



# Перспективы молекулярного профилирования при стратификации и лечении рака мочевого пузыря

Л.Н. Любченко<sup>1,2</sup>, К.М. Чернавина<sup>3</sup>, К.А. Казарян<sup>4</sup>, И.Н. Заборский<sup>5</sup>, О.Б. Карякин<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>5</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

## Аннотация

Современные тенденции онкологической помощи строятся на принципах прецизионной медицины, что обуславливает необходимость идентификации прогностических и предиктивных молекулярно-генетических маркеров. Результаты геномного профилирования рака мочевого пузыря (РМП) представляют широкий спектр генов, вовлеченных в канцерогенез, однако функциональная значимость и клинический потенциал большинства из них изучены недостаточно. Цель настоящего исследования – обобщение современных научно-практических данных о тенденциях прецизионной медицины в области онкоурологии при РМП. Материалами для исследования послужили отечественные и зарубежные базы научных данных, в частности National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием электронного ресурса PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>) и Google Scholar (<https://scholar.google.ru/schhp?hl=ru>), при поиске по ключевым словам: РМП, уротелиальная карцинома, NGS, молекулярное профилирование, гены, *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA*, *TP53*, мутации, экспрессия. Аналитический обзор, касающийся клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических данных по проблематике диагностики и лечения РМП, включал отчеты о доклинических экспериментальных и клинических исследованиях, метаанализы, систематические обзоры, когортные рандомизированные исследования за период 2002–2025 гг. В ряде исследований продемонстрирована связь молекулярно-генетических изменений генов, кодирующих рецепторные и внутриклеточные киназы (*FGFR2/3*, *PIK3CA* и др.), с ранними этапами канцерогенеза РМП при условии вариабельной мультифакторной прогностической значимости с учетом наличия современных молекулярно-направленных препаратов. В частности, в настоящее время для лечения распространенных форм РМП одобрен продемонстрировавший свою эффективность пан-FGFR-ингибитор – эрдафитиниб. Учитывая патогенетические механизмы, важной дальнейшей перспективой применения ингибиторов рецепторных и внутриклеточных киназ при РМП считается разработка и внедрение в клиническую практику высокоселективных системных и локально-доставляемых форм с возможностью их использования в клинически разнородных группах пациентов, в том числе с ранними стадиями заболевания. В свою очередь, альтерации генов, ответственных за репарацию ДНК (*TP53* и др.), ассоциированы с агрессивным течением заболевания и соответствующим менее благоприятным прогнозом. В этом направлении ключевая точка приложения персонализированной терапии – разработка и применение агентов, способных модулировать активность белков системы репарации на различных этапах канцерогенеза. Таким образом, мутационный и функциональный статус генов, вовлеченных в ключевые онкогенные и репарационные пути при РМП, играет важную роль в контексте разработки прогностической модели, а также служит предиктивной мишенью для терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, NGS, молекулярное профилирование, гены, *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA*, *TP53*, мутации, экспрессия

**Для цитирования:** Любченко Л.Н., Чернавина К.М., Казарян К.А., Заборский И.Н., Карякин О.Б. Перспективы молекулярного профилирования при стратификации и лечении рака мочевого пузыря. Современная Онкология. 2025;27(3):1–8. DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203421

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. отд. молекулярной генетики и клеточных технологий НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru); SPIN-код: 9589-9057

Чернавина Карина Максимовна – клинический ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 1457-7046

Казарян Корюн Арташегович – онколог, аспирант ФГАОУ ВО РУДН

Заборский Иван Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 2445-5967

Карякин Олег Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 1486-9379

✉ Liudmila N. Lyubchenko – D. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru); ORCID: 0000-0002-9157-3589; 0000-0003-4775-3299

Karina M. Chernavina – Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8291-804X

Koryun A. Ghazaryan – Graduate Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0009-0005-1614-7650

Ivan N. Zaborskiy – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-5988-8268

Oleg B. Karyakin – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-6112-2840

# Prospects for molecular profiling in bladder cancer stratification and treatment. A review

Liudmila N. Lyubchenko<sup>✉1,2</sup>, Karina M. Chernavina<sup>3</sup>, Koryun A. Ghazaryan<sup>4</sup>, Ivan N. Zaborskiy<sup>5</sup>, Oleg B. Karyakin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

## Abstract

Modern trends in oncological care are based on the principles of precision medicine, which necessitates the identification of prognostic and predictive molecular genetic markers. The results of genomic profiling of bladder cancer (BC) represent a wide range of genes involved in carcinogenesis, but the functional significance and clinical potential of most of them have not been sufficiently studied. The aim of this study was to summarize modern scientific and practical data on the trends in precision medicine in the field of oncology in BC. The materials for the study were domestic and foreign scientific databases, in particular the National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) using the electronic resource PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/schhp?hl=ru>), when searching by keywords: BC, urothelial carcinoma, NGS, molecular profiling, genes, *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA*, *TP53*, mutations, expression. An analytical review concerning clinical, pathomorphological and molecular genetic data on the problems of diagnosis and treatment of BC included reports on preclinical experimental and clinical studies, meta-analyses, systematic reviews, cohort randomized studies for the period 2002–2025. A number of studies have demonstrated the association of molecular genetic changes in genes encoding receptor and intracellular kinases (*FGFR2/3*, *PIK3CA* etc.) with early stages of BC carcinogenesis, provided that the multifactorial prognostic significance is variable, taking into account the availability of modern molecular-targeted drugs. In particular, a pan-FGFR inhibitor, erdafitinib, which has demonstrated its effectiveness, is currently approved for the treatment of common forms of BC. Taking into account the pathogenetic mechanisms, an important further prospect for the use of receptor and intracellular kinase inhibitors in BC is the development and introduction into clinical practice of highly selective systemic and locally delivered forms with the possibility of their use in clinically heterogeneous groups of patients, including those with early stages of the disease. In turn, alterations in genes responsible for DNA repair (*TP53*, etc.) are associated with an aggressive course of the disease and a corresponding less favorable prognosis. In this direction, the key point of application of personalized therapy is the development and use of agents capable of modulating the activity of proteins of the reparation system at various stages of carcinogenesis. Thus, the mutational and functional status of genes involved in key oncogenic and reparation pathways in BC plays an important role in the context of developing a prognostic model, and also serves as a predictive target for therapeutic intervention.

