

## Клинико-морфологические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, влияющие на рецидив заболевания

М.А. Гусниев<sup>1</sup>, В.В. Печникова<sup>1</sup>, С.А. Гусниев<sup>1</sup>, М.Ю. Гуцин<sup>1</sup>,  
З.В. Гиоева<sup>2</sup>, А.М. Пишихачев<sup>3</sup>, Л.М. Михалева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ, Россия

<sup>3</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*Введение.* Рак мочевого пузыря – наиболее распространенное злокачественное новообразование мочевыделительной системы, которое представлено несколькими подтипами – мышечно-неинвазивными (поверхностными), мышечно-инвазивными и метастатическими опухолями. Известно, что мышечно-неинвазивные опухоли рецидивируют в 40–60% случаев и прогрессируют у 10–30% пациентов, поэтому существует потребность в систематизации информации и разработке эффективных схем прогноза рецидива и прогрессии, касающейся мышечно-неинвазивных типов опухолей, для индивидуального подхода к лечению и наблюдению данной группы пациентов. Цель исследования – оценка влияния клинико-морфологических особенностей мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря на риск развития рецидива заболевания.

*Материалы и методы.* В работе проведен ретроспективный анализ данных 100 пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря после стандартной методики лечения с дальнейшим разделением на две группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания. Внутри каждой группы оценивали пол, возраст, размеры опухоли, число очагов поражения, степень дифференцировки при первичном и повторном обращении, а также время наступления рецидива в соответствующей группе пациентов.

*Результаты.* Патоморфологический тип опухоли (ПАТО) высокой степени дифференцировки (G1) имел в среднем меньший размер, чем типы ПАТО умеренной (G2) и низкой (G3) степени дифференцировки ( $p=0,002$ ). Множественное поражение мочевого пузыря практически в 2 раза чаще приводило к рецидивам заболевания, чем наличие одиночной опухоли ( $p=0,001$ ). При увеличении размеров опухолевого образования и при снижении степени дифференцировки достоверно увеличивался риск рецидива ( $p=0,05$ ;  $p=0,01$  для степеней G2 и G3, соответственно).

*Заключение.* Данные исследования показывают, что клинико-морфологические параметры (патоморфологический тип опухоли, объем поражения мочевого пузыря, размеры образования) связаны с рецидивным течением рака мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, рак мочевого пузыря, онкология, патологическая анатомия, рецидив рака мочевого пузыря, клинико-морфологические особенности

**Для корреспонденции:** Людмила Михайловна Михалева. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**Для цитирования:** Гусниев М.А., Печникова В.В., Гусниев С.А., Гуцин М.Ю., Гиоева З.В., Пишихачев А.М., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, влияющие на рецидив заболевания. Клини. эксп. морфология. 2021;10(3):39–46. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.39-46.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.05.2021. Получена после рецензирования 24.05.2021. Принята в печать 15.06.2021.

## Clinical and histological features of non-muscle invasive bladder cancer affecting tumor recurrence

M.A. Gusniev<sup>1</sup>, V.V. Pechnikova<sup>1</sup>, S.A. Gusniev<sup>1</sup>, M.Yu. Gushchin<sup>1</sup>,  
Z.V. Gioeva<sup>2</sup>, A.M. Pshikhachev<sup>3</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

<sup>3</sup> Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Bladder cancer is the most common malignant neoplasm of the urinary system, which is represented by non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), muscle invasive bladder cancer (MIBC), and metastatic tumors. NMIBCs are known to recur in 40–60% of cases and progress in 10–30% of patients. Therefore, information needs to be systematized and effective schemes for the prognosis and individual treatment for NMIBC, developed. The aim of the study was to assess the influence of clinical and histological features of the tumor on the recurrence risk in patients with NMIBC.

**Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of the medical histories of 100 patients with NMIBC after standard treatment. The patients were subsequently divided into two groups depending on the presence or absence of recurrent tumor. On initial and follow-up examinations, we studied sex, age, tumor size, number of lesions, degree of tumor differentiation, and the time of recurrence in the corresponding group of patients.

