



## Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

© Светлана Ю. Коняшкина, Сергей А. Рева, Сергей Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Тостого, д. 6-8

### Аннотация

**Введение.** Трансуретральная резекция (ТУР) является «золотым стандартом» лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП). Однако высокая частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения говорит не только о необходимости регулярного наблюдения с целью своевременного выявления рецидива опухоли, но также и о необходимости в ряде случаев проведения адъювантной противоопухолевой терапии, направленной на профилактику рецидива и прогрессирования заболевания. В связи с этим пациентам, относящимся к высокой и иногда промежуточной группам риска прогрессирования, в послеоперационном периоде показано проведение адъювантной внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ. Несмотря на длительный опыт применения БЦЖ-вакцины в лечении НМИРМП, до сих пор остаётся открытым вопрос о существовании возможных прогностических маркеров и предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию.

**Цель исследования.** Провести обзор существующих работ, посвящённых использованию различных маркеров в качестве предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП.

**Материалы и методы.** Используя термины «рак мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» в сочетании с «рецидив рака мочевого пузыря», «прогрессирование», «БЦЖ-терапия», «внутрипузырная терапия», «иммунный ответ», «молекулярные маркеры» мы провели поиск соответствующих статей в PubMed/Medline и Google Scholar, опубликованных в период с 2000 по 2022 годы.

**Результаты.** Ведущими в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП остаются клинично-патологические характеристики опухоли и самого пациента. Тем не менее, для повышения эффективности оценки риска развития неблагоприятных исходов рака мочевого пузыря (РМП) и выбора наиболее подходящей стратегии наблюдения и лечения в каждом конкретном случае необходимо внедрение дополнительных параметров оценки. В качестве таких параметров могли бы быть рассмотрены молекулярные и генетические маркеры, позволяющие выявить различия между опухолями на более глубоком уровне.

**Заключение.** В настоящее время отсутствуют маркеры, имеющие высокую доказательность в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП по сравнению с клинично-патологическими характеристиками опухоли и самого пациента. Лучшее понимание молекулярно-генетических путей патогенеза РМП, механизма противоопухолевого эффекта БЦЖ позволит осуществить выбор маркеров, обладающих наиболее высокой специфичностью в отношении РМП, что позволит повысить предиктивную способность существующих в настоящий момент инструментов оценки рисков развития рецидива РМП и его прогрессирования.

**Ключевые слова:** обзор; рак мочевого пузыря; немышечно-инвазивный рак; трансуретральная резекция; БЦЖ-терапия; биомаркеры

**Аббревиатуры:** белок запрограммированной гибели клеток — programmed cell death protein-1 (PD-1); бацилла Calmette–Guérin (БЦЖ), иммуногистохимия (ИГХ); иммуноферментный анализ (ИФА); индекс системного воспаления (СИВ); интерлейкины — interleukins (IL); интерферон-гамма — interferon-gamma (IFN-γ); лиганд запрограммированной смерти-1 — programmed death-ligand-1 (PD-L1); нейтрофильно-лимфоцитарное отношение — neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП); рак мочевого пузыря (РМП); трансуретральная резекция (ТУР); Т-хелперы — T-helpers (Th); фактор некроза опухоли-альфа — tumor necrosis factor-alpha (TNF-α); флуоресцентная гибридизация in situ — fluorescent in situ hybridization (FISH); химиотерапия (ХТ)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С.Ю. Коныашкина — обзор и анализ публикаций, написание текста рукописи; С.С. Рева — концепция исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование; С.Б. Петров — концепция исследования, критический обзор. **✉ Корреспондирующий автор:** Светлана Юрьевна Коныашкина; e-mail: svetakonyashkina@gmail.com **Поступила в редакцию:** 25.07.2022. **Принята к публикации:** 11.10.2022. **Опубликована:** 26.12.2022. **Для цитирования:** Коныашкина С.Ю., Рева С.А., Петров С.Б. Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЛЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Вестник урологии.* 2022;10(4):155-164. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164.

## Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer

© Svetlana Yu. Konyashkina, Sergey A. Reva, Sergey B. Petrov

Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

### Abstract

**Introduction.** Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) is the gold standard treatment for patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). However, the high recurrence rate after TURBT makes necessary not only regular following to reveal recurrence disease timely, but it also talks about a necessity of adjuvant antitumor therapy in some cases, that allows to prevent disease recurrence and progression. In this regard, patients belonging to high- and sometimes intermediate- risk progression groups are shown to undergo postoperative adjuvant intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy. Despite the long experience of using BCG therapy for NMIBC treatment the question of the existence of possible prognostic markers and response predictors to intravesical BCG therapy remains open.

**Objective.** To review cutting-edge data on different markers that can be used as predictive response markers to ongoing intravesical BCG therapy in NMIBC-patients.

