

Корреляция данных противовирусных антител и морфологических изменений при раке мочевого пузыря

И.В.Косова^{✉1}, О.Б.Лоран², Л.А.Синякова², Л.В.Гундорова¹, В.А.Косов³, И.Е.Погодина⁴, Д.Н.Колбасов¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

³ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер». 167904, Россия, Сыктывкар, Нювчимское ш., д. 46;

⁴БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2». 162602, Россия, Череповец, ул. Данилова, д. 15

✉kosovainga@mail.ru

В настоящее время задача поиска прогностических критериев прогрессирования и рецидивирования рака мочевого пузыря (РМП) является крайне актуальной.

Цель – оценить корреляцию уровня противовирусных антител и морфологических изменений при РМП.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65±10) с диагнозом РМП. Дополнительно выполнены: анализ крови на иммуноглобулины G, M к вирусам простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр. Ткань опухоли и моча у пациентов взяты на ПЦР-диагностику наличия вирусов простого герпеса 1 и 2-го типов, вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр. Полуголостенно оценивалось состояние лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата, цитопатических изменений, лейкоцитарного инфильтрата.

Результаты. Установлены уровни противогерпетических антител, при которых только появляются морфологические изменения в виде койлоцитоза, деструкции поверхности опухолевой клетки, лимфоидной периваскулярной инфильтрации, наличия лимфоцитов в опухоли как факторов неблагоприятного прогноза течения опухолевого процесса. Определены уровни противовирусных антител, по которым можно спрогнозировать рецидивный характер опухоли, полифокальность поражения стенки мочевого пузыря.

Выводы. Выявлены корреляционные взаимоотношения уровня противовирусных антител и морфологических изменений, позволяющих с большой долей вероятности спрогнозировать течение опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска.

Для цитирования: Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Корреляция данных противовирусных антител и морфологических изменений при раке мочевого пузыря. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 28–34. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.28-34

Original article

Correlation of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer patients

I.V.Kosova^{✉1}, O.B.Loran², L.A.Sinyakova², L.V.Gundorova¹, V.A.Kosov³, I.E.Pogodina⁴, D.N.Kolbasov¹

¹City Clinical Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 109263, Russian Federation, Moscow, ul. Shkuleva, d. 4;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

³Komi Republican Oncology Dispensary. 167904, Russian Federation, Syktvkar, Nuvchinskoe sh., d. 46;

⁴Vologda Regional Clinical Hospital №2. 162602, Russian Federation, Cherepovets, ul. Danilova, d. 15

✉kosovainga@mail.ru

Abstract

Currently, the task of searching for prognostic criteria of disease progression and recurrence of bladder cancer is extremely important.

Objective. To evaluate the correlation of the level of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer.

Materials and methods. The examination and treatment of 100 patients (72 men and 28 women), aged from 38 to 90 years (mean age 65±10) with referral diagnosis of bladder cancer. Additionally performed: a blood test for IgG, M to herpes (HSV) type 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), the virus Epstein–Barr (EBV). The tumor tissue and urine of patients taken for PCR diagnosis of viruses HSV 1 and 2 types, high-risk types of HPV, CMV, EBV.

Results. Levels of antiherpetic antibodies are set for morphological changes in the form of koilocytosis, degradation of the surface of the tumor cells, perivascular lymphoid infiltration, the presence of lymphocytes in tumors as prognostic factors of tumor process which only start to appear. Specified levels of antiviral antibodies, according to which it is possible to predict the recurrent nature of the tumor and polyvocality lesions of the bladder wall.

Conclusions. The correlation of the level of antiviral antibodies and morphological changes that allow with high probability to predict the course of neoplastic process.

Key words: bladder cancer, Epstein–Barr, cytomegalovirus, herpes simplex virus type 1 and 2, human papillomavirus high-risk types.

For citation: Kosova I.V., Loran O.B., Sinyakova L.A. et al. Correlation of antiviral antibodies and morphological changes in bladder cancer patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 28–34. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.28-34

Введение

В настоящее время существует множество прогностических критериев рака мочевого пузыря (РМП), однако универсального критерия разработать так и не удалось. Темпы прироста заболеваемости РМП все возрастают [1]. Этиологическая роль убиквитарных вирусных инфекций в

генезе РМП является неясной, а данные литературы весьма противоречивы. Количество вирус-ассоциированных опухолей растет [2]. Проводятся исследования, направленные как на изучение онкогенности вирусов, так и на развитие онколитического эффекта некоторых герпес-вирусов и аденовирусов, создаются вирусные векторы, в том числе и

для лечения РМП [3]. Появились препараты, воздействующие на лимфоцитарное звено путем повышения иммунного статуса организма [4].

Существование стволовых клеток, обладающих высоким потенциалом деления и дифференцировки, было показано для различных клеточных популяций организма человека. Работы последних 15 лет подтверждают наличие для многих типов опухолей субпопуляции стволовых клеток опухоли, способных дать начало всем субклонам опухолевых клеток [5]. Аналогично тканевым стволовым клеткам стволовые клетки опухоли крайне чувствительны к сигналам микроокружения и стромальным взаимодействиям. Особо важную роль играют сигналы интегринавых взаимодействий с межклеточным матриксом, а также сигнальные пути, которые в норме активируются только в процессе эмбрионального развития (Notch, Wnt, Hedgehog, Bone morphogenetic proteins/Transforming growth factor β 1 – TGF- β 1) [5]. Важным свойством стволовых клеток опухоли признается 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. Таким образом, с одной стороны, сегодня считается общепризнанным, что различие между поверхностным и инвазивным РМП 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 [6].