**Results.** On average, the histological type of tumor with a high degree of differentiation (G1) had a smaller tumor size than histological types of tumor of moderate (G2) and low (G3) differentiation ( $p=0.02$ ). Multiple bladder lesions almost twice as often resulted in recurrent neoplasms than single tumors ( $p=0.01$ ). The risk of recurrence significantly reduced with increasing tumor size and decreasing degree of differentiation ( $p=0.5$ ; and  $p=0.01$  for G2 and G3, respectively).

**Conclusion.** The research data show that clinical and histological features (histological type of tumor, the extension of the bladder lesion, and tumor size) are interrelated with recurrent bladder cancer.

**Keywords:** non-muscle invasive bladder cancer, bladder cancer, oncology, pathology, recurrence of bladder cancer, clinical and histological features

**Corresponding author:** Lyudmila M. Mikhaleva. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**For citation:** Gusniev M.A., Pechnikova V.V., Gusniev S.A., Gushchin M.Yu., Gioeva Z.V., Pshikhachev A.M., Mikhaleva L.M. Clinical and histological features of non-muscle invasive bladder cancer affecting tumor recurrence. *Clin. exp. morphology*. 2021;10(3):39–46. DOI: 10.31088/CEM2021.10.3.39-46 (In Russ.).

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 11.05.2021. **Received in revised form** 24.05.2021. **Accepted** 15.06.2021.

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее распространенное злокачественное новообразование мочевыделительной системы. Уротелиальная карцинома является преобладающим гистологическим типом у пациентов в США и Европе, так как на данный тип опухоли приходится около 90% всех случаев РМП [1]. В структуре онкологической заболеваемости РМП, по разным данным, занимает от четвертого до седьмого места у мужчин и одиннадцатое у женщин [2–6]. Сегодня РМП остается важной медицинской и социальной проблемой в связи с высокой смертностью и инвалидизацией трудоспособного населения. Кроме того, лечение пациентов с РМП приводит к значительной финансовой нагрузке на систему здравоохранения [7–9].

По степени инвазии выделяют несколько форм РМП: мышечно-неинвазивные (поверхностные), мышечно-инвазивные и метастатические опухоли. Мышечно-неинвазивный РМП представляет собой опухоль, ограниченную слизистой оболочкой (T<sub>a</sub> – не-

инвазивный папиллярный рак, T<sub>is</sub> – рак *in situ*, T<sub>1</sub> – рак, ограниченный собственной пластинкой слизистой оболочки). Данный подтип РМП, как известно, рецидивирует в 40–60% случаев и прогрессирует у 10–30% пациентов со снижением степени дифференцировки опухоли [10, 11].

По мнению экспертов, совокупность клинических и морфологических данных пациентов необходимо объединить в единые системы классификации рисков, которые облегчат ведение таких больных [12–21]. Так, в данный момент существует потребность в систематизации информации и разработке эффективных схем прогноза рецидива и прогрессии, касающейся мышечно-неинвазивных типов опухолей, для индивидуального подхода к лечению и наблюдению данной группы пациентов. Таким образом, целью работы стала оценка влияния клинико-морфологических особенностей опухоли на риск развития рецидива РМП у пациентов с мышечно-неинвазивным типом новообразования.

## Материалы и методы

В настоящее ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 100 пациентов с верифицированным уротелиальным мышечно-неинвазивным РМП. Для выполнения работы использованы следующие методы: клинический (сбор анамнеза, физикальный осмотр), лабораторный (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), инструментальный (трансуретральная биопсия мочевого пузыря, ультразвуковое исследование, рентгенография легких, остеосцинтиграфия скелета, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), патоморфологический (гистологическое исследование биопсийного и операционного материала с окрашиванием гематоксилином и эозином).