**Materials and methods.** A literature search was conducted using PubMed/ Medline and Google Scholar databases. We used terms 'bladder cancer', 'non-muscle-invasive bladder cancer' in conjunction with 'recurrence', 'progression', 'BCG', 'intravesical therapy', 'immune response', 'molecular markers' to choose relevant articles published between 2000 and 2022.

**Results.** Clinical and pathological characteristics of the tumor and the patient himself remain leading in predicting the response to intravesical BCG therapy in NMIBC-patients. However, to improve the effectiveness of assessing the risk of developing adverse BC outcomes and choosing the most appropriate strategy for monitoring and treatment in each case, it is necessary to introduce additional assessment parameters. Molecular and genetic markers could be considered as such parameters, make it possible to reveal differences between tumors at a deeper level.

**Conclusion.** Currently, there are no markers that have high-evidence in predicting response to intravesical BCG therapy in NMIBC-patients compared with the clinical and pathological characteristics of the tumor and the patient himself. The clearer awareness of molecular genetic pathways of BC pathogenesis, the mechanism of BCG antitumor effect will make it possible to competently select markers that have the highest specificity for BC, which will increase the predictive ability of currently existing tools to assess the risks of BC recurrence and progression.

**Keywords:** review; bladder cancer; non-muscle-invasive cancer; transurethral resection; BCG therapy; biomarkers

**Abbreviations:** bladder cancer (BC); chemotherapy (CTx); enzyme immunoassay (ELISA); immunochemistry (ICH); interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ); interleukins (IL); fluorescence in situ hybridization (FISH); neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC); T-helper (Th); transurethral resection of bladder tumor (TURBT); tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ); programmed cell death protein-1 (PD-1); programmed death-ligand-1 (PD-L1); systemic immune-inflammation index (SII)

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.Yu. Konyashkina — literature review, drafting the manuscript; S.S. Reva — scientific guidance, research concept, critical review, scientific editing; S.S. Petrov — research concept, critical review.

✉ **Corresponding author:** Svetlana Yurievna Konyashkina; e-mail: svetakonyashkina@gmail.com

**Received:** 07/25/2022. **Accepted:** 10/11/2022. **Published:** 12/26/2022.

**For citation:** Konyashkina S.Yu., Reva S.A., Petrov S.B. Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):155-164. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164.

### Введение

Трансуретральная резекция (ТУР) является «золотым стандартом» лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) [1]. Однако высокая частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения говорит не только о необходимости регулярного наблюдения, но также и о необходимости в ряде случаев проведения адъювантной противоопухолевой терапии, направленной на профилактику рецидива и прогрессирования заболевания [2]. В связи с этим пациентам, относящимся к высокой и иногда промежуточной группам риска прогрессирования, в послеоперационном периоде показано проведение адъювантной внутрипузырной иммунотерапии — БЦЖ-терапии [1]. Впервые проводить лечение НМИРМП с помощью внутрипузырной инстилляции живой ослабленной *Mycobacterium bovis* предложили в 1976 году А. Morales et al. [3]. За более чем 40-летний опыт применения данного метода лечения последний доказал свою эффективность и преимущество перед применением внутрипузырной химиотерапии (ХТ), поскольку в отличие от ХТ достоверно снижает не только риск развития рецидива заболевания, но и риск его прогрессирования. Так, в пяти метаанализах было показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит ТУР без или в комбинации с ХТ в профилактике рецидива НМИРМП [4–8]. В двух метаанализах сообщается о том, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск прогрессирования опухоли или по меньшей мере отсрочить его [8, 9].

Механизм противоопухолевого действия БЦЖ-вакцины заключается в том, что, воздействуя на стенку мочевого пузыря, микобактерии, входящие в состав вакцины, вызывают сложный каскад реакций, приводящий к усилению функций CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, естественных киллеров (НК-клеток), макрофагов и дендритных клеток в подслизистом слое. При этом наблюдается гиперэкспрессия таких цитокинов, как интерлейкины (IL) -1, -2, -4, -6, -8, -10 и -12, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферона-γ (IFN-γ), опосредующих локальный противоопухолевый иммунный ответ [10].

При этом, несмотря на длительный опыт применения БЦЖ-вакцины в лечении НМИРМП, до сих пор остаётся открытым во-

прос о существовании возможных прогностических маркеров и предикторов ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию.

**Цель исследования:** провести обзор существующих работ, посвящённых использованию различных маркеров в качестве предикторов ответа на проводимую внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП.

### Материалы и методы

Используя термины «рак мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря» в сочетании с терминами «рецидив рака мочевого пузыря», «прогрессирование», «БЦЖ-терапия», «внутрипузырная терапия», «иммунный ответ», «молекулярные маркеры» мы провели поиск соответствующих статей в PubMed / Medline и Google Scholar, опубликованных в период с 2000 по 2022 годы.