**Keywords:** bladder cancer, urothelial carcinoma, NGS, molecular profiling, gene, *FGFR3*, *TERT*, *PIK3CA*, *TP53*, mutation, expression

**For citation:** Lyubchenko LN, Chernavina KM, Ghazaryan KA, Zaborskiy IN, Karyakin OB. Prospects for molecular profiling in bladder cancer stratification and treatment. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(3): 1–8. DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203421

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Согласно данным международных отчетов GLOBOCAN РМП превалирует в мужской популяции, занимая 6-е место в структуре заболеваемости и 9-е в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В России, по данным А.Д. Каприна и соавт. (2023 г.), абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РМП составило 13 441 случай у мужчин и 3885 случаев у женщин (3:1) [2]. По оценкам Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), 5-летняя распространенность РМП у лиц обоих полов составляет 1 950 315 случаев в мире и 64 848 в России [1].

Согласно патоморфологическим характеристикам РМП классифицируется в зависимости от наличия инвазии в мышечную стенку на немышечно-инвазивный (нМИ-РМП) и мышечно-инвазивный РМП (МИ-РМП). Случаи нМИ-РМП превалируют и составляют 75–85% [70% из которых занимают опухоли Та-стадии, 20% – Т1-стадии и 10% – карцинома in situ (CIS)] [3, 4].

Отсутствие мышечной инвазии ассоциировано с благоприятным прогнозом и почти 90% 5-летней общей выживаемостью (ОВ) [3, 4]. Однако нМИ-РМП нередко рецидивирует [5]. Согласно данным J. Ma и соавт. (2024 г.) показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) в когорте 577 пациентов с нМИ-РМП через 1, 2 и 5 лет составляют 81, 72 и 59% соответственно [6]. Кроме того, 10–30% первично выявленных CIS и Т1-опухолей прогрессируют до МИ-РМП в течение 5 лет [3, 4, 7]. В свою очередь, при наличии мышечной инвазии показатели 5-летней ОВ составляют около 60–70%, при экстравезикулярном же распространении снижаются до 5–30% [3, 8].

Современные тенденции онкологической помощи строятся на принципах прецизионной медицины, что обуславливает необходимость идентификации молекулярно-генетических маркеров, позволяющих стратифицировать пациентов и оптимизировать стратегии диагностики, лечения и профилактики ЗНО на различных стадиях течения неопластического процесса. В последние десятилетия накоплены обширные данные относительно молекулярного профилирования уротелиальных карцином (УК), в том числе предложены различные классификационные системы [9–14]. В 2020 г. международным урологическим консенсусом представлена обобщающая молекулярно-генетическая классификация МИ-РМП, включающая 6 подтипов: люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, богатый стромой, базально-плоскоклеточноподобный и нейроэндокринноподобный [15].

Результаты высокопроизводительного секвенирования при РМП представляют широкий спектр генов, вовлеченных в канцерогенез, однако их функциональная значимость и клинический потенциал изучены недостаточно. Большое количество работ посвящено оценке прогностической и предиктивной роли молекулярно-генетических изменений генов *FGFR2/3*, *TP53*, *PIK3CA*, *TERT* и др., частота выявления которых при уротелиальном РМП варьирует в зависимости от клинко-морфогенетических характеристик, в частности от распространенности неопластического процесса (табл. 1).

Показано, что существует 2 основных молекулярных пути развития и прогрессирования РМП – путь Та (неинвазивная папиллярная карцинома) и путь CIS. При Та преобладают генетически стабильные папиллярные опухоли с альтерациями в гене *FGFR3* (*FGFR3-alt*), возникающие на фоне

Таблица 1. Частота мутаций генов *FGFR3*, *TP53*, *PIK3CA* и *TERT* при РМП по данным высокопроизводительного секвенирования образцов опухолевой ткани  
Table 1. Mutation rates of *FGFR3*, *TP53*, *PIK3CA*, and *TERT* genes in bladder cancer according to high-throughput sequencing of tumor tissue samples

Пациенты	Число генов	Частота мутаций генов, %				Источник
		<i>FGFR3</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>	<i>TERT</i>	
n=131 (МИ-РМП high-grade)	18	12	20	49	–	Cancer Genome Atlas (2014 г.) [13]
n=14 (первичная УК: 5 нМИ-РМП и 9 МИ-РМП)	Экзом	21	–	36	79	M. Nickerson и соавт. (2014 г.) [16]
n=35 (распространенная УК IV стадии)	182	11	26	54	–	J. Ross и соавт. (2014 г.) [17]
n=105 (нМИ-РМП)	341	49	26	21	73	E. Pietzak и соавт. (2017 г.) [18]
n=412 (МИ-РМП)	Экзом	14	22	48	–	A. Robertson и соавт. (2018 г.) [14]
n=956 (нМИ-РМП)	23	95	56	41	77	D. Ward и соавт. (2019 г.) [19]
n=26 (УК in situ)	31	–	12	44	52	S. Garczyk и соавт. (2020 г.) [20]
n=58 (нМИ-РМП)	520	48	26	26	–	Y. Shao и соавт. (2021 г.) [21]
n=39 (МИ-РМП)	161	21	18	59	87	R. Carrasco и соавт. (2022 г.) [22]
n=191 (метастатическая УК)	591	17	14	57	–	J. Damrauer и соавт. (2014 г.) [12]
n=36 (34 нМИ-РМП, 2 МИ-РМП)	523	61	25	17	11	Я.В. Гриднева и соавт. (2024 г.) [23]
n=46 (36 нМИ-РМП и 10 МИ-РМП)	50	52	35	24	–	A. Myszkа и соавт. (2024 г.) [24]