В одной из последних работ, посвященных влиянию цитомегаловируса (ЦМВ) на диспластические процессы внутреннего уха, авторами в эксперименте был детально рассмотрен патогенез их развития. Доказано, что ЦМВ индуцирует значительные изменения в клеточно-специфической дифференцировке *FGFR3*- и Notch-белков по сравнению с контрольной группой [7]. ЦМВ стимулирует продукцию клеточных иммуносупрессивных цитокинов TGF- β 1 в различных опухолевых клетках, включая клетки глиобластомы, остеосаркомы, клетки крови [8, 9].

В литературе все больше появляется исследований, посвященных механизмам онкогенности вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) при раке желудка и назофарингеальной карциноме. X.Wan и соавт. доказали, что ВЭБ-микроРНК, такие как BART3 и BART5, повреждают гены в *p53*, TGF- β и Wnt сигнальных путях, тем самым влияя на апоптоз и трансформацию клеток назофарингеальной карциномы [10].

M.Guelley и соавт. подчеркивают, что «ВЭБ является не просто сторонним наблюдателем развития аденокарциномы желудка, но тесно связан с патогенезом развития и поддержания опухолевого процесса». Авторы указывают на особенности метилирования у ВЭБ-положительных опухолевых клеток, связанных с угнетением *CDKN2A* (*p16*), но не *MLH1*. ВЭБ-положительный рак часто имеет мутированный *PIK3CA* и *ARID1A* и амплифицированный *9p24.1*-локус, связанный с гиперэкспрессией *JAK2*, *CD274* (*PD-L1*) и *PDCD1LG2* (*PD-L2*). Усиленно экспрессируются многочисленные некодирующие вирусные ДНК. Пациентам, у которых была неэффективна стандартная терапия, исследователи предлагают участие в протоколах с использованием терапии, направленной на разрушение опухолеассоциированных генных путей человека либо деструкцию инфицированных клеток через индукцию литических ВЭБ-генов [11]. Q.Liang и соавт. выявили около пяти сигнальных путей, на которые влияют только ВЭБ-ассоциированные геномные и эпигеномные альтерации. Мутации в генах *AKT2*, *CCNA1*, *MAP3K4* и *TGFBR1* чаще выявля-

лись в ВЭБ-положительных раковых клетках. Кроме того, исследователи указывают на то, что ВЭБ-ассоциированная мутация, в частности в гене *AKT2*, была связана со снижением периода выживания у пациентов с ВЭБ-положительным раком желудка ($p=0,006$) [12].

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 100 больных (72 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 65 ± 10), поступивших в стационар с направительным диагнозом РМП. Дополнительно к общепринятым методам обследования при РМП выполнен иммуноферментный анализ крови на наличие иммуноглобулинов (Ig)G, M к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2-го типов, ЦМВ, ВЭБ. Ткань опухоли и моча взяты на ПЦР-диагностику наличия ВПГ 1 и 2-го типов, вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, ЦМВ, ВЭБ. Была произведена оценка воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани и подлежащей строме у 71 из 100 больных. Полуколичественно от 0 до 3 баллов (отсутствие, слабая, умеренная и выраженная степень) оценивались следующие признаки.

Лимфоцитарно-плазмочитарный инфильтрат:

- а) в опухоли;
- б) рассеянный в подлежащей строме;
- в) периваскулярная инфильтрация;
- г) очаговая гиперплазия лимфоидной ткани в виде лимфоидных фолликулов.

Активность воспаления:

- а) степень лейкоцитарного инфильтрата;
- б) степень эозинофильной инфильтрации.

Цитопатические изменения:

- а) внутриклеточные включения (койлоцитоз);
- б) внутриядерные включения.

Применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) для выявления показателей уровня противовирусных антител в качестве прогностического фактора. Для этого вычисляли параметр – площадь под кривой (AUC) для определения качества модели. Качество модели в зависимости от AUC:

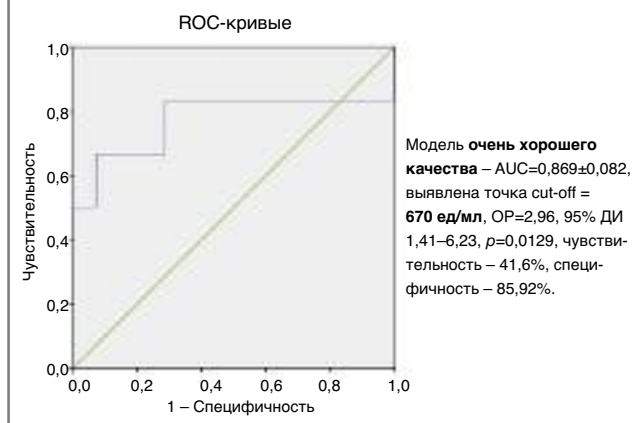
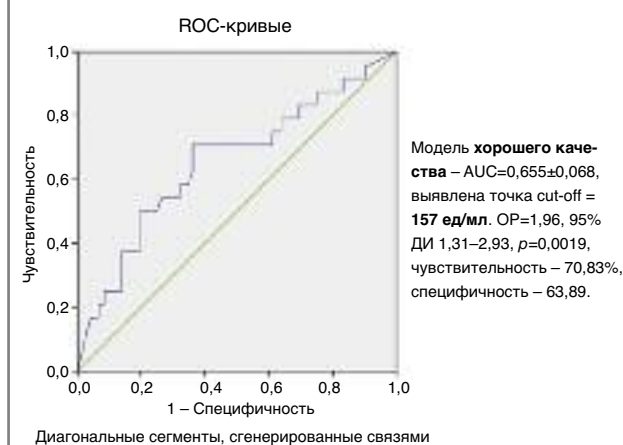
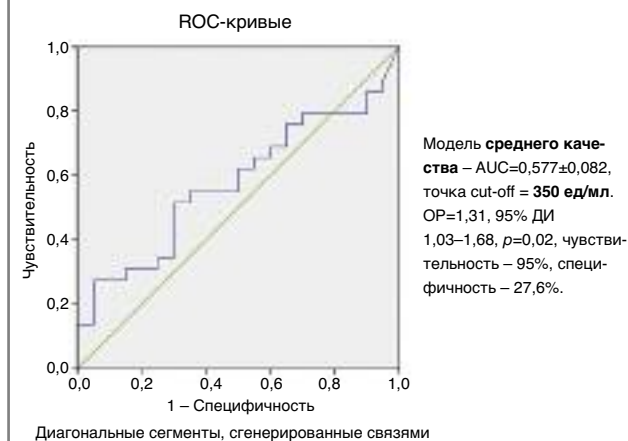
- 0,9–1,0 – отличное;
- 0,8–0,9 – очень хорошее;
- 0,7–0,8 – хорошее;
- 0,6–0,7 – среднее;
- до 0,6 – неудовлетворительное.