### Результаты

В соответствии с рекомендациями American Urological Association / Society of Urologic Oncology (AUA / SUO) для оценки ответа на проводимую внутрипузырную БЦЖ-терапию допустимо использование теста UroVysion. В случае сомнительного результата цитологического исследования мочи могут быть использованы тесты UroVysion, ImmunoCyt [9]. В исследовании S. Savic et al. (2009) сообщалось о том, что выполненный через 6 недель после последней инстилляции БЦЖ-вакцины тест UroVysion предсказал неэффективность терапии у пациентов как с положительным результатом цитологического исследования мочи, так и с сомнительным результатом [11].

В 2012 году А.М. Kamat et al. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 126 пациентов с НМИРМП, получавших внутрипузырную БЦЖ-терапию после ТУР. Перед началом индукционного курса, после его завершения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения проводился анализ образцов мочи с помощью метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). При медиане наблюдения в 24 месяца рецидив заболевания наблюдался у 31,0% пациентов, прогрессирование — у 14,0%. Среди тех пациентов, у которых на фоне проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии был получен положительный результат теста, рецидив заболевания наблюдался в 3 – 5 раз чаще

в сравнении с пациентами с отрицательным результатом теста, а прогрессирование заболевания — в 5 – 13 раз чаще ( $p < 0,01$ ). Время до получения положительного результата FISH также имело значение. Так, среди пациентов с отрицательным исходным результатом FISH, отрицательными тестами на 6-й неделе и 3-м месяце лечения рецидив заболевания наблюдали в 8,3% случаев в то время, как среди пациентов с положительными результатами тестов в каждой из контрольных точек рецидив заболевания был выявлен в 48,1% случаев [12].

Положительные результаты UroVysion до начала лечения БЦЖ-вакциной, на 6-й неделе лечения (перед заключительной инстилляцией индукционного курса), а также через 3 месяца от начала лечения (непосредственно перед первой контрольной цистоскопией) были ассоциированы с выявлением рецидива и прогрессирования заболевания. Рецидив наблюдали у 46,0% и 57,0% пациентов при положительном результате FISH на 6-й неделе и 3-м месяце соответственно, в то время как при отрицательном результате FISH рецидив опухоли в течение 2-х лет наблюдения был выявлен у 10,0% и 8,0% пациентов, соответственно [13].

**Иммунологические / цитокиновые маркеры.** Для оценки ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию может быть использовано определение содержания в моче БЦЖ-индуцированных цитокинов.

A.M. Kamat et al. (2016) в своей работе выделили 12 мочевых цитокинов, оценили изменение их концентрации в моче на фоне проводимой БЦЖ-терапии, разработав номограмму (Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy — CyPRIT) на основании 9 индуцируемых цитокинов (IL-2, IL-8, IL-6, IL-1ra, IL-10, IL-12(p70), IL-12(p40), TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) и TNF- $\alpha$ , которые могут прогнозировать развитие рецидива рака мочевого пузыря (РМП) с точностью до 85,5% (95% ДИ 77,9 – 93,1) [14].

Несколькими годами ранее были опубликованы работы, посвященные изучению роли IL-2, определяемого в моче пациентов, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию [15 – 17]. Высокий уровень IL-2 в моче таких пациентов был ассоциирован с более высоким риском развития рецидива заболевания.

G.N. Thalmann et al. (2000) провели исследование с участием 28 пациентов с РМП,

получающих внутрипузырную иммунотерапию. Целью исследования стала оценка прогностической значимости уровней IL-8 и IL-18 как предикторов ответа на БЦЖ-терапию. Медиана наблюдения составила 66 месяцев. При этом у 12 из 28 пациентов был выявлен рецидив РМП. Средний уровень содержания IL-8 в моче таких пациентов через 6 часов после инстилляции БЦЖ-вакцины составил 851 нг, в то время как у пациентов без рецидива — 4200 нг. Из 8 пациентов с периодом наблюдения более 36 месяцев у 7 (88,0%) не было выявлено рецидива заболевания, а уровень IL-8 в моче этих пациентов составил более 4000 нг. Пациенты, у которых определялось высокое содержание IL-8 (более 4000 нг) после инстилляции БЦЖ-вакцины, имели более благоприятный прогноз в отношении безрецидивного течения заболевания ( $p < 0,05$ ), а пациенты с высоким содержанием IL-18 имели гораздо более длительный период безрецидивной выживаемости ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов, которым проводилась оценка уровня IL-18 в моче, рецидив заболевания был выявлен у 6 из 17 пациентов при медиане наблюдения в 23 месяца. Измерение IL-18 проводилось через 12 часов после инстилляции БЦЖ-вакцины. Среднее содержание IL-18 в моче пациентов с рецидивом РМП составило 2,632 пг, у пациентов без рецидива — 12,258 пг [18].