уротелиальной гиперплазии и характеризующиеся мультиочаговым экзофитным характером роста при отсутствии склонности к мышечной инвазии даже при рецидивирующем течении. В свою очередь, CIS нередко представлены плоскими неинвазивными геномно нестабильными опухолями уротелия с положительным мутационным статусом генов *TP53* и/или *RBI*, определяющим более агрессивное течение заболевания и достаточно быструю инвазию в мышечный слой [5, 25]. Хотя концепция двух путей развития РМП привлекательна, при *FGFR3*-ассоциированном опухолевом процессе следует иметь в виду возможность молекулярно-генетического прогрессирования посредством дополнительных молекулярно-генетических изменений, в том числе с вовлечением генов системы репарации ДНК [26, 27].

При оценке опухолевого материала 125 пациентов с РМП после трансуретральной резекции при Та-Т1-стадиях (84,8%) и цистэктомии при  $\geq$ T2-стадии (15,2%) в работе Д.С. Михайленко и соавт. (2021 г.) продемонстрирована достоверно более низкая частота мутаций в генах *FGFR3* и/или *TERT*, а также увеличение частоты мутаций в гене *TP53* в ряду (Та-Т1/low G) > (Т1/high G) > ( $\geq$ T2/любая G) при наличии обратной корреляции встречаемости мутаций *FGFR3* и/или *TERT* при прогрессировании заболевания [28].

### Молекулярно-генетические изменения гена *FGFR3* при РМП

Ген *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3 – рецептор фактора роста фибробластов 3) локализуется на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3) и включает 19 экзонов. Белковый продукт гена – трансмембранный рецептор, относящийся к семейству тирозинкиназ [29]. Взаимодействие рецептора *FGFR3* и его лиганда фактора роста фибробластов приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей (PI3K-AKT-mTOR, MAPK и др.), ответственных за пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [30].

Молекулярно-генетические изменения гена *FGFR3* приводят к лиганд-независимой димеризации соответствующего рецептора и активации каскада внутриклеточных сигнальных путей. Согласно данным, представленным в обзоре R. Dienstmann и соавт. (2014 г.), мутации в гене *FGFR3* при РМП преимущественно локализуются в экзонах 7 и 10, кодирующих внеклеточный и трансмембранный домены соответственно [31]. Более чем в 50% случаев РМП идентифицируется миссенс-мутация NM\_000142.5(*FGFR3*):c.746C>G (p.Ser249Cys) в экзоне 7 гена *FGFR3* (рис. 1) [28, 32, 33]. Онкогенный потенциал данной мутации доказан в исследовании I. Bernard-Pierrot и соавт. (2006 г.): ксенотрансплантация трансфицированной *FGFR3b-S249C*-клетки приводила к развитию неопластического процесса у мышей [34].

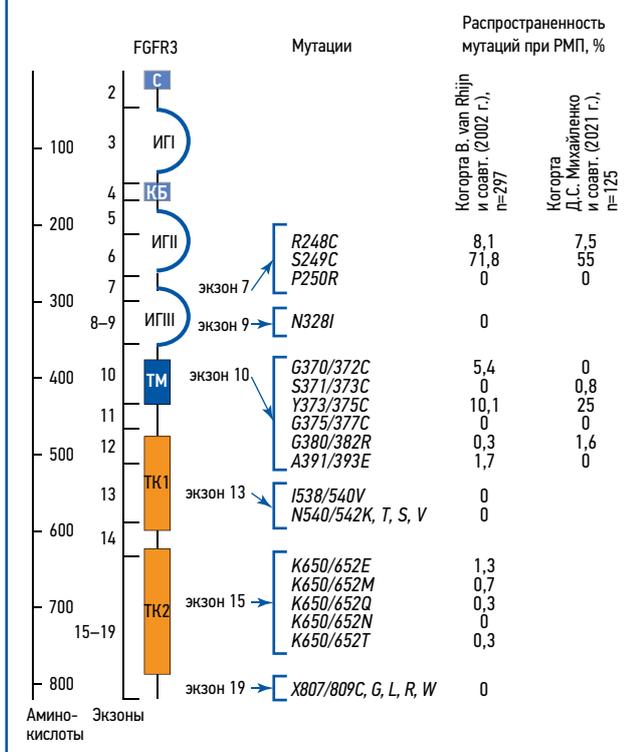
В ряде исследований продемонстрирована связь альтераций гена *FGFR3* с УК более низкой стадии и степени злокачественности, папиллярным морфологическим вариантом строения, а также люминально-папиллярным молекулярным подтипом РМП, ассоциированным с более благоприятным прогнозом [7, 11, 26, 35]. Частота обнаружения молекулярно-генетических изменений гена *FGFR3* превалирует в группе нМИ-РМП в сравнении с МИ-РМП (см. табл. 1). Кроме того, по данным J. van Oers и соавт. (2006 г.), альтерации в гене *FGFR3* идентифицируются в почти 1/3 случаев уротелиальной гиперплазии, что свидетельствует о закономерном течении неопластического процесса согласно Та-пути [36]. Стоит отметить, что в исследовании D. Tomlinson и соавт. (2007 г.) гиперэкспрессия белка *FGFR3* при иммуногистохимическом исследовании 158 образцов РМП наблюдается в 85% опухолей с положительным мутационным статусом гена *FGFR3* (*FGFR3*-mut), а также в 42% случаев опухолей *FGFR3*-дикого типа (*FGFR3*-wt) [37].