Результаты

У пациентов с рецидивным характером опухоли имело место повышение уровня анти-ЦМВ IgG ($616,5 \pm 501,46$ vs $339,06 \pm 306,61$; $p=0,0017$) и анти-ВЭБ IgG-EBNA ($254,99 \pm 222,23$ vs $143,54 \pm 169,89$; $p=0,0118$). Для прогноза рецидива опухолевого роста на основании показателя анти-ЦМВ IgG получена модель **хорошего качества**, выявлена точка cut-off = **670 ед/мл**, т.е. прогностическое значение показателя, разделяющее больных с рецидивным характером опухоли от первичного поражения мочевого пузыря (рис. 1). Для больных со стадией процесса T1 точка разбиения также составила 670 ед/мл. Относительный риск (ОР)=2,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,41–6,23.

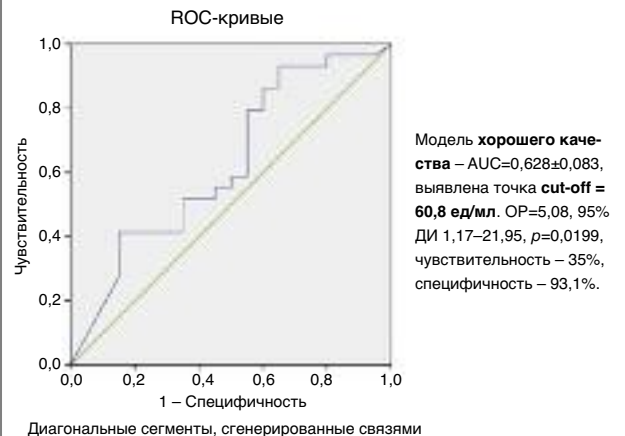
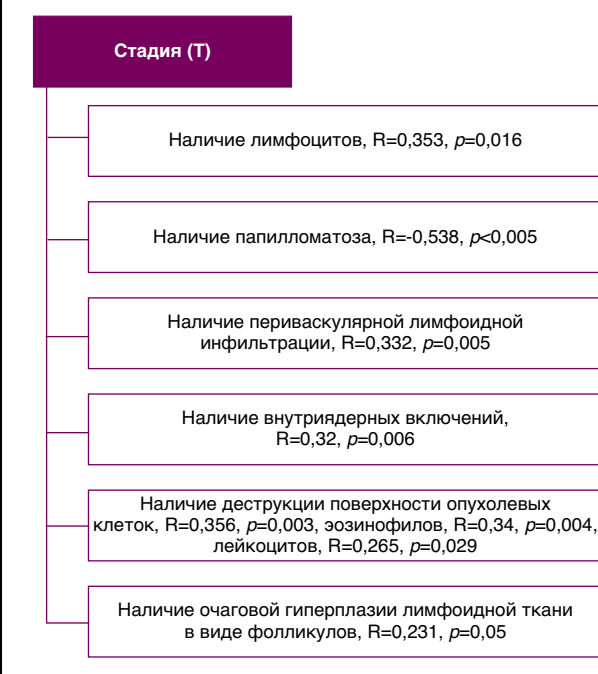
Подобная модель **хорошего качества** получена и для уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA, точка cut-off составила **157 ед/мл** (рис. 2).

Если рассматривать прогностические показатели полифокального поражения мочевого пузыря у пациентов с немышечно-инвазивным РМП на основании уровня противовирусных антител, то для показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA была получена модель среднего качества. Выявлена точка cut-off = **350 ед/мл**, т.е. прогностическое значение показателя, разделяющее больных с единичной опухолью и полифокальным поражением мочевого пузыря (рис. 3).

Рис. 1. ROC-анализ прогноза рецидивного характера опухоли на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.**Рис. 2. ROC-анализ прогноза рецидивного характера опухоли на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.****Рис. 3. ROC-анализ прогноза полифокальности поражения мочевого пузыря на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.**

Для показателя уровня анти-ЦМВ IgG у этой категории больных была также получена модель хорошего качества, точка cut-off составила **60,8 ед/мл** (рис. 4).