В исследовании L. Sagnak et al. (2009) при пороговом значении в 112 пг/мл IL-8, определенном через 2 часа после инстилляции БЦЖ-вакцины, предсказал вероятность развития рецидива РМП с чувствительностью 53%, специфичностью 89%, положительная прогностическая ценность — 73% и отрицательная прогностическая ценность — 77%. При сравнении пациентов с уровнем IL-8 выше и ниже порогового значения было продемонстрировано, что показатель безрецидивной выживаемости составил, соответственно, 76,7% и 27,3%, а ожидаемая продолжительность данного периода — 34,9 месяцев против 18,8 месяцев ( $p = 0,006$ ) [19].

Y. Luo et al. (2010) продемонстрировали роль IL-10, также известного как фактор, ингибирующий синтез цитокинов человека (CSIF) и продуцируемого макрофагами в результате стимуляции микобактериями в ответ на БЦЖ-терапию. Было показано, что нейтрализация вышеупомянутого цитокина

повышает эффективность БЦЖ-терапии [20].

T. Cai et al. (2012) подчеркнули роль соотношения IL-6 / IL-10 в организме в оценке вероятности развития рецидива у пациентов высокой группы риска, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию. Пациенты с IL-6 / IL-10 > 0,1 имели более низкую вероятность развития рецидива заболевания [21].

Инстилляция БЦЖ-вакцины вызывает продукцию как цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа (Th1), так и Т-хелперами 2 типа (Th2). Было показано, что активация клеточного иммунитета, обеспечиваемого Th1 приводит к экспрессии таких цитокинов, как IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , которые обладают БЦЖ-индуцируемой противоопухолевой активностью. Напротив, цитокины Th2 (IL-4, IL-5 и IL-10) ингибируют действие БЦЖ-вакцины [22].

R. Pichler et al. (2016) исследовали микроокружение опухоли и изучали её связь с безрецидивной выживаемостью у пациентов с НМИРМП. Был исследован операционный материал с помощью метода иммуногистохимии (ИГХ) с использованием моноклональных антител к макрофагам, ассоциированным с опухолью — TAMs (CD68, CD163), В-лимфоцитам (CD20) и Т-лимфоцитам (CD3, CD4, CD8, GATA3, T-bet, FOXP3 и CD25). Было показано, что отсутствие ответа на БЦЖ-терапию было ассоциировано с малой плотностью CD4+ и GATA3+ Т-клеток, а также высокой экспрессией FOXP3+ и CD25+ регуляторных Т-клеток (Tregs) так же, как и CD68+, CD163+TAMs. При анализе выживаемости более длительный период безрецидивной выживаемости наблюдался у пациентов с более высоким содержанием CD4+ и GATA3+ Т-клеток. Количество TAMs, Tregs and T-bet+ клеток находилось в обратной зависимости с безрецидивной выживаемостью. Таким образом, был сделан вывод о том, что микроокружение опухоли влияет на эффективность БЦЖ-терапии [23].

R. Nunez-Nateras et al. (2014) также исследовали микроокружение опухоли у пациентов с карциномой in situ, получающих внутрипузырную БЦЖ-терапию, основываясь на знаниях о том, что Th1 играют ключевую роль в идентификации и уничтожении вирусов и бактерий, включая микобактерии. В исследовании участвовали 38 пациентов, у 20 из которых наблюдался ответ на внутрипузырную иммунотерапию, а у 18 последняя оказалась неэффективной. Про-

водилась оценка материала, полученного при первичной ТУР с помощью ИГХ. Определялось количество эозинофилов, инфильтрирующих опухоль, проводился тест на дегрануляцию тучных клеток (Th2-ответ), оценивалось количество GATA-3+ Th2-лимфоцитов и T-bet+ Th1-лимфоцитов. Большее содержание эозинофилов в исследуемом материале и положительный тест на дегрануляцию были свойственны пациентам, ответившим на БЦЖ-терапию:  $1,02 \pm 0,17$  против  $0,5 \pm 0,12$  ( $p = 0,01$ ) и  $1,1 \pm 0,15$  против  $0,56 \pm 0,15$  ( $p = 0,04$ ), соответственно. Отношение GATA-3+ Th2-лимфоцитов к T-bet+ Th1-лимфоцитам было выше также у пациентов с ответом на БЦЖ-терапию:  $4,85 \pm 0,94$  против  $0,98 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ) [24].

В 2019 году M. Racioppi et al. провели исследование, целью которого стала оценка возможности использования в клинической практике нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR) в качестве предиктора ответа на БЦЖ-терапию. В исследование было включено 100 пациентов с впервые диагностированным НМИРМП высокой группы риска. В зависимости от значения NLR все пациенты были разделены на 2 группы: 46 пациентов с NLR < 3 и 54 пациента с NLR  $\geq$  3. Медиана наблюдения составила 60 месяцев. У 52 пациентов в течение периода наблюдения рецидива выявлено не было, 48 подверглись радикальной цистэктомии по причине развития рецидива опухоли или прогрессии заболевания на фоне проводимой терапии. Среднее значение NLR среди пациентов, ответивших на БЦЖ-терапию, составило  $2,61 \pm 0,77$ , среди пациентов, не ответивших на внутрипузырную иммунотерапию —  $3,65 \pm 1,16$  ( $p = 0,01$ ). В ходе исследования была выявлена прямая зависимость между значением NLR, риском рецидива ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,01$ ) и прогрессии РМП ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,01$ ) [25].