Исследование включало 69 мужчин и 31 женщину в возрасте от 32 до 94 лет, средний возраст составил  $69,7 \pm 10,7$  года. Каждому участнику выполнялась трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР) с последующими инстилляциями митомицином С (6 курсов) в период с 2015 по 2020 год. После проведения химиотерапии пациенты повторно являлись с целью контроля эффективности проводимого лечения через 6 месяцев, 1 год, 3 года и 5 лет после постановки диагноза. По результатам контрольной явки пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания. Внутри каждой группы сравнивали пол, возраст пациентов, наличие клинических проявлений (макрогематурия), сопутствующих заболеваний, были оценены размеры опухолевого поражения (<0,5 см; 0,6–1 см; 1,1–1,5 см; 1,6–2 см; >2 см), локализация новообразований по отношению к стенкам мочевого пузыря, число злокачественных фокусов, патоморфологический тип опухоли (ПАТО) – высоко-, умеренно-, низкодифференцированные (G1; G2; G3, соответственно) (рис. 1) при первичном и повторном обращении. В группе с прогрессирующим течением заболевания учитывался временной промежуток наступления рецидива.

Для патоморфологического исследования фрагменты тканей мочевого пузыря фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина в течение 72 часов с дальнейшей гистологической проводкой материала в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 300S (Германия). После заливки материала в парафин на станции Leica EG 1160 (Германия) изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм с помощью микротомы LeicaRM 2125 RTS (Германия) с последующим их окрашиванием гематоксилином и эозином.

При статистической обработке данных использовалась программная среда R версии 3.6.1 для Windows. Применялись непараметрический U-критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера, модель логистической регрессии (МЛР), коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

*Клинико-демографические особенности популяции.* В ходе работы были обработаны данные 100 пациентов с одиночным и множественным мышечно-неинвазивным РМП, с размерами опухолей от  $\leq 0,5$  см до  $\geq 2$  см. В исследовании приняли участие 69 мужчин (69%) и 31 женщина (31%), средний возраст составил  $69,7 \pm 10,7$  года. Средняя величина новообразований соответствовала  $2,27 \pm 1,8$  см, далее размеры были разделены на 5 категорий: <0,5 см (1-я категория); 0,6–1 см (2-я категория); 1,1–1,5 см (3-я категория); 1,6–2 см (4-я категория); >2 см (5-я категория). Частота встречаемости данных категорий составила 17, 20, 14, 11, 38%, соответственно. Наиболее часто встречались мышечно-неинвазивные опухоли (87%), степень дифференцировки преимущественно была умеренной (G2). У 86% пациентов было одиночное поражение органа опухолью, у 14% множественное. У более половины пациентов установлен рецидив РМП (54%), а также выявлены клинические проявления – примесь крови в моче (54%). Отмечено, что большая часть пациентов (89%) имела сопутствующие заболевания.

Сравнение групп с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни показало, что женщины в группе в среднем старше мужчин ( $\bar{X} = 72,9 \pm 8,65$  года,  $M = 67,36 \pm 11,25$  года, уровень значимости 95%,  $p = 0,03$ ).

При сравнении средних размеров опухоли, а также локализации опухолевого поражения относительно возраста пациентов статистическая значимость не обнаружена. При сравнении частоты встречаемости размеров опухоли, локализации опухолевого поражения и наступления рецидива для мужчин и женщин с помощью точного теста Фишера значимое различие не выявлено.

*Патоморфологический тип и размеры опухоли.* Сравнение средних размеров опухоли в группах ПАТО (обобщенная линейная модель для гамма-распределения) выявило значимые различия между группой G1 ( $n=30$ ,  $M=1,36$ ) и группами G2 ( $n=46$ ,  $M=2,6$ ,  $p=0,002$ ) и G3 ( $n=24$ ,  $M=2,79$ ,  $p=0,002$ ). Значимые различия между группами G2 и G3 не обнаружены ( $p=0,697$ ).

При сравнении частоты встречаемости размеров опухоли в группах по типам ПАТО с помощью точного теста Фишера было показано значимое различие (табл. 1).

Таким образом, предполагается, что тип ПАТО G1 имеет в среднем меньший размер опухолей, чем типы ПАТО G2 и G3. При сравнении размеров и частоты встречаемости размеров в группах G2 и G3 различия не выявлены.