Учитывая наличие коррелятивных связей между морфологическими изменениями (рис. 5, 6), в частности лимфоидно-плазмочитарного звена, цитопатическими изменениями и стадией процесса, а также степенью анаплазии, мы попытались найти точки разбиения уровня противовирусных антител и морфологических изменений как показателя неблагоприятного течения опухолевого процесса. Суммируя сводные данные рис. 5, можно сказать, что, чем более выражены цитопатические изменения (наличие внутри-

Рис. 4. ROC-анализ прогноза полифокальности поражения мочевого пузыря на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.**Рис. 5. Коррелятивные связи между стадией процесса и морфологическими изменениями.**

ядерных включений) и изменения лимфоцитарно-плазмочитарного звена, тем выше стадия процесса. Что касается степени анаплазии (см. рис. 6), то здесь прослеживается та же тенденция: чем выше степень анаплазии, тем более выражены изменения лимфоцитарно-плазмочитарного звена. Наличие папилломатоза свидетельствует, наоборот, о более благоприятном течении опухолевого процесса. Кроме того, нами получены коррелятивные связи между уровнем противовирусных антител, наличием вирусов в опухоли и морфологическими изменениями. В связи с этим мы попытались найти определенный уровень антител, при котором возникают те или иные морфологические изменения. Это, в свою очередь, позволит спрогнозировать течение опухолевого процесса, тем более что иммуноферментное исследование противовирусных антител может быть выполнено в любой лаборатории.

Для прогнозирования наличия лимфоцитов в опухоли (рис. 7) и периваскулярной лимфоидной инфильтрации (рис. 8) на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA получена модель хорошего качества, выявлена точка cut-off = **61,2 ед/мл** для обоих показателей. Следует отметить, что специфичность данных для показателя наличия лимфоцитов в опухоли крайне низка. Таким образом, повышение

Рис. 6. Коррелятивные связи между степенью анаплазии и морфологическими изменениями.

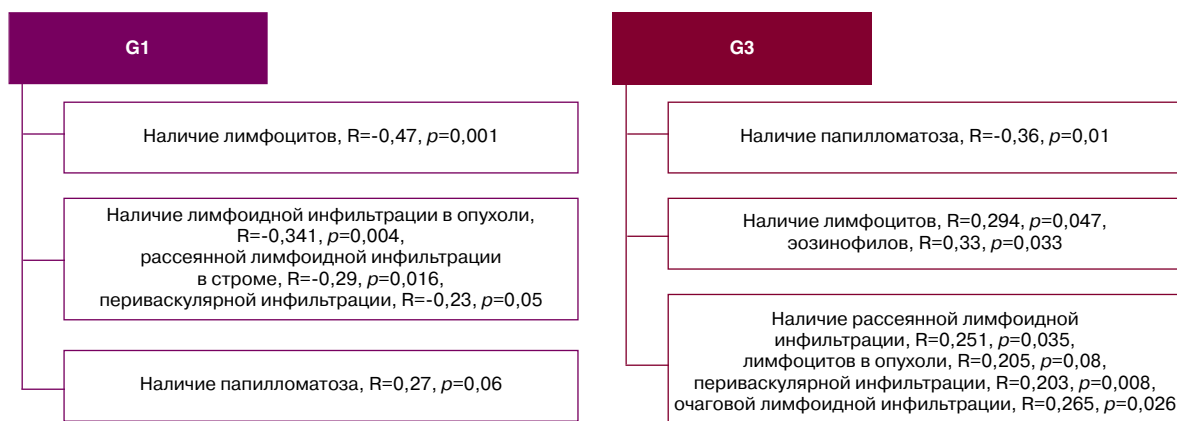


Рис. 7. ROC-анализ прогноза наличия лимфоцитов в опухоли на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

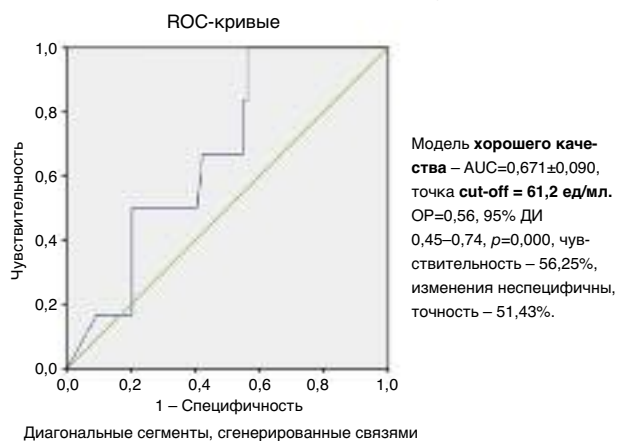


Рис. 9. ROC-анализ прогноза наличия койлоцитоза на основании показателя уровня анти-ВПГ IgG.

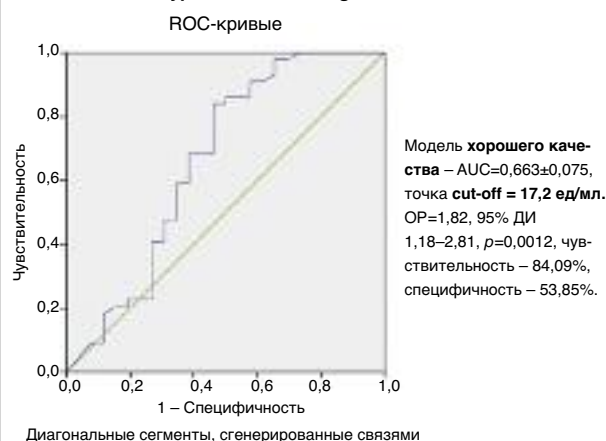
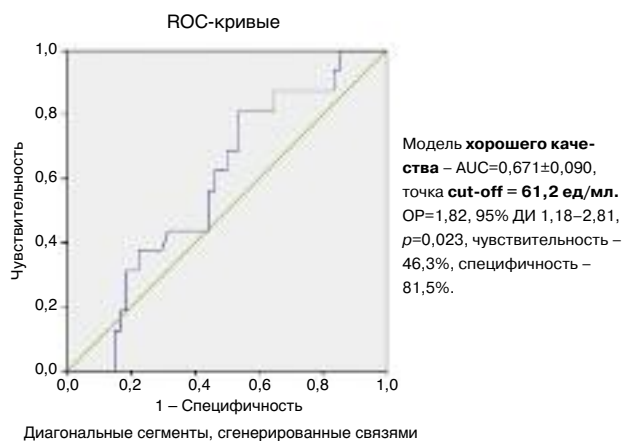


Рис. 8. ROC-анализ прогноза наличия периваскулярной инфильтрации на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.



уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA > 61,2 ед/мл свидетельствует о появлении у пациентов, страдающих РМП, как периваскулярной инфильтрации, так и лимфоцитов в опухоли.

Койлоцитоз как проявление ВПЧ-инфекции был зафиксирован у 44 (62,0%) из 71 пациента. Были выявлены умеренные коррелятивные связи между наличием койлоцитоза и уровнем анти-ВПГ IgG ($R=0,266$, $p=0,026$). Для прогноза наличия койлоцитоза на основании показателя уровня анти-ВПГ IgG получена модель **хорошего качества**, выявлена точка **cut-off** = **17,2 ед/мл** (рис. 9). Вполне возмож-

но, что именно ВПГ выступают в качестве кофактора ВПЧ-инфекции.

Деструктивные изменения в опухоли относятся к вторичным изменениям при атипичном росте. Учитывая высокую химическую агрессивность окружающей среды при опухолях мочевого пузыря, деструктивно-некротические процессы имеют важное прогностическое значение. Данный фактор в сочетании с различной степенью инвазии влияет как на особенности хирургического вмешательства, так и на скорость развития метастатического роста. Эрозирование и изъязвление как опухолевой поверхности, так и окружающих тканей мочевого пузыря сопровождается рядом с воспалительными изменениями выраженным полнокровием и очаговым ангиоматозом, что в данном случае является еще более провокационным в плане ускорения метастатического роста [13]. Наличие деструктивных изменений клеток коррелирует со стадией заболевания, поэтому на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA для прогноза наличия деструкции поверхности опухолевых клеток была получена модель **очень хорошего качества**, выявлена точка **cut-off** = **180 ед/мл**. Таким образом, можно предполагать прогрессию опухолевого роста при повышении уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA > 180 ед/мл (рис. 10).

Наличие папилломатоза как такового свидетельствует о начальной стадии опухолевого роста и более благоприятном течении опухолевого процесса, что не противоречит данным литературы [14, 15]. Согласно теории опухолевого роста поля канцеризации – феномен, свойственный, скорее всего, только эпителиальным опухолям, обусловленный защитной барьерной функцией эпителиальных клеток.

Рис. 10. ROC-анализ прогноза наличия деструкции поверхности опухолевых клеток на основании показателя уровня анти-ВЭБ Ig-EBNA.

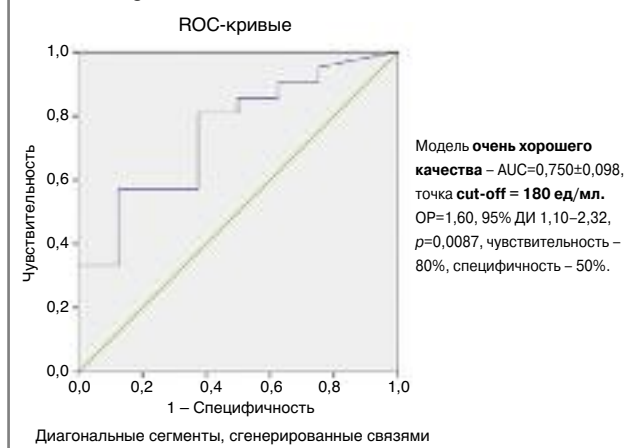


Рис. 11. ROC-анализ прогноза наличия папилломатоза на основании показателя уровня анти-ЦМВ IgG.

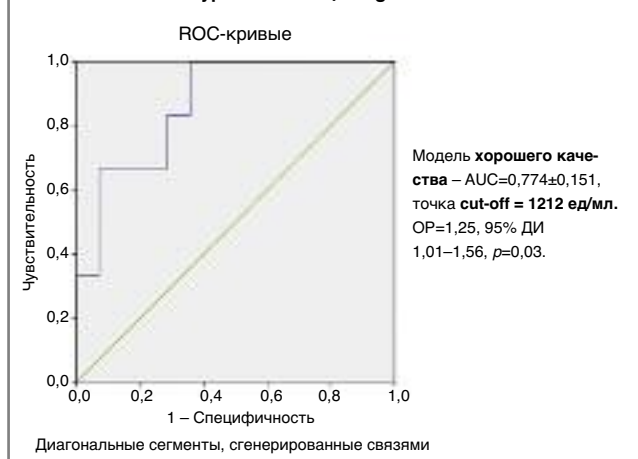


Рис. 12. Фрагмент уротелиальной карциномы: участок щупальцеобразной инвазии, в прилежащей строме выраженный воспалительный инфильтрат. Ув. 44.

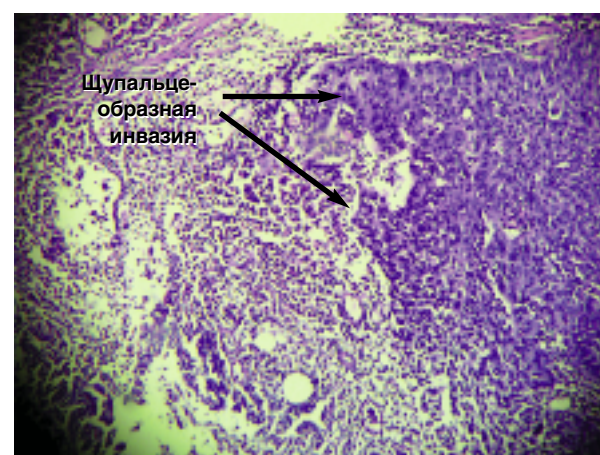


Рис. 13. ROC-анализ прогноза наличия каплевидного типа инвазии на основании показателя уровня анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG.

