлен на выявление единичных опухолевых клеток в моче. Молекулярно-генетические подходы представляются в данном случае наиболее перспективными, так как в отличие от цитологического анализа и диагностики по белковым маркерам они обладают абсолютной чувствительностью. Действительно, принцип амплификации нуклеиновых кислот, используемый в полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяет выявлять даже единичные мутированные генетические последовательности [12].

Выбор гена-мишени при диагностике подобного рода представляет из себя относительно простую проблему, если сравнивать РМП с опухолями других локализаций. Дело в том, что опухоли мочевого пузыря непосредственно соприкасаются с легкодоступной, практически бесклеточной жидкостью организма – мочой. Таким образом, в отличие от ситуации с выявлением опухолевых клеток в других биологических материалах (кровь, лимфатические узлы и т.д.), в данном случае даже единичные трансформированные клетки не маскируются избытком нормальных тканевых элементов, что заметно упрощает процедуру генетического анализа. Одним из наиболее чувствительных ДНК-маркеров рака мочевого пузыря представляются мутации в онкогене HRAS1; недостатком данного теста является относительно низкая частота упомянутого генетического события при РМП. Большой универсальностью обладает выявление трансформированных уротелиальных клеток на основе генных делеций [5]. Делеции тех или иных хромосомальных локусов наблюдаются практически во всех карциномах мочевого пузыря, однако их детекция осложняется высокой частотой артефактов ПЦР. Многие молекулярно-диагностические разработки основываются не на выявлении мутированных копий ДНК, а на детекции РНК-транскриптов, специфически экспрессирующихся в трансформированном уротелии. К последним относятся РНК-последовательности генов, кодирующих субъединицы фермента теломеразы, а также транскрипты некоторых цитокератинов [5, 8, 11].

Большинство вариантов молекулярной диагностики РМП обладает почти 100% чувствительностью. Однако

недостатком данной группы тестов является большая частота ложноположительных результатов. Действительно, молекулярно-генетические методы зачастую обнаруживают РМП-специфические изменения в моче у достоверно здоровых людей. Остаётся неясным, связаны ли подобные результаты с техническим несовершенством лабораторных процедур, или само по себе присутствие в моче единичных мутированных клеток не является достаточным основанием для настороженности по поводу опухолевого процесса. Таким образом, применение молекулярной диагностики для раннего выявления РМП у здоровых людей представляется на настоящий момент преждевременным. Однако методы ДНК- и РНК-детекции уже находятся на стадии внедрения в тех клиниках, которые делают акцент на послеоперационный мониторинг рецидива опухолей мочевого пузыря [7].

Интенсивные попытки, направленные на поиск молекулярных предикторов инвазии и метастазирования поверхностных форм рака мочевого пузыря, пока не увенчались клиническим внедрением соответствующих генетических тестов [7].

И, наконец, огромный интерес вызывают недавно начавшиеся испытания ингибиторов РМП-специфических онкобелков. Их результаты станут известными в самое ближайшее время [1, 12, 13].

Заключение

За последние годы достигнут существенный прогресс в понимании молекулярно-биологических аспектов инициации и прогрессии рака мочевого пузыря. В частности, выявлены основные экзогенные факторы риска развития РМП, а также установлены генетические детерминанты повышенной чувствительности к РМП-ассоциированным канцерогенам. Изучение спектра мутаций, характерных для РМП, позволило разработать и внедрить генетические тесты, направленные на раннее выявление рецидива данного новообразования. Большие надежды связываются с клиническими испытаниями терапевтических агентов, действие которых основано на антагонизме с РМП-специфическими онкобелками.

Литература

1. *Al-Sukbun S, Hussain M.* Current understanding of the biology of advanced bladder cancer // *Cancer*. – 2003. – Vol.97 (Suppl. 8). – P. 2064-2075.
2. *Brauers A, Jakse G.* Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.126. – P.575-583.
3. *Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R. et al.* Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review // *Amer. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol.156. – P.95-109.
4. *Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM.* The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences // *Toxicol. Lett.* – 2002. – Vol.128. – P.229-241.
5. *Halachmi S, Maded R, Kravtsov A. et al.* Bladder cancer - genetic overview // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol.7. – P.164-168.
6. *Jung I, Messing E.* Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression // *Cancer Control*. – 2000. – Vol.7. – P.325-334.

7. Knowles MA. What we could do now: molecular pathology of bladder cancer // Mol. Pathol. – 2001. – Vol.54. – P.215-221.
8. Muller M. Telomerase: its clinical relevance in the diagnosis of bladder cancer // Oncogene. – 2002. – Vol.21. – P.650-655.
9. Parada LF, Tabin CJ, Shib C, Weinberg RA. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene // Nature. – 1982. – Vol.297. – P.474-478.
10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. IARC Scientific Publications, № 143, International Agency for Research on Cancer. – Lyon, 1997.
11. Pattari SK, Dey P. Urine: beyond cytology for detection of malignancy // Diagn. Cytopathol. – 2002. – Vol.27. – P.139-142.
12. Quek ML, Quinn DI, Daneshmand S, Stein JP. Molecular prognostication in bladder cancer - a current perspective // Europ. J. Cancer. – 2003. – Vol.39. – P. 1501-1510.
13. Raghavan D. Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer // Cancer. – 2003. – Vol.97 (Suppl. 8). – P.2083-2089.
14. Theodorescu D. Molecular pathogenesis of urothelial bladder cancer // Histol. Histopathol. – 2003. – Vol.18. – P.259-274.
15. Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR. et al. Arylamine exposures and bladder cancer risk // Mutat. Res. – 2002. – Vol.506-507. – P.21-28.

Поступила в редакцию 14.11.2003 г.