Сравнение среднего возраста в группах ПАТО (парное тестирование с помощью U-критерия Манна–Уитни и поправкой Бонферрони на множественное тестирование) выявило значимые различия в возрасте между группой G1 ( $n=30$ ; медиана=66) и группами G2 ( $n=46$ ; медиана=70;  $p=0,022$ ) и G3 ( $n=24$ ; медиана=72,5;  $p=0,03$ ).

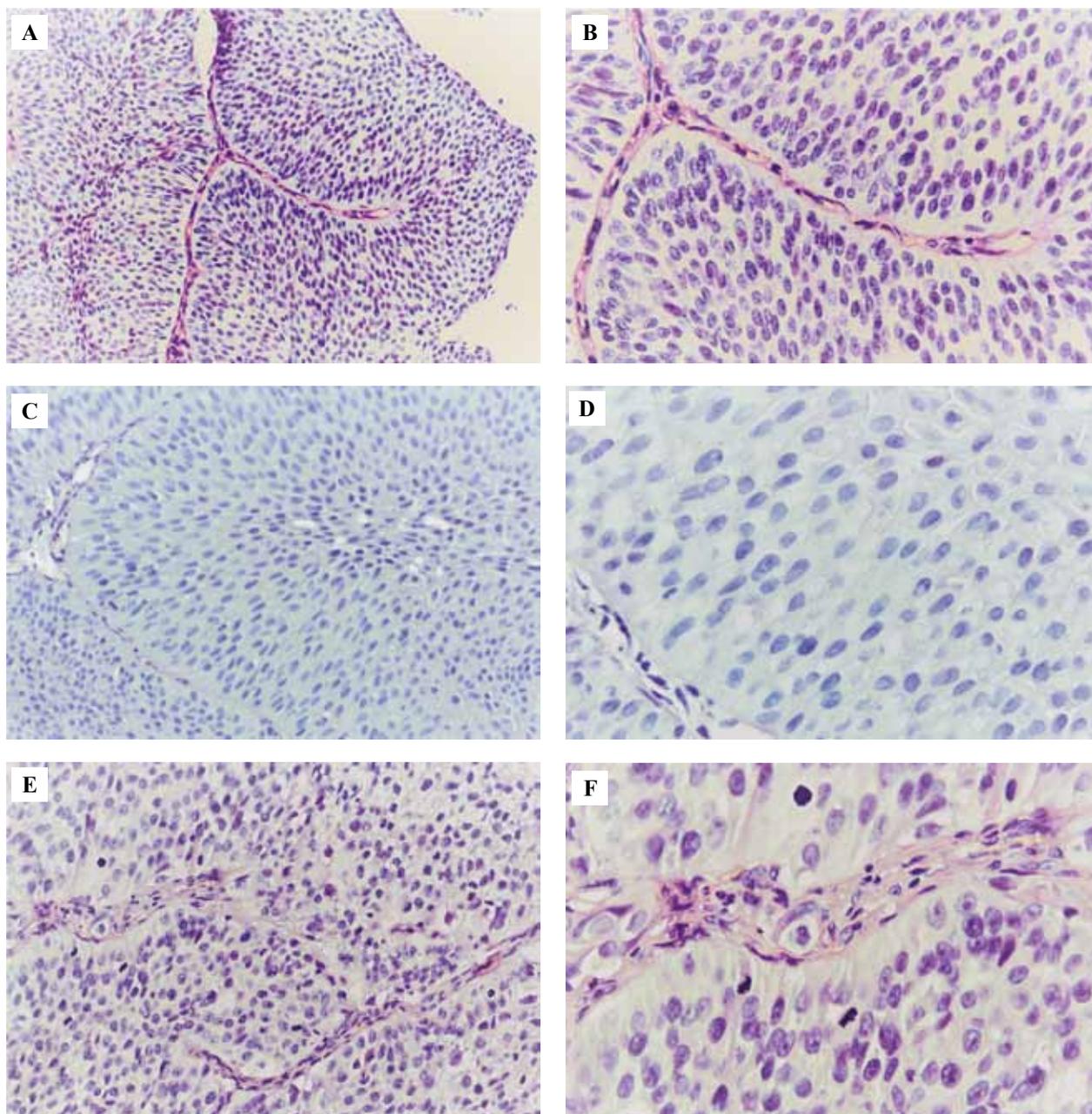


Рис. 1. Патоморфологические типы (ПАТО) мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