S. Akan et al. (2021) исследовали роль индекса системного воспаления (СИБ) как предиктора ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию. В исследовании приняли участие 96 пациентов с НМИРМП высокой группы риска. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от ответа на БЦЖ-терапию. В обеих группах оценивали демографические и патологические данные, количество лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови,

отношение нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, СИБ, безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессии заболевания. Период наблюдения за пациентами в среднем составил  $34,635 \pm 14,7$  месяцев. В группе пациентов, у которых БЦЖ-терапия оказалось неэффективной, наблюдались более высокие СИБ, количество лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, чем в группе пациентов, ответивших на БЦЖ-терапию. Таким образом, был сделан вывод о том, что СИБ может быть успешно использован в качестве неинвазивного и недорогого предиктора ответа на БЦЖ-терапию. При значении СИБ, равном 672,75 и выше, можно ожидать неудачу при проведении БЦЖ-терапии и прогрессирование до мышечно-инвазивного РМП. Однако полученные результаты должны быть подтверждены в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях с участием больших групп пациентов [26].

А.А. Elsayy et al. (2021) провели исследование, посвящённое изучению роли различных иммунологических маркеров в оценке ответа на БЦЖ-терапию. В исследование вошло 204 пациента. У всех пациентов был выполнен забор крови и мочи непосредственно перед началом индукционного курса БЦЖ-терапии и через 4 часа после шестой инстилляции. При этом в моче с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали содержание IL-2 и IL-10, в крови — TNF- $\alpha$ , CTLA-4, факторов транскрипции (GATA3+, T-bet+, FoxP3+) путём проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Характер изменений каждого из маркеров, их кратность оценивали в зависимости от того или иного исхода лечения (полный ответ/рецидив/прогрессирование). Повышение IL-2 и TNF- $\alpha$  наблюдалось у всех пациентов, у 188 пациентов (92,2%) наблюдалось снижение CTLA-4, у 192 (94,1%) пациентов — снижение FoxP3+. Полный ответ был достигнут у 186 пациентов (91,2%). При этом была выявлена корреляция между изменениями TNF- $\alpha$ , IL-10 и частотой полного ответа на БЦЖ-терапию ( $p = 0,001$  и  $p = 0,03$ , соответственно). При медиане наблюдения, равной 37 месяцам, у 104 пациентов (56%) был выявлен рецидив РМП, ассоциированный с изменениями IL-10, CTLA-4, T-bet+, FoxP3+ и GATA3+ / T-bet+ ( $p =$

$0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,02$ ,  $p = 0,009$  и  $p = 0,001$ , соответственно). Прогрессия заболевания наблюдалась у 34 пациентов (18,3%). IL-10, CTLA-4, T-bet+ и GATA3+ / T-bet+ оказались независимыми предикторами опухолевой прогрессии ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,02$  и  $p = 0,001$ , соответственно) [27].

**Белковые биомаркеры.** В 2009 году в работе J. Palou et al. сообщалось о возможности использования эзрина, входящего в семейство эзрин-радиксин-моэнзим и участвующего в экспрессии белков на поверхности мембраны клеток, мембранном транспорте, эндоцитозе и способствующего метастазированию опухолей, как маркера прогрессии РМП после БЦЖ-терапии у пациентов со стадией T1G3. CK20 и Ki-67 также рассматривались как прогностические маркеры, ассоциированные с более плохим прогнозом заболевания у пациентов, получающих БЦЖ-терапию [28].

В исследовании S. Bertz et al. (2014) сообщалось о том, что содержание эзрина ассоциировано с более высоким риском прогрессии заболевания у пациентов со стадией T1G3 после индукционного курса БЦЖ-терапии. CK20 и Ki-67 также являлись прогностическими маркерами прогрессии заболевания у пациентов, получающих БЦЖ-терапию [29].

Однако в исследовании P.U. Malmstrom et al. (2017) с участием 294 пациентов была проведена оценка экспрессии эзрина, CK20 и Ki-67 в опухолевой ткани. Конечными точками являлись безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессии заболевания и выживаемость, свободная от неудач лечения. Ни один из биомаркеров не смог предсказать время до развития какого-либо из событий. Единственным прогностическим фактором развития рецидива и прогрессии опухоли в данном исследовании оказалась мультифокальность поражения [30].

J. Park et al. (2013) исследовали семь биомаркеров (p53, pRb, PTEN, Ki-67, p27, FGFR3, and CD9). В исследование был включён 61 пациент. При этом не было выявлено различий в молекулярном статусе между пациентами с ответом и без ответа на БЦЖ-терапию [31].