Изучение межклеточных взаимодействий и внутриклеточных сигнальных путей, опосредованных регуляторной активностью тирозинкиназы *FGFR*, способствовало разработке таргетных препаратов, модулирующих активность этой молекулы [38]. В 2019 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения *FGFR*-alt-пациентов с местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком, прогрессирующим после цисплатин-содержащей химиотерапии (ХТ), одобрен селективный пан-*FGFR*-ингибитор – эрдафитиниб, продемонстрировавший 40% частоту ответа в клиническом исследовании II фазы [39, 40]. В настоящее время для лечения РМП также проходят клинические исследования и другие селективные ингибиторы тирозинкиназ, специфичные к одной или нескольким изоформам *FGFR*, в частности золигратиниб, инфигратиниб, пемигатиниб, рогаратиниб, футибатиниб и др. [41].

Вовлеченность белков семейства *FGFR* в патогенетические звенья неопластического процесса на ранних этапах развития РМП обуславливает необходимость расширения показаний к применению ингибиторов *FGFR*. В клиническом исследовании II фазы J. Catto и соавт. (2024 г.) системная терапия эрдафитинибом продемонстрировала значительное увеличение 1-летней БРВ у *FGFR*-alt-пациентов с рецидивом папиллярного нМИ-РМП высокого риска после БЦЖ-терапии [иммунотерапия неактивными бактериями Кальметта–Герена] в сравнении со стандартной внутрипузырной ХТ (77% vs 41%) [42]. Несмотря на перспективность использования ингибиторов *FGFR* при различных стадиях РМП, возможность их системного применения ограничена вследствие развития лекарственной резистентности и токсических явлений различной степени выраженности [43].

**Рис. 1. Схематическое изображение доменной структуры мономерной формы рецептора FGFR3 и частота мутаций в различных экзонах гена FGFR3:** КБ – кислотный блок, ИГ – Ig-подобные домены (I, II, III), С – секреторный пептид, ТМ – трансмембранный домен, ТК – тирозинкиназный домен (1, 2) [адаптировано В. van Rhijn и соавт. (2002 г.), S. Lott и соавт. (2009 г.), Д.С. Михайленко и соавт. (2021 г.)] [28, 32, 33].

**Fig. 1. Schematic illustration of the domain structure of the monomeric form of the FGFR3 receptor and the frequency of mutations in different exons of the FGFR3 gene:** КБ – acidic block; ИГ – Ig-like domains (I, II, III); С – secretory peptide; ТМ – transmembrane domain; ТК – tyrosine kinase domain (1, 2) [adapted from B. van Rhijn et al. (2002), S. Lott et al. (2009), D.S. Mikhaylenko et al. (2021)] [28, 32, 33].



В 2024 г. на ежегодной конференции Американской урологической ассоциации Julian Chavaggiа представлены многообещающие результаты применения внутрипузырной системы доставки эрдафитиниба – TAR-210, обеспечивающей устойчивое высвобождение препарата в мочу в течение 90 сут при сохранении низких концентраций препарата в плазме: у 64 *FGFR3*-alt-пациентов с рецидивом нМИ-РМП после БЦЖ-терапии показатель 1-летней БРВ в группе высокого (n=21) и промежуточного (n=43) риска составил 90 и 86% соответственно (при достижении полного ответа у больных промежуточного риска уже на 12-й неделе) [44].

Одно из многообещающих направлений – возможность комбинации ингибиторов FGFR и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Группой W. Jing и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что ингибирование *FGFR3* при *FGFR3*-ассоциированном РМП приводит к повышению уровня PD-L1 посредством влияния на его убиквитинирование через семейство белков NEDD4 [45]. В исследовании II фазы (2023 г.) представлена клиническая эффективность иммунотаргетной терапии при *FGFR3*-alt РМП у пациентов с метастатической УК – не кандидатов на цисплатин-содержащую ХТ (n=87): при комбинации эрдафитиниба с цетрелимабом в сравнении с монотерапией эрдафитинибом общая частота ответа и 1-летняя ОВ составили 54,5% vs 44,2% и 68% vs 56% соответственно [46].

Важное прогностическое и предиктивное значение при назначении ингибиторов контрольных точек в комбинации или без *FGFR*-ингибиторов имеет оценка не только мутационного статуса, но и экспрессионного профиля семейства белков *FGFR*. В исследовании K. Tully и соавт. (2021 г.) при оценке 65 пациентов с метастатическим уротелиальным раком (17% *FGFR3*-alt) установлено, что гиперэкспрессия мРНК *FGFR2* – предиктор благоприятного прогноза при применении ингибиторов

контрольных точек: показатели 1-летней ОВ в группе *FGFR2*-high-пациентов вне зависимости от мутационного статуса гена *FGFR3* составили 68,6%, в то время как у лиц с *FGFR2*-low снижены более чем в 2–3 раза и составили 36,2% при отрицательном и 14,3% при положительном мутационном статусе гена *FGFR3* [47].

В свою очередь, гиперэкспрессия мРНК *FGFR1/3* была критерием включения в нерандомизированное клиническое исследование FORT-2 (2024 г.) по оценке эффективности и безопасности иммунотаргетной терапии у пациентов с местно-распространенной/метастатической УК – не кандидатов на цисплатин-содержащую ХТ: применение комбинации рогагатиниба с атезолизумабом у 29 пациентов позволило достичь объективного ответа в 53,8% случаев, включая 15% полных ответов [48].