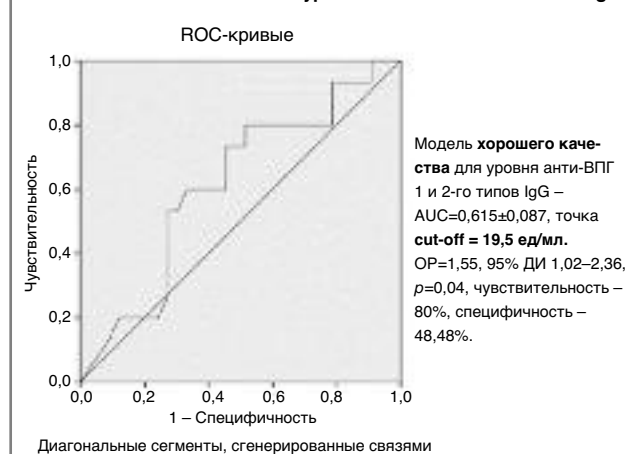
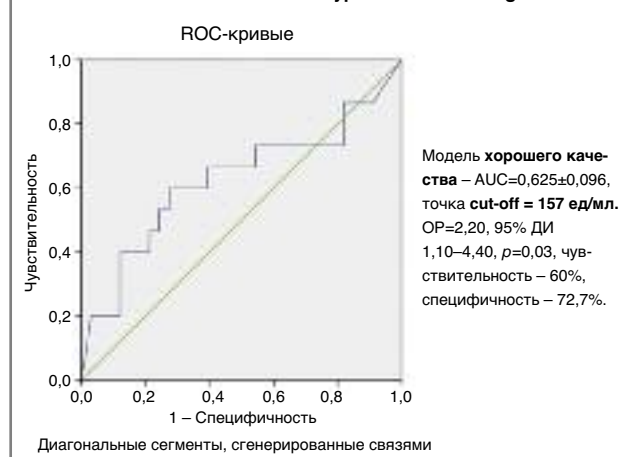


Рис. 14. ROC-анализ прогноза наличия каплевидного типа инвазии на основании показателя уровня анти-ВЭБ IgG-EBNA.



Осуществление защитной функции предполагает воздействие на пласт эпителиальных клеток экологически вредных, в том числе канцерогенных веществ. В результате образуются протяженные районы, содержащие клетки с генетически измененным 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 [6]. По нашим данным, папилломатоз не был ассоциирован с высокой стадией процесса, степенью анаплазии, а также не выявлено ассоциации папилломатоза с иммунологическими и морфологическими признаками герпес-вирусных инфекций (ЦМВ и ВЭБ). На основании показателя анти-ЦМВ IgG с целью прогнозирования наличия папилломатоза нами получена модель хорошего качества, выявлена точка **cut-off** = **1212 ед/мл** (рис. 11).

Если рассматривать прогностические точки (точки разбивания) уровня противовирусных антител у больных немусечно-инвазивным РМП, то, несмотря на то что не все данные были статистически достоверными, мы получили модели хорошего и отличного качества с высоким ДИ. Отсутствие статистической достоверности в данном случае связано с небольшим числом больных. Сводные данные представлены в таблице.

Для каплевидного, щупальцеобразного (рис. 12) вида инвазии характерны обратные коррелятивные связи со степенью дифференцировки опухоли ($R=-0,215$, $p=0,051$), прямые – с наличием папилломатоза ($R=0,310$, $p=0,006$).

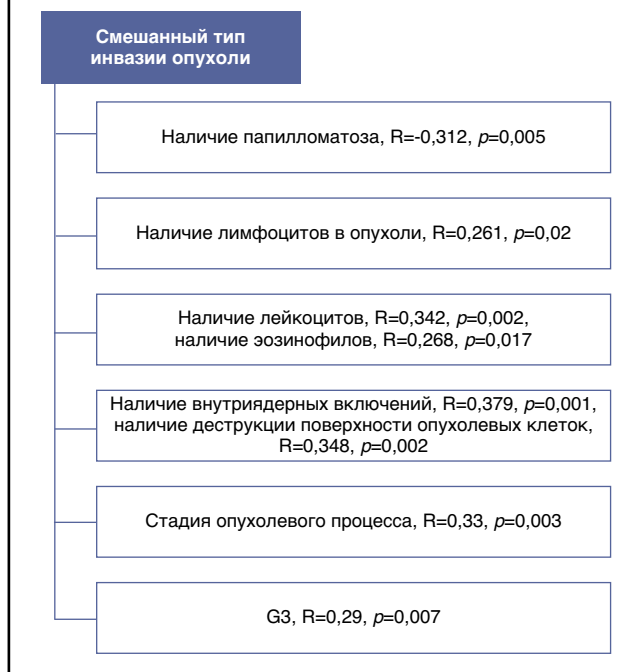
С целью прогнозирования наличия каплевидного типа инвазии опухолевого роста на основании уровня анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG мы получили модель **хорошего качества**. Выявлена точка **cut-off** = **19,5 ед/мл** (рис. 13).

С целью оценки каплевидного типа инвазии на основании показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA получена модель **хорошего качества**, выявлена точка **cut-off** = **157 ед/мл** (рис. 14).

Коррелятивные связи смешанного вида инвазии представлены на рис. 15.