**Будущие направления.** Иммуноterapia онкологических заболеваний в наши дни быстро развивается и становится эффективным инструментом для борьбы с раз-

личными видами рака. В последние годы появилось много информации о том, что эффекторные клетки иммунной системы могут быть заблокированы различными ингибиторами, называемыми «иммунными контрольными точками», в норме служащими для предотвращения аутоиммунного повреждения клеток и тканей организма. Зачастую различные опухолевые клетки используют эти ингибиторы, чтобы скрыться от иммунного контроля и избежать уничтожения. На основе этих данных были получены лекарственные препараты, способные ингибировать контрольные точки и индуцировать противоопухолевый ответ.

Одной из таких контрольных точек является PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти), который представляет собой трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на активированных клетках иммунитета, включая CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, моноциты, дендритные клетки, макрофаги, а также инфильтрирующие опухоль клетки [32].

Известны два лиганда рецептора PD-1 — PD-L1 и PD-L2, — один из которых (PD-L1) экспрессируется в различных кроветворных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [33], а также на опухолевых клетках и клетках, инфильтрирующих опухоль — лимфоидных и миелоидных, стромальных [34]. При связывании лиганда PD-L1 опухолевой клетки с рецептором PD-1 Т-лимфоцита происходит угнетение цитотоксической активности Т-клеток посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов [35].

На основании имеющихся знаний и данных можно сделать вывод о том, что гиперэкспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток позволяет им уклоняться от Т-клеток, опосредующих иммунный ответ, а блокирование данного взаимодействия способствует прекращению подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого Т-клеточного иммунитета [36]. Учитывая то, что эффективность БЦЖ-терапии зависит от активности Т-клеток, также можно предположить, что экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках может ослаблять иммунный ответ, приводя к снижению эффективности проводимой БЦЖ-терапии.

Однако на сегодняшний день нет убе-

дительных доказательств того, что экспрессия PD-L1 предсказывает ответ на БЦЖ-терапию, а недавние исследования не смогли продемонстрировать значительную корреляцию между позитивностью PD-L1 и исходами T1 HG после индукционного курса терапии БЦЖ-вакциной [37]. Необходимы более крупные когортные исследования, чтобы определить, существует ли потенциальная роль экспрессии PD-L1 в отношении прогнозирования ответа на БЦЖ-терапию.

### Обсуждение

Характер ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию и вероятность развития неблагоприятных исходов заболевания очень вариабельны. Так, частота развития рецидива РМП на фоне терапии колеблется от 32,6% до 42,1%, а частота его прогрессирования — от 9,5% до 13,4% [38].

В настоящее время ведущими в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП остаются клиничко-патологические характеристики опухоли и самого пациента. Существуют две модели для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдалённого риска рецидива и прогрессирования РМП. Модель риска European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) была разработана Европейской организацией по изучению и лечению рака в 2006 году. Она основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах, таких как количество опухолей, размер опухоли, частота рецидивов, категория, наличие сопутствующей карциномы *in situ* и степень злокачественности опухоли по классификации ВОЗ 1973 года, влияющих на прогноз заболевания [39]. Однако в данное исследование EORTC вошли 2596 пациентов, преобладающая доля которых получала внутрипузырную химиотерапию, и только малый процент из них — внутрипузырную БЦЖ-терапию.

В 2016 году EORTC была предложена прогностическая модель для пациентов, получающих поддерживающую БЦЖ-терапию. Согласно результатам исследования с участием 1812 пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, наиболее важными прогностическими факторами рецидива опухоли являются предыдущая частота рецидивов и количество опухолей, прогрес-

сирования заболевания — стадия и степень злокачественности опухоли [1].

Также интереса заслуживает модель риска Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO), разработанная испанскими исследователями специально для пациентов, получающих БЦЖ-терапию. Шкала оценки основана на семи прогностических факторах: пол, возраст, частота рецидивов, количество опухолей, категория T, сопутствующая карцинома *in situ* и степень злокачественности опухоли [1]. В исследовании CUETO приняли участие 1062 пациента, почти каждый из которых было проведено как минимум 6 инстилляций БЦЖ-вакцины в послеоперационном периоде [40].

Перечисленные системы в настоящее время являются основными используемыми в рутинной клинической практике для оценки риска рецидивирования и прогрессирования РМП.

Стоит отметить, что высокая эффективность модели риска EORTC подтверждена во многих исследованиях, однако онкологические риски у пациентов зачастую переоценены, получающих БЦЖ-терапию, так как последняя достоверно снижает вероятность развития неблагоприятных исходов заболевания [41]. При использовании же модели риска CUETO расчётный риск рецидива ниже, а вероятность прогрессирования заболевания ниже только в случае РМП высокого риска [42].