Представленные данные свидетельствуют о прогностической и предиктивной ценности молекулярно-генетической оценки мутационного статуса и экспрессионного профиля генов семейства *FGFR* при РМП. В дальнейшем перспективны разработка и внедрение в клиническую практику высокоселективных системных, а также локально-доставляемых ингибиторов *FGFR* с возможностью их использования в клинически разнородных группах пациентов с *FGFR3*-alt-статусом и/или гиперэкспрессией *FGFR1/3*.

### Молекулярно-генетические изменения гена TP53 при РМП

Ген *TP53* (Tumor Protein 53) локализуется на коротком плече хромосомы 17 и считается многофункциональным опухолевым супрессором, ответственным за поддержание стабильности генома [49]. Мутации гена *TP53* приводят к снижению эффективной репарации, подавлению индукции апоптоза, геномной нестабильности, стимуляции неоангиогенеза и в конечном итоге к развитию и прогрессированию опухолевого процесса [50].

На основании ряда исследований частота обнаружения молекулярно-генетических изменений гена *TP53* статистически значимо превалирует в группе МИ-РМП в сравнении с нМИ-РМП (см. табл. 1). Согласно данным метаанализа 7 клинических исследований (n=677) Y. Liao и соавт. (2021 г.) положительный мутационный статус гена *TP53* при РМП может считаться индикатором агрессивного течения неопластического процесса и использоваться для стратификации пациентов (в том числе с нМИ-РМП) [4].

Мультиомиксное исследование Y. Tao и соавт. (2022 г.) на основании анализа экспрессии РНК 52 образцов РМП продемонстрировало связь инактивированного функционального статуса *TP53* с более высокой частотой мутаций в гене *TP53*, более высокой степенью злокачественности и стадийным заболеванием, а также соответствующим менее благоприятным прогнозом. Кроме того, низкая активность *TP53* ассоциировалась с выраженной иммуносупрессией опухолевого микроокружения и экспрессией наборов генов, связанных не только с высоким пролиферативным потенциалом, но и способностью опухолевых клеток активно взаимодействовать с T-reg-иммуносупрессорами на уровне транскриптома [51].

В двух отдельных исследованиях представлены данные о дифференциальных различиях экспрессии генов иммунного ответа в группах РМП с мутантным и диким статусом гена *TP53*. На основании анализа результатов комплексно-секвенирования базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA) авторами разработаны, а на платформе Gene Expression Omnibus (GEO) валидированы *TP53*-ассоциированные иммунные прогностические модели, отличающиеся молекулярно-генетическими изменениями генов иммунного ответа, экспрессией генов иммунных контрольных точек (*PDI*, *CTLA4*, *LAG3*, *HAVCR2* и *TIGIT*), а также составом опухолевого микроокружения [52, 53].

По результатам интегрированного биоинформатического анализа когорты 210 пациентов, получавших иммунотерапию, 412 пациентов когорты TCGA-РМП и 18 клеточных линий РМП Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) Q. Lu и соавт. (2020 г.) установили, что мутации гена *TP53*

ассоциированы с высокой неоантгенной и опухолевой мутационной нагрузкой (ТМВ – Tumor Mutational Burden), считаются потенциальными индикаторами ответа на иммунотерапию и связаны с относительно более благоприятным прогнозом у пациентов при применении ингибиторов контрольных точек: в когорте с положительным мутационным статусом гена *TP53* (*TP53-mut*), получавшей иммунотерапию, отмечена более продолжительная ОВ в сравнении пациентами без мутаций в гене *TP53* – *TP53-wt* ( $p=0,041$ ). При этом в общей когорте TCGA-РМП отмечалась сравнимая ОВ и выживаемость без прогрессирования у *TP53-mut* и *TP53-wt*-пациентов, что подтверждало благоприятную прогностическую роль мутаций гена *TP53* при применении иммунотерапии, а также отсутствие связи мутационного статуса гена *TP53* с ответом на другие схемы лекарственного лечения [54]. Кроме того, оценка чувствительности *TP53-mut*-клеточных линий РМП к химиотерапевтическим агентам продемонстрировала эффективность применения гемцитабина, Митомицина-С и доксорубина в сравнении с *TP53-wt* [54]. Подобные ассоциации представлены в прогностическом анализе X. Wu и соавт. (2020 г.), где *TP53*-ассоциированная иммунная прогностическая модель в группе высокого риска отличалась более высокой чувствительностью к терапии цисплатином ( $p=0,009$ ), гемцитабином ( $p=0,001$ ), в том числе в неоадьювантном режиме, а также к анти-PD-1-терапии ( $p=0,023$ ) [52].

Учитывая ключевую роль гена *TP53* в развитии и прогрессировании РМП, все больший интерес научного сообщества сосредоточен на разработке новых терапевтических стратегий: идентифицированы синтетические пептиды С-концевого и основного доменов *TP53*, а также модулирующие агенты, способные восстанавливать противоопухолевую активность белкового продукта гена, что требует дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику [55].

### Молекулярно-генетические изменения гена *PIK3CA* при РМП

Ген *PIK3CA* (phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit alpha –  $\alpha$ -каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы) локализуется на длинном плече хромосомы 3 (3q26) и кодирует одну из 4 каталитических субъединиц фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) – ключевой молекулы внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. Данный путь активируется посредством тирозинкиназных рецепторов и рецепторов, сопряженных с G-белком, обладает антиапоптогическим действием, способствует пролиферации клеток и повышению их выживаемости [56–58].