Соотношение морфологических изменений с уровнем противовирусных антител у больных немышечно-инвазивным РМП	
Морфологические изменения	Показатели уровня противовирусных антител
Наличие периваскулярной лимфоидной инфильтрации	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 400 ед/мл . ОР=1,09, 95% ДИ 0,67–1,76, $p=0,7$, чувствительность – 61,1%, специфичность – 43,7%
Наличие лимфоцитов в опухоли	Анти-ВЭБ Ig-EBNA: выявлена точка cut-off = 275 ед/мл . ОР=1,56, 95% ДИ 0,69–3,51, $p=0,186$, чувствительность – 78,95%, специфичность – 50%
Наличие очаговой гиперплазии лимфоцитов, в том числе в виде фолликулов	Анти-ВЭБ IgG-VCA: выявлена точка cut-off = 583 ед/мл . ОР=1,20, 95% ДИ 0,89–1,62, $p=0,21$, чувствительность – 78,95%, специфичность – 34,38%
Наличие койлоцитоза	Анти-ВЭБ IgG-VCA: выявлена точка cut-off = 256 ед/мл . ОР=1,20, 95% ДИ 0,89–1,62, $p=0,25$, чувствительность – 52,27%, специфичность 61,54%
	Анти-ВЭБ IgG-EBNA: выявлена точка cut-off = 254,5 ед/мл . ОР=1,82, 95% ДИ 1,18–2,81, $p=0,39$, чувствительность – 74,7%, специфичность – 37,5%
Деструкция поверхности клеток опухоли	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 670 ед/мл
Наличие папилломатоза	Анти-ВЭБ Ig-EA: выявлена точка cut-off = 10,0 ед/мл . ОР=1,18, 95% ДИ 0,17–8,28, $p=0,0338$, чувствительность – 76,47%, специфичность – 61,9%
Наличие внутриядерных включений	Анти-ВЭБ IgG-EBNA: выявлена точка cut-off = 180 ед/мл . ОР=1,29, 95% ДИ 0,91–1,83, $p=0,15$, чувствительность – 73,5%, специфичность – 42,86%
	Анти-ЦМВ IgG: выявлена точка cut-off = 400 ед/мл . ОР 1,09, $p=0,7$, чувствительность – 61,1%, специфичность – 43,75% и ОР 1,29, $p=0,68$

Рис. 15. Коррелятивные связи между смешанным типом инвазии опухоли и морфологическими изменениями, стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли.

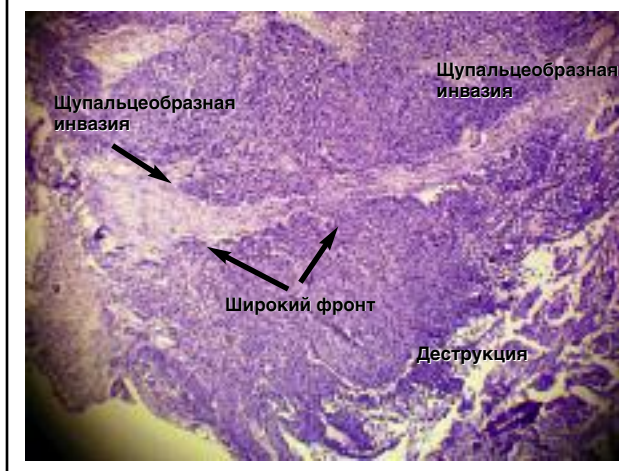


Как видно из рис. 15, смешанный тип инвазии (рис. 16) также характеризуется усилением лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации и цитопатических изменений, а также отсутствием папилломатоза.

Заключение

По всей видимости, ВЭБ и ЦМВ воздействуют на TGF- β , Wnt, Notch, p53, FGFR3, возможно, и в стволовых клетках мочевого пузыря, изменяя их дифференцировку и снижая выживаемость пациентов. В таком случае становится понятна точка зрения M.Gulley [11], который предлагает использование терапии, направленной на разрушение опухоль-ассоциированных генных путей человека либо деструкцию инфицированных клеток через индукцию литических ВЭБ-генов. Учитывая гиперэкспрессию PD-L1 и PD-L2ВЭБ-инфицированными опухолевыми клетками, пациентам, возможно, показано назначение препаратов анти-PD-L1, которые находятся в стадии разработки. Однако есть первые результаты, которые свидетельствуют об

Рис. 16. Фрагмент уротелиальной карциномы: множественные участки инвазивного роста смешанного типа – щупальцеобразная инвазия, инвазия «широким фронтом»; в подлежащей строме и на поверхности выраженная деструкция и воспаление. Ув. 44.



эффективности лечения РМП у 43% больных (PD-L1-положительных) [16].

По нашим данным, напряженность лимфоцитарно-плазмочитарного звена и цитопатических изменений как в опухолевой ткани, так и в строме является фактором неблагоприятного прогноза течения РМП и, по всей видимости, наличия у этой категории больных вирус-ассоциированного опухолевого процесса. Такого же мнения придерживаются M.Fukayama и соавт. в отношении ВЭБ-положительного рака желудка [17]. Данные изменения коррелируют со стадией процесса, степенью анаплазии и уровнем противовирусных антител, наличием вирусов в опухолевой ткани, рецидивным характером опухоли. Нами установлены те уровни противогерпетических антител, при которых только появляются эти морфологические изменения. Возрастание уровня противовирусных антител и наличие указанных морфологических изменений могут служить факторами неблагоприятного прогноза опухолевого роста, а также указывать на необходимость проведения противовирусной терапии в послеоперационном периоде, поскольку она будет в данном случае являться **этиологически и патогенетически** оправданной.