Данные прогностические системы отличаются достаточно высокой предсказательной точностью. Тем не менее, для повышения эффективности оценки риска развития

неблагоприятных исходов РМП и выбора наиболее подходящей стратегии наблюдения и лечения в каждом конкретном случае необходимо внедрение дополнительных параметров оценки. В качестве таких параметров могли бы быть рассмотрены вышеописанные молекулярные и генетические маркеры, позволяющие выявить различия между опухолями на более глубоком уровне.

Так, применение методов FISH, оценка экспрессии цитокинов мочи в комбинации с клиническими данными могут способствовать более точной оценке ответа на терапию. Основными ограничениями для внедрения в широкую клиническую практику вышеупомянутых маркеров являются сложность их использования, отсутствие валидационных исследований и их высокая стоимость.

### Заключение

В настоящее время отсутствуют маркеры, имеющие высокую доказательность в прогнозировании ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с НМИРМП по сравнению с клинико-патологическими характеристиками опухоли и самого пациента. Лучшее понимание молекулярно-генетических путей патогенеза РМП, механизма противоопухолевого эффекта БЦЖ позволит грамотно осуществить выбор маркеров, обладающих наиболее высокой специфичностью в отношении РМП, что позволит повысить предиктивную способность существующих в настоящий момент инструментов оценки рисков развития рецидива РМП и его прогрессирования.

### Список литературы | References

- 1 Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>
- 2 Balasubramanian A, Gunjur A, Weickhardt A, Papa N, Bolton D, Lawrentschuk N, Perera M. Adjuvant therapies for non-muscle-invasive bladder cancer: advances during BCG shortage. *World J Urol*. 2022;40(5):1111-1124. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03908-x>
- 3 Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116(2):180-3. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6)
- 4 Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):247-56. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>
- 5 Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001;88(3):209-16. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x>
- 6 Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67(6):1216-23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014>



- 7 Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int.* 2004;93(4):485-90.  
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x>
- 8 Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):90-5.  
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3>
- 9 Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964-70.  
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c>
- 10 Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11(3):153-62.  
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- 11 Savic S, Zlobec I, Thalmann GN, Engeler D, Schmauss M, Lehmann K, Mattarelli G, Eichenberger T, Dalquen P, Spieler P, Schoenegg R, Gasser TC, Sulser T, Forster T, Zellweger T, Casella R, Bubendorf L. The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of nonmuscle-invasive bladder cancer after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2899-904.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.24258>
- 12 Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F, Anderson R, Pretzsch SM, Gonzalez GN, Katz RL, Khanna A, Zaidi T, Wu X, Grossman HB, Dinney CP. Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer: results of a prospective trial. *J Urol.* 2012;187(3):862-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.144>
- 13 Kamat AM, Willis DL, Dickstein RJ, Anderson R, Nogueras-González G, Katz RL, Wu X, Barton Grossman H, Dinney CP. Novel fluorescence in situ hybridization-based definition of bacille Calmette-Guérin (BCG) failure for use in enhancing recruitment into clinical trials of intravesical therapies. *BJU Int.* 2016;117(5):754-60.  
<https://doi.org/10.1111/bju.13186>
- 14 Kamat AM, Briggman J, Urbauer DL, Svatek R, Nogueras-González GM, Anderson R, Grossman HB, Prat F, Dinney CP. Cytokine Panel for Response to Intravesical Therapy (CyPRIT): Nomogram of Changes in Urinary Cytokine Levels Predicts Patient Response to Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2016;69(2):197-200.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.023>
- 15 Saint F, Patard JJ, Maille P, Soyeux P, Hoznek A, Salomon L, Abbou CC, Chopin DK. Prognostic value of a T helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):364-7.  
PMID: 11743357
- 16 Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K, Ohmi C, Tei Y, Yoshihiro S, Ohmoto Y, Naito K. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Immunol Immunother.* 2003 Aug;52(8):481-6.  
<https://doi.org/10.1007/s00262-003-0384-9>
- 17 de Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol.* 1996;155(2):477-82.  
PMID: 8558640
- 18 Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Möhrle K, Cecchini MG, Studer UE. Urinary Interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000;164(6):2129-33.  
PMID: 11061941
- 19 Sagnak L, Ersoy H, Ozok U, Senturk B, Ercil H, Bahar G, Ozturk E. Predictive value of urinary interleukin-8 cutoff point for recurrences after transurethral resection plus induction bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle-invasive bladder tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7(2):E16-23.  
<https://doi.org/10.3816/CGC.2009.n.016>
- 20 Luo Y, Han R, Evanoff DP, Chen X. Interleukin-10 inhibits Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG)-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(3):359-68.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04105.x>
- 21 Cai T, Nesi G, Mazzoli S, Meacci F, Tinacci G, Luciani LG, Ficarra V, Malossini G, Bartoletti R. Prediction of response to bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle invasive bladder cancer patients through interleukin-6 and interleukin-10 ratio. *Exp Ther Med.* 2012;4(3):459-464.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2012.634>
- 22 Atkins H, Davies BR, Kirby JA, Kelly JD. Polarisation of a T-helper cell immune response by activation of dendritic cells with CpG-containing oligonucleotides: a potential therapeutic regime for bladder cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* 2003;89(12):2312-9.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601474>
- 23 Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schäfer G, Culig Z, Brunner A. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget.* 2016;7(26):39916-39930.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9537>
- 24 Nunez-Nateras R, Castle EP, Protheroe CA, Stanton ML, Ocal TI, Ferrigni EN, Ochkur SI, Jacobsen EA, Hou YX, Andrews PE, Colby TV, Lee NA, Lee JJ. Predicting response to bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with carcinoma in situ of the bladder. *Urol Oncol.* 2014;32(1):45.e23-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.06.008>
- 25 Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. Can Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predict the response to BCG in high-risk non muscle invasive bladder cancer? *Int Braz J Urol.* 2019;45(2):315-324.  
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0249>
- 26 Akan S, Ediz C, Sahin A, Tavukcu HH, Urkmez A, Horasan A, Yilmaz O, Verit A. Can the systemic immune inflammation index be a predictor of BCG response in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer? *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13813.  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.13813>
- 27 Elsayy AA, Abol-Enein H, Laymon M, Ahmed AE, Essam A, Hamam ET, Zidan AA, Zahran MH, Shokeir AA, Awadalla A. Predictive value of immunological markers after bacille Calmette-Guérin induction in bladder cancer. *BJU Int.* 2022;130(4):444-453.  
<https://doi.org/10.1111/bju.15582>
- 28 Palou J, Algaba F, Vera I, Rodriguez O, Villavicencio H, Sanchez-Carbayo M. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2009;56(5):829-36.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.062>