Онкогенная активация PI3K при ЗНО наиболее часто становится результатом миссенс-мутаций в экзонах 9 и/или 20 гена *PIK3CA* [59]. При РМП перестройки гена *PIK3CA* идентифицируются в 10–50% случаев – преимущественно на ранних стадиях и при низкой степени злокачественности (см. табл. 1) [58, 60, 61].

В исследовании M. Duenas и соавт. (2015 г.), включавшем 86 пациентов с РМП (88% со стадией  $\leq T1$ ), частота обнаружения альтераций гена *PIK3CA* (мутации, увеличение числа копий или и то, и другое) составила 48%. В опухолях низкой степени злокачественности мутации гена *PIK3CA* сочетались с абберациями гена *FGFR3*, в то время как в опухолях высокой степени злокачественности данные изменения встречались одиночно или в комбинации. Наименьшая частота рецидивов РМП наблюдалась у пациентов без изменения нуклеотидной последовательности генов *PIK3CA* и *FGFR3*. В свою очередь, альтерации гена *PIK3CA* ассоциировались с низким риском рецидива ( $p=0,03$ ), зависящим, однако, от мутационного статуса гена *FGFR3*: частота рецидива оказалась значимо выше в группе пациентов с сочетанными абберациями генов *PIK3CA* и *FGFR3* ( $p=0,045$ ). При этом группа пациентов с *PIK3CA-wt* и *FGFR3-mut*-статусом имела наиболее высокую частоту рецидивов – >50% через 500 дней ( $p=0,035$ ) [62].

В исследовании L. Shuman и соавт. (2023 г.) на мышинных моделях продемонстрирована патогенетическая роль мутаций гена *PIK3CA* при РМП: наличие *PIK3CA*<sup>H1047R</sup> у мышей через 6 мес приводило к увеличению толщины уротелия и ядерной

атипии, однако при оценке через 12 мес сохранялась люминальная дифференциация при отсутствии признаков прогрессирования неопластического процесса. Представленные данные подтверждают тот факт, что мутации гена *PIK3CA* могут опосредовать ранние неопластические изменения в уротелии, однако дальнейшее прогрессирование с большей вероятностью ассоциировано с дополнительными молекулярно-генетическими изменениями [63], в частности в генах семейств *FGFR* и *RAS* [58, 63].

В более позднем исследовании A. Myszka и соавт. (2024 г.) в когорте 46 пациентов с РМП (36 с нМИ-РМП и 10 с МИ-РМП) также продемонстрировано, что соматические мутации гена *PIK3CA* – прогностический маркер низкого риска рецидива РМП ( $p=0,018$ ): продолжительность БРВ при положительном и отрицательном мутационном статусе гена *PIK3CA* (*PIK3CA-mut* и *PIK3CA-wt*) в среднем составила 764 и 537 дней соответственно ( $p=0,02$ ) [24].

Использование ингибиторов PI3K рассматривается как перспективная стратегия лечения РМП, а также возможный механизм преодоления резистентности к химио- и иммунотерапии [58, 62, 63]. Применение ингибитора пан-изоформ PI3K класса I (бупарлисиба) в клиническом исследовании II фазы (2021 г.) у пациентов с платинорезистентной метастатической УК способствовало достижению контроля заболевания в течение 8 нед у 7/13 пациентов (1 частичный ответ и 6 случаев стабилизации заболевания). Однако подобная умеренная клиническая эффективность при наличии значимых токсических явлений не позволила инициировать исследование III фазы [64].

В доклиническом исследовании L. Wang и соавт. (2017 г.) на клеточных линиях РМП и рака легкого с транслокацией *FGFR3-TACC3* показано синергичное действие ингибиторов *PIK3CA* (BKM120) и *FGFR* (AZD4547) [65]. Однако в клиническом исследовании D. Hуman и соавт. (2019 г.) комбинация алпелисиба (ингибитора PI3K $\alpha$ ) и инфигратиниба (пан-ингибитора *FGFR*) в группе 62 пациентов с солидными опухолями с *PIK3CA-mut* и *FGFR-alt/wt*-статусом (всего 2 пациента с РМП) не продемонстрировала эффективной двойной блокады при высокой частоте прерывания терапии и необходимости редукции доз [66].

В другом доклиническом исследовании E. Vogtman и соавт. (2019 г.) на мышинных моделях продемонстрировано, что мутации гена *PIK3CA* коррелируют с пониженной экспрессией генов иммунного ответа, а ингибирование пути PI3K-AKT-mTOR способствует инфилтрации опухоли иммунными клетками и повышению чувствительности к терапии PD-1-ингибиторами [67].

Таким образом, мутации гена *PIK3CA* при РМП ассоциированы с ранними этапами канцерогенеза, а также с низким риском рецидива и прогрессирования заболевания, зависящим, однако, от мутационного статуса других генов, в частности *FGFR3*. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования по применению изоформно-селективных ингибиторов PI3K при РМП как в монотерапии, так и в комбинациях с целью повышения эффективности лечения и улучшения его переносимости в группах генетически стратифицированных пациентов.

### Молекулярно-генетические изменения гена *TERT* при РМП

Ген *TERT* (англ. telomerase reverse transcriptase – обратная транскриптаза теломеразы) локализуется на коротком плече хромосомы 5 (5p13.33) и включает 16 экзонов [68].

Теломераза – ключевой фермент, регулирующий длину теломер посредством синтеза на концевых участках хромосом теломерных повторов. Активность теломеразы зависит от экспрессии обратной транскриптазы (TERT) и теломеразной РНК (TER, TERC), содержащей матричный участок для многократного синтеза tandemных концевых повторов нуклеотидной последовательности TTAGGG [69–71]. От длины теломер зависит пролиферативный потенциал клетки, или число делений, которые она может совершить до своей гибели. В большинстве дифференцированных соматических клеток теломераза неактивна [70].