На наш взгляд, необходимо проводить исследование уровня противогерпетических антител острой фазы и ПЦР-диагностику наличия вирусных инфекций у пациен-

тов молодого возраста, страдающих РМП, с последующим проведением противовирусной терапии согласно протоколам лечения острых герпес-вирусных инфекций (ВПГ 1 и 2-го типов, ВЭБ, ЦМВ). Это позволит снизить количество рецидивов и перехода опухоли в инвазивный процесс. Кроме того, пациентам с изначально высокими уровнями противовирусных антител, наличием морфологических признаков вирусного поражения мочевого пузыря, при агрессивном характере опухолевого роста целесообразно выполнять иммуногистохимическое исследование на наличие экспрессии PD-L1 с последующей терапией иммунопрепаратами анти-PD-L1, а также проведение противовирусной терапии по показаниям. Это позволит увеличить выживаемость данной категории больных. В послеоперационном периоде пациентам необходимо наблюдение как онколога, так и вирусолога.

Выводы

- Выявленные точки cut-off = 670 ед/мл для анти-ЦМВ IgG и 157 ед/мл – для анти-ВЭБ IgG-EBNA ($p < 0,05$) позволяют прогнозировать с высокой степенью вероятности возможность рецидивирования опухоли мочевого пузыря.
- Множественность поражения мочевого пузыря у больных **немышечно-инвазивным** уротелиальным раком можно предполагать при уровне анти-ВЭБ IgG-EBNA **>350 ед/мл** ($p < 0,05$), для анти-ЦМВ IgG – при более **60,8 ед/мл** ($p < 0,05$).
- При уровне анти-ВЭБ IgG-EBNA **>61,2 ед/мл** ($p < 0,05$) можно прогнозировать наличие лимфоцитов в опухоли и периваскулярной лимфоидной инфильтрации.
- При уровне анти-ВПГ IgG **>17,2 ед/мл** ($p < 0,05$) определяется наличие койлоцитоза.
- Деструктивные изменения опухолевой клетки имеют место при уровне показателя анти-ВЭБ IgG-EBNA **>180 ед/мл** ($p < 0,05$).
- Папилломатоз определяется при уровне анти-ЦМВ IgG **>1212 ед/мл** ($p < 0,05$).
- Для прогноза степени наличия каплевидного типа инвазии опухолевого роста выявлена точка cut-off для анти-ВПГ 1 и 2-го типов IgG **>19,5 ед/мл** ($p < 0,05$), для анти-ВЭБ IgG-EBNA **>157 ед/мл** ($p < 0,05$).

Литература/References

1. Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П.Матвеева. М.: Вердана, 2003; с. 195–407. / Klinicheskaia onkourologiia. Pod red. B.P.Matveeva. M.: Verdana, 2003; s. 195–407. [in Russian]
2. Harald zur Hausen. Infections causing human cancer. Wiley – VCH Verlag GmbH and Co. KGa, Weinheim, 2006; p. 517.
3. Terao S, Shirakawa T, Goda K et al. Recombinant inter; eukin-2 enhanced the antitumor effect of ADV/RSV-HSV-tk/ACV therapy in a murine bladder cancer model. *Anticancer Res* 2005; 25 (4): 2757–60.
4. Sharma P, Callahan MK, Bono P et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.
5. 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.
6. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря. *Альманах клин. медицины*. 2015; 41: 79–88. / Nemtsova M.V., Kushlinskii N.E. Molekuliarnyi patogenez raka mochevogo puzyria. *Al'manakh klin. meditsiny*. 2015; 41: 79–88. [in Russian]
7. Melnick M, Jaskoll T. CMV-induced embryonic mouse organ of Corti dysplasia: network architecture of dysfunctional lateral inhibition. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103 (7): 573–82.
8. Michelson S, Alcamí J, Kim SJ et al. Human cytomegalovirus infection induces transcription and secretion of transforming growth factor beta 1. *J Virol* 1994; 68: 5730–7.
9. Kwon YJ, Kim DJ, Kim JH et al. Human cytomegalovirus (HCMV) infection in osteosarcoma cell line suppresses GM-CSF production by induction of TGF- β . *Microbiol Immunol* 2004; 48: 195–9.
10. Wan XX, Yi H, Qu JQ et al. Integrated analysis of the differential cellular and EBV miRNA expression profiles in microdissected nasopharyngeal carcinoma and non-cancerous nasopharyngeal tissues. *Oncol Rep* 2015; 34 (5): 2585–601.
11. Gulley ML. Genomic assays for Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e134.
12. Liang Q, Yao X, Tang S et al. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014; 147 (6): 1350–62.
13. Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Завалишина Л.Э. и др. Опухоли мочевого пузыря. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Ю.Андреевой, Г.А.Франка. М.: РМАПО, 2011. / Andreeva Yu.Yu., Danilova N.V., Zavalishina L.E. i dr. Opukholi mochevogo puzyria. Morfologicheskaja diagnostika i genetika. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. Yu.Yu.Andreevoi, G.A.Franka. M.: RMAPO, 2011. [in Russian]
14. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB. Biopsy interpretation of the bladder. 2-nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 271.
15. Chow N, Cairns P, Eisenberger CF et al. Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer* 2000; 89: 514.
16. Powles T et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC). ASCO Annual Meeting 2014.
17. Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99 (9): 1726–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косова Инга Владимировна – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: kosovainga@mail.ru
 Лоран Олег Борисович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: oleg_loran@gmail.com
 Синякова Любовь Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: l.a.sinyakova@mail.ru
 Гундорова Людмила Викторовна – д-р мед. наук, зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: ludovik-213@mail.ru
 Косов Владимир Алексеевич – врач уролог-онколог, вед. специалист ГУ КРОД. E-mail: zinaidakosova@yandex.ru
 Погодина Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-патоморфолог патологоанатомического отделения БУЗ ВО ВОКБ №2. E-mail: utk-irina@yandex.ru
 Колбасов Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, врач-уролог, зав. урологическим отделением ГБУЗ ГКБ №68. E-mail: urology68@rambler.ru