А – высокодифференцированный (G1) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря – отсутствие выраженного полиморфизма (ядра униформные, вытянутые, полярность клеток сохранена) и митозов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . В – высокодифференцированный (G1) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

С – умереннодифференцированный (G2) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря – умеренно выраженные изменения полярности клеток, увеличение размеров и формы ядер. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . D – умереннодифференцированный (G2) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

Е – низкодифференцированный (G3) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря – выраженная дезорганизация цитоархитектоники клеток, значительная ядерная атипия и полиморфизм, грубый хроматин, большое количество митозов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . F – низкодифференцированный (G2) мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

Fig. 1. The histological types of NMIBCs.

A – well-differentiated (G1) NMIBC: no pronounced polymorphism (nuclei are uniform and elongated; cell polarity is preserved) and mitoses. H&E stain,  $\times 200$ . B – well-differentiated (G1) NMIBC. H&E stain,  $\times 400$ . C – moderately differentiated (G2) NMIBC: moderately pronounced changes in cell polarity, an increase in the size and shape of nuclei. H&E stain,  $\times 200$ . D – moderately differentiated (G2) NMIBC. H&E stain,  $\times 400$ . E – poorly differentiated (G3) NMIBC: pronounced disorganization of cell cytoarchitectonics, significant nuclear atypia, and polymorphism, coarse chromatin, a large number of mitoses, and desquamation of tumor cells. H&E stain,  $\times 200$ . F – poorly differentiated (G2) NMIBC. H&E stain,  $\times 400$ .

Таблица 1 | Table 1

Распределение частоты встречаемости размеров опухоли по отношению к патоморфологическому типу опухоли (ПАТО) | Distribution of tumor size incidence in relation to the histological tumor type (НТТ)

ПАТО   НТТ	Размер опухоли   Tumor size					p*
	<0,5 см (1-я категория)   <0.5 cm (1st category)	0,6–1 см (2-я категория)   0.6–1 cm (2nd category)	1,1–1,5 см (3-я категория)   1.1–1.5 cm (3rd category)	1,6–2 см (4-я категория)   1.6–2 cm (4th category)	>2 см (5-я категория)   >2 cm (5th category)	
G1 (высокодифференцированная)   G1 (well-differentiated)	10 (33,3%)	9 (30%)	4 (13,4%)	2 (6,7%)	5 (16,6%)	0,009
G2 (умереннодифференцированная)   G2 (moderately differentiated)	7 (15,2%)	6 (13%)	6 (13%)	7 (15,2%)	20 (43,6%)	
G3 (низкодифференцированная)   G3 (poorly differentiated)	0 (0%)	5 (20,8%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	13 (54,2%)	

\*p – уровень статистической значимости различий, обнаруженных при сравнении показателей в группе сравнения (критерий Фишера)

\*p – the level of statistical significance of the differences in comparing indicators in the comparison group (Fisher's test)

Таблица 2 | Table 2

Оценка значимости влияния размеров опухоли на наступление рецидива | Assessment of the significance of tumor size effect on the relapse

Параметр   Parameter	Отношение шансов   Odds ratio	p
Размер опухоли 1,1–1,5 см / размер опухоли <0,5 см   Tumor size 1.1–1.5 cm / tumor size <0.5 cm	15,71	0,01
Размер опухоли 1,6–2 см / размер опухоли <0,5 см   Tumor size 1.6–2 cm / tumor size <0.5 cm	7,87	0,05
Размер опухоли >2 см / размер опухоли <0,5 см   Tumor size >2 cm / tumor size <0.5 cm	20,63	0,0005
Единичная опухоль / множественная опухоль   Single tumor / multiple tumor	0,14	0,08

Анализ влияния клинических и патоморфологических факторов на рецидив опухоли. В ходе наблюдения обнаружено, что рецидив наступил у 54 пациентов группы (54%) в течение промежутка времени от 6 месяцев до 5 лет. Мы оценивали значимость влияния размеров опухоли на наступление рецидива – первого рецидива, повторных (при наличии) и без учета времени наступления рецидива – с коррекцией на возможное влияние возраста и пола пациентов, а также множественности и локализации образования с помощью МЛР (табл. 2).