При ЗНО мутации и гиперметилирование промотора гена *TERT* приводят к индукции его экспрессии с последующей активацией теломеразы, которая, в свою очередь, способствует поддержанию длины теломер, чем предотвращает репликационное старение клетки [68, 71, 72]. Канцерогенные эффекты *TERT* также связаны с ее способностью взаимодействовать с  $\beta$ -катенином и стимулировать эпителиально-мезенхимальный переход, а также повышать активность металлопротеиназ и экспрессию фактора роста эндотелия сосудов [68–70, 72].

Активация теломеразы наблюдается в ~90% случаев ЗНО [71]. По данным геномного секвенирования S. Gurta и соавт. (2021 г.) 30 773 образцов опухолевой ткани (включая 626 образцов с РМП), мутации и амплификации промотора *TERT* обнаруживаются в 11,3 и 2,3% случаев соответственно. При этом мутации промотора *TERT* преимущественно затрагивают -124 (n=2448, 74%) и -146 (n=790, 24%), реже -138 (n=57, <2%) пары нуклеотидных оснований. При различных ЗНО наиболее часто идентифицируются мутации *NM\_198253.3(TERT):c.-124C>T (C228T; Chr.5:1295228C>T)* и *NM\_198253.3(TERT):c.-146C>T (C250T; Chr.5:1295250C>T)* – в 68% (n=2374) и 22% случаев (n=784) соответственно [73].

Частота выявления альтераций гена *TERT* при РМП, по данным различных исследований, высока и составляет более 60–70% (см. табл. 1) [72–75]: в 50–70% случаев идентифицируется мутация *c.-124C>T (C228T)*, реже (в 8–15% случаев) – *c.-146C>T (C250T)* [22, 76–78]. Согласно результатам экзомного и таргетного секвенирования образцов 54 пациентов с РМП в исследовании M. Nickerson и соавт. (2014 г.) соматические мутации гена *TERT* не коррелировали с молекулярно-генетическими изменениями в других генах [16]. Кроме того, частота обнаружения мутаций и гиперметилирования промотора *TERT* не зависит от распространенности и степени злокачественности РМП [71, 76–79].

Согласно результатам отдельных исследований, а также данных систематического обзора 10 исследований (n=1552) H. Shuai и соавт. (2023 г.) и метаанализа 8 исследований (n=1382) S. Wan и соавт. (2021 г.) мутации промотора *TERT* при РМП имеют прогностическое значение и ассоциированы с более низкими показателями выживаемости ( $p<0,02$ ) и более высокой частотой рецидивов заболевания ( $p<0,001$ ) [78, 80, 81].

По данным исследования R. Sagrasso и соавт. (2022 г.) мутация *c.-124C>T (C228T)* в гене *TERT* при РМП может выступать в качестве биомаркера агрессивности неопластического процесса, поскольку при высокой частоте аллельного варианта (VAF) коррелирует с риском прогрессирования заболевания ( $p=0,019$ ), а также высоким уровнем циркулирующих опухолевых клеток через 12 мес у пациентов с МИ-РМП, прогрессирующих после радикальной цистэктомии ( $p=0,03$ ) [22].

Примечательно, что материалом для детекции мутаций промотора *TERT* при РМП может выступать не только послеоперационная и/или биопсийная опухолевая ткань срезов парафинного гистологического блока, но и клетки мочи [72, 81]. Исследование F. Descotes и соавт. (2017 г.) продемонстрировало 81% чувствительность и 90% специфичность при обнаружении мутаций промотора *TERT* в моче у 348 пациентов с уротелиальным РМП [275 нМИ-РМП, 61 МИ-РМП (>pT1) и 12 CIS]. Кроме того, детекция альтераций гена *TERT* у больных после хирургического лечения ассоциировалась с 5-кратным риском развития рецидива заболевания ( $p=0,0004$ ) [82], в связи с чем ДНК-диагностика мутаций промотора гена *TERT* в моче может иметь значимый потенциал в качестве неинвазивного биомаркера мониторинга и раннего выявления рецидивов РМП [83, 84].

Изменение функциональной активности *TERT* и теломеразы – перспективная стратегия персонализированного лечения ЗНО. В доклинических исследованиях N. Agarwal и соавт. (2021, 2022 г.) на клеточных линиях РМП продемонстрированы потенциальные подходы к лечению пациентов с гиперэкспрессией *TERT*. Авторы установили, что ингибирование ридафоролимумом mTORC1-активированного фактора транскрипции TRIM28 и AST-487 RET-тирозинкиназы может способствовать подавлению экспрессии *TERT* и ее эффектов [74, 85].

Мутации промотора *TERT* могут быть независимым предиктором чувствительности к БЦЖ-терапии [72]: в исследовании R. Batista и соавт. (2020 г.), включавшем 125 пациентов с нМИ-РМП, мутация *c.-146G>A* в промоторе *TERT* ассоциировалась с продолжительной БРВ после БЦЖ-терапии ( $p=0,048$ ) [79]. Кроме того, H. Saitoh и соавт. (2002 г.) в более раннем доклиническом исследовании на клеточных линиях РМП установили ингибирующее влияние БЦЖ на активность теломеразы [86].

Иммуногенные свойства *TERT* могут быть также использованы в иммунотерапии РМП. Пептидные фрагменты, образованные при разрушении теломеразы протеасомами, экспрессируются на поверхности опухолевых клеток в качестве НЛА-антигена класса I. Данные специфические эпитопы могут распознаваться цитотоксическими Т-лимфоцитами, а также стимулировать антиген-презентирующие клетки. Клинические исследования по использованию *TERT*-направленных вакцин в комбинации или без ингибиторов контрольных точек продемонстрировали многообещающую терапевтическую эффективность при отсутствии значимых нежелательных явлений при различных типах ЗНО, включая меланому, рак предстательной железы и др. [72, 87].