- 29 Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, Link S, Hofstädter F, Hartmann A. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2014;65(1):218-26. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.033>
- 30 Malmström PU, Hemdan T, Segersten U. Validation of the ezrin, CK20, and Ki-67 as potential predictive markers for BCG instillation therapy of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2017;35(8):532.e1-532.e6. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.03.010>
- 31 Park J, Song C, Shin E, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Do molecular biomarkers have prognostic value in primary T1G3 bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy? *Urol Oncol.* 2013;31(6):849-56. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.06.004>
- 32 Ji M, Liu Y, Li Q, Li XD, Zhao WQ, Zhang H, Zhang X, Jiang JT, Wu CP. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *J Transl Med.* 2015;13:5. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0373-0>
- 33 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(2):207-12. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
- 34 Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-8. <https://doi.org/10.1038/85330>
- 35 Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol.* 2015;68(2):267-79. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.032>
- 36 Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558-62. <https://doi.org/10.1038/nature13904>
- 37 Wankowicz SAM, Werner L, Orsola A, Novak J, Bowden M, Choueiri TK, de Torres I, Morote J, Freeman GJ, Signoretti S, Bellmunt J. Differential Expression of PD-L1 in High Grade T1 vs Muscle Invasive Bladder Carcinoma and its Prognostic Implications. *J Urol.* 2017;198(4):817-823. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.102>
- 38 Kamat AM, Li R, O'Donnell MA, Black PC, Roupert M, Catto JW, Comperat E, Ingersoll MA, Witjes WP, McConkey DJ, Witjes JA. Predicting Response to Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy: Are We There Yet? A Systematic Review. *Eur Urol.* 2018;73(5):738-748. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.003>
- 39 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 475-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>
- 40 Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Hernandez R, Madero R, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Isorna S, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol.* 2008;53(5):992-1001. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.10.006>
- 41 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Ojea A, Portillo J, Montesinos M, Gonzalez M, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol.* 2011;60(3):423-30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033>
- 42 Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñero L, Gonzalez M, Portillo J, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan M, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas M, Martinez-Piñero JA. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009;182(5):2195-203. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.016>

#### Сведения об авторах | Information about the authors

**Светлана Юрьевна Коняшкина** — врач-уролог онкологического отделения №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России г. Санкт-Петербург Россия

**Svetlana Yu. Konyashkina** — M.D.; Urologist, Oncology Division No.6 (Andrology and Oncological Urology), Research Centre of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-2311-134X>  
[svetakonyashkina@gmail.com](mailto:svetakonyashkina@gmail.com)

**Сергей Александрович Рева** — кандидат медицинских наук; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России г. Санкт-Петербург Россия

**Sergey A. Reva** — M.D., Cand.Sci.(Med); Head, Oncology Division No.6 (Andrology and Oncological Urology), Research Center of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>  
[sgreva79@mail.ru](mailto:sgreva79@mail.ru)

**Сергей Борисович Петров** — доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России г. Санкт-Петербург Россия

**Sergey B. Petrov** — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Research Centre of Urology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>  
[petrov-uro@yandex.ru](mailto:petrov-uro@yandex.ru)