При увеличении размеров достоверно увеличивался шанс рецидива, однако у пациентов, попавших во 2-ю категорию (0,6–1 см), результаты оказались незначимыми, возможно, ввиду разнородности выборки. Также было показано, что у пациентов с одиночной опухолью имелась тенденция к более низким шансам рецидива по этой модели. Настоящие результаты совпадают с данными, полученными зарубежными коллегами, например, А. Lee et al. и М. Miyake et al. в своих работах

описали взаимосвязь размеров опухоли и времени наступления рецидива [15, 22]. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [23–29].

При изучении влияния ПАТО на вероятность рецидива с помощью МЛР получены следующие результаты: отношение шансов (ОШ) группы G2 к группе G1 составило 2,79 (p=0,05), а ОШ группы G3 к группе G1 4,78 (p=0,01). Таким образом, умеренная и низкая степени дифференцировки злокачественных опухолей мочевого пузыря были ассоциированы с более высокими шансами рецидива. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между ПАТО и категориями размера опухоли оказался равен 0,37 и значимо отличался от нуля (p=0,0001). Согласно полученным результатам нашего исследования, а также данным большого числа авторов, мышечно-неинвазивный рак с высокой дифференцировкой имеет низкий потенциал рецидивирования, однако ряд авторов считает, что таким пациентам показано активное динамическое наблюдение даже

Таблица 3 | Table 3

**Определение частоты рецидива в зависимости от числа опухолевых поражений | Determination of the recurrence rate depending on the multiplicity of the tumor**

Тип опухоли   Tumor type	Отсутствие рецидива   No relapse	Рецидив   Relapse	P*
Одиночная   Single	45 (52,3%)	41 (47,7%)	0,001
Множественная   Multiple	1 (7,1%)	13 (92,9%)	

\*p – уровень статистической значимости различий, обнаруженных при сравнении показателей в группе сравнения (критерий Фишера)

\*p – the level of statistical significance of the differences in comparing indicators in the comparison group (Fisher's test)

после преодоления порога 5-летней выживаемости, так как возможность прогнозирования со временем имеет тенденцию к снижению [30, 31].

Показатель частоты наступления рецидива для множественных и одиночных опухолей продемонстрировал значимое различие (табл. 3). Так, множественное поражение мочевого пузыря практически в 93% наблюдений приводило к рецидиву заболевания, тогда как при наличии одиночной опухоли данное явление встречалось чуть менее чем в половине случаев (47,7%). Аналогичные результаты были получены в работе M. Miyake et al. при анализе когорты из 1555 пациентов [22].

### Заключение

В ходе исследования установлено, что опухоли патоморфологического типа G1 имели в среднем меньший размер, чем образования типов G2 и G3 ( $p=0,002$ ). Показано, что средний возраст пациентов в подгруппах умеренно- и низкодифференцированных злокачественных опухолей выше, чем в подгруппе с новообразованиями высокой степени дифференцировки ( $p=0,022$ ,  $p=0,03$ , соответственно). Отмечено, что множественное поражение мочевого пузыря приводило к рецидивам практически в 2 раза чаще, чем наличие одиночной опухоли ( $p=0,001$ ). При увеличении размеров образования и при снижении степени дифференцировки достоверно увеличивались шансы рецидива ( $p<0,05$  для четырех из пяти категорий). Настоящее исследование имело ограничения в связи с относительно небольшими размерами выборки, ее несбалансированностью, ретроспективной оценкой данных, отсутствием возможностей рандомизации пациентов и информации о наличии вредных факторов (например, курение в анамнезе, работа на производстве с анилиновыми красителями, наличие хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей). Тем не менее полученные результаты показали перспективу для будущей оптимизации клинических рекомендаций по ведению пациентов с мы-

шечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Таким образом, учитывая особенность дизайна работы, необходимо продолжение проспективного исследования для наблюдения данной группы пациентов и дальнейшего выявления клинико-морфологических особенностей мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

### Список сокращений

МЛР – модель логистической регрессии

ОШ – отношение шансов

ПАТО – патоморфологический тип опухоли

РМП – рак мочевого пузыря

ТУР – трансуретральная резекция мочевого пузыря

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева,

А.М. Пшихачев.