Таким образом, альтерации промотора *TERT* имеют прогностическое значение и ассоциированы с более низкими показателями выживаемости и более высокой частотой рецидива заболевания, а также с чувствительностью к БЦЖ-терапии. Перспективное направление при РМП – использование *TERT*-направленных вакцин, а также таргетное ингибирование факторов, опосредующих гиперэкспрессию *TERT*.

## Заключение

Широкомасштабные международные и отечественные исследования по молекулярному профилированию РМП с целью идентификации новых мишеней для молекулярно-направленной терапии, а также разработка алгоритмов лечения с учетом молекулярно-генетических характеристик позволят улучшить отдаленные результаты лечения, в том числе посредством расширения показаний к органосохраняющим методам лечения с целью улучшения качества жизни пациентов. Молекулярно-биологические маркеры – точка приложения для прогнозирования рисков прогрессии и рецидива, оценки терапевтического ответа и расширения лечебных опций.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Л.Н. Любченко – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи; К.М. Чернавина – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи; К.А. Казарян – написание текста, редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи; И.Н. Заборский – написание текста, редактирование, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи; О.Б. Карякин – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка чернового и окончательного варианта рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** L.N. Lyubchenko – concept and design of the study, writing the text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version of the manuscript; K.M. Chernavina – concept and design of the study, writing the text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version of the manuscript; K.A. Ghazaryan – writing, editing, preparing a rough and final version of the manuscript; I.N. Zaborskiy – writing, editing, preparing a rough and final version of the manuscript;

O.B. Karyakin – concept and design of the study, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, preparation of the draft and final version of the manuscript. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
- Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):404-23. DOI:10.3322/caac.21631
- Liao Y, Tang H, Wang M, et al. The potential diagnosis role of TP53 mutation in advanced bladder cancer: A meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(5). DOI:10.1002/jcla.23765
- Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer Cell.* 2004;6(2):111-6. DOI:10.1016/j.ccr.2004.08.002
- Ma J, Roumiguie M, Hayashi T, et al. Long-term Recurrence Rates of Low-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer-How Long Is Cystoscopic Surveillance Necessary? *Eur Urol Focus.* 2024;10(1):189-96. DOI:10.1016/j.euf.2023.06.012
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25-41. DOI:10.1038/nrc3817
- Henry NL, MacVicar G, Hussain M. Management of patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Oncology (Williston Park).* 2005;19(10):1333-42.
- Мещеряков И.А., Крюков К.А., Митин Н.П., и др. Молекулярные подтипы уротелиальных карцином мочевого пузыря у пациентов молодого возраста. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;(3):82-104 [Meshcheryakov IA, Kryukov KA, Mitin NP, et al. Molecular subtypes of urothelial carcinomas of the bladder in young patients. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;(3):82-104 (in Russian)]. DOI:10.31549/2542-1174-2021-3-82-104
- Lindgren D, Frigyesi A, Gudjonsson S, et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome. *Cancer Res.* 2010;70(9):3463-72. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-4213
- Sjödahl G, Lauss M, Lövgren K, et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3377-86. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T
- Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(8):3110-5. DOI:10.1073/pnas.1318376111
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507(7492):315-22. DOI:10.1038/nature12965
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell.* 2018;174(4):1033. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.036
- Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2020;77(4):420-33. DOI:10.1016/j.eururo.2019.09.006
- Nickerson ML, Dancik GM, Im KM, et al. Concurrent alterations in TERT, KDM6A, and the BRCA pathway in bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(18):4935-48. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0330
- Ross JS, Wang K, Al-Rohil RN, et al. Advanced Urothelial Carcinoma: Next-Generation Sequencing Reveals Diverse Genomic Alterations and Targets of Therapy. *Mod Pathol.* 2014;27:271-80. DOI:10.1038/modpathol.2013.135
- Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-Generation Sequencing of Non-muscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets. *Eur Urol.* 2017;72:952-9. DOI:10.1016/j.eururo.2017.05.032
- Ward DG, Gordon NS, Boucher RH, et al. Targeted Deep Sequencing of Urothelial Bladder Cancers and Associated Urinary DNA: A 23-Genes Panel with Utility for Non-Invasive Diagnosis and Risk Stratification. *BJU Int.* 2019;124(3):532-44. DOI:10.1111/bju.14808
- Garczyk S, Ortiz-Brüchle N, Schneider U, et al. Next-Generation Sequencing Reveals Potential Predictive Biomarkers and Targets of Therapy for Urothelial Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder. *Am J Pathol.* 2020;190:323-32. DOI:10.1016/j.ajpath.2019.10.004
- Shao Y, Hu X, Yang Z, et al. Prognostic Factors of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Study Based on Next-Generation Sequencing. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):23. DOI:10.1186/s12935-020-01731-9
- Carrasco R, Ingelmo-Torres M, Gomez A, et al. Prognostic implication of TERT promoter mutation and circulating tumor cells in muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2022;40(8):2033-9. DOI:10.1007/s00345-022-04061-9
- Гриднева Я.В., Хмелькова Д.Н., Волкова М.И., и др. Опыт исследования образцов уротелиальной карциномы с помощью панели секвенирования нового поколения на 523 гена. *Современная онкология.* 2024;26(4):489-94 [Gridneva YV, Khmelkova DN, Volkova MI, et al. Experience of Next-Generation Sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes. *Modern Oncology.* 2024;