Сбор и обработка материала – М.А. Гусниев, В.В. Печникова.

Написание текста – М.А. Гусниев, В.В. Печникова, С.А. Гусниев, М.Ю. Гушин, З.В. Гюева.

Редактирование – Л.М. Михалева, В.В. Печникова.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva,

A.M. Pshikhachev.

Collected the data and performed the analysis – M.A. Gusniev,

V.V. Pechnikova.

Wrote the paper – M.A. Gusniev, V.V. Pechnikova, S.A. Gusniev,

M.Yu. Gushchin, Z.V. Goeva.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, V.V. Pechnikova.

### Литература/References

1. Mikhaleva LM, Pechnikova VV, Pshikhachev AM, Rogov KA, Gusniev MA, Patsap OI et al. Bladder cancer: Update on risk factors, molecular and ultrastructural patterns. *Curr Med Chem*. 2021. DOI: 10.2174/0929867328666210309111731.
2. Kamat AM, Bağcıoğlu M, Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turk J Urol*. 2017;43(1):9–13. DOI: 10.5152/tud.2017.60376.
3. Yoshida T, Kates M, Fujita K, Bivalacqua TJ, McConkey DJ. Predictive biomarkers for drug response in bladder cancer. *Int J Urol*. 2019;26(11):1044–53. DOI: 10.1111/iju.14082.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
5. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
6. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4–34. DOI: 10.1016/j.urolgy.2005.07.062.
7. Mossanen M, Wang Y, Szymaniak J, Tan WS, Huynh MJ, Preston MA et al. Evaluating the cost of surveillance for non-muscle-invasive bladder cancer: An analysis based on risk categories. *World J Urol*. 2019;37(10):2059–65. DOI: 10.1007/s00345-018-2550-x.
8. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M et al. Economic aspects of bladder cancer: What

- are the benefits and costs? *World J Urol.* 2009;27(3):295–300. DOI: 10.1007/s00345-009-0395-z.
9. *Mossanen M, Gore JL.* The burden of bladder cancer care: Direct and indirect costs. *Curr Opin Urol.* 2014;24(5):487–91. DOI: 10.1097/MOU.000000000000078.
  10. *Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al.* European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) – 2019 update. *Eur Urol.* 2019;76(5):639–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.016.
  11. *Пишихачев А.М., Михалева Л.М., Гусниев М.А., Печникова В.В., Полянко Н.И., Сорокин Н.И. и др.* Клинико-морфологические особенности немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы). *Онкоурология.* 2021;17(1):134–141. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.
  - Pshikhachev AM, Mikhaleva LM, Gusniev MA, Pechnikova VV, Polyanko NI, Sorokin NI et al.* Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review). *Cancer Urology.* 2021;17(1):134–141 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.
  12. *Chen MK, Chen ZJ, Xiao KH, Qin ZK, Ye YL, Wen WJ et al.* Predictive value of cadherin-11 for subsequent recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(4):456–64. DOI: 10.1093/jjco/hyz186.
  13. *Descotes F, Kara N, Decaussin-Petrucci M, Piaton E, Geiguer F, Rodriguez-Lafrasse C et al.* Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer.* 2017;117(4):583–7. DOI: 10.1038/bjc.2017.210.
  14. *Simon M, Bosset PO, Rouanne M, Benhamou S, Radulescu C, Molinié V et al.* Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score. *PloS One.* 2019;14(2):e0211721. DOI: 10.1371/journal.pone.0211721.
  15. *Lee A, Lee HJ, Huang HH, Ho H, Chen K.* Low-risk non-muscle-invasive bladder cancer: Further prognostic stratification into the “very-low-risk” group based on tumor size. *Int J Urol.* 2019;26(4):481–6. DOI: 10.1111/iju.13913.
  16. *Fujii Y.* Prediction models for progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A review. *Int J Urol.* 2018;25(3):212–8. DOI:10.1111/iju.13509.
  17. *Fujita N, Hatakeyama S, Momota M, Tobisawa Y, Yoneyama T, Yamamoto H et al.* Impact of substratification on predicting oncological outcomes in patients with primary high-risk non-muscle-invasive bladder cancer who underwent transurethral resection of bladder tumor. *Urol Oncol.* 2020;38(10):795.e9–795.e17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.04.023.
  18. *Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP et al.* Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol.* 2017;198(3):552–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.086.
  19. *Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y.* Guideline of guidelines: Non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119(3):371–80. DOI: 10.1111/bju.13760.
  20. *Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J.* Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade T1 bladder cancer: A meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):643–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6967.
  21. *Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeck K, Serretta V et al.* Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):74–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.040.
  22. *Miyake M, Matsuyama H, Teramukai S, Kinoshita F, Yokota I, Matsumoto H et al.* A new risk stratification model for intravesical recurrence, disease progression, and cancer-specific death in patients with non-muscle invasive bladder cancer: The J-NICE risk tables. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(7):1364–76. DOI: 10.1007/s10147-020-01654-5.
  23. *Jancke G, Rosell J, Jahnsen S.* Impact of tumour size on recurrence and progression in Ta/T1 carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(6):388–92. DOI: 10.3109/00365599.2011.590995.
  24. *Kashif Khan M, Ahmed I, Raza SJ.* Factors effecting recurrence and progression of high grade non invasive bladder cancer treated by intravesical BCG. *Pak J Med Sci.* 2014;30(2):326–30. DOI: 10.12669/pjms.302.4117.
  25. *Su X, Fang D, Li X, Xiong G, Zhang L, Hao H et al.* The influence of tumor size on oncologic outcomes for patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4368943. DOI: 10.1155/2016/4368943.
  26. *Zachos I, Tzortzis V, Mitrakas L, Samarinas M, Karatzas A, Gravas S et al.* Tumor size and T stage correlate independently with recurrence and progression in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with adjuvant BCG. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4185–9. DOI: 10.1007/s13277-013-1547-8.
  27. *Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L et al.* 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):466–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
  28. *Smits G, Schaafsma E, Kiemeneij L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA.* Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology.* 1998;52(6):1009–13. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00374-4.
  29. *Bernardini S, Billerey C, Martin M, Adessi GL, Wallerand H, Bittard H.* The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma. *J Urol.* 2001;165(1):42–6. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00011.
  30. *Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Duvdevani M, Landau EH, Hidas G et al.* “Very-low-risk” bladder tumours – a new entity? *BJU Int.* 2018;121(4):627–31. DOI: 10.1111/bju.14108.
  31. *von Landenberg N, Aziz A, von Rundstedt FC, Dobruch J, Kluth LA, Necchi A et al.* Conditional analyses of recurrence and progression in patients with TaG1 non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2018;36(5):238.e19–238.e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.01.017.

**Информация об авторах**

Магомед Абдуррагимович Гусниев – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Валентина Викторовна Печникова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Садык Абдуррагимович Гусниев – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Михаил Юрьевич Гущин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

Зарина Владиславовна Гиоева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Ахмедхан Мухамедович Пшихачев – доктор медицинских наук, врач-уролог, старший научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына.

**Author information**

Magomed A. Gusniev – External Doctoral Candidate, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0001-9538-8869>

Valentina V. Pechnikova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>

Sadyk A. Gusniev – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-5664-2964>

Mikhail Yu. Gushchin – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.  
<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Achmedkhan M. Pshikhachev – Dr. Sci. (Med.), Urologist, Senior Researcher, Medical Research and Educational Center of the Lomonosov Moscow State University.  
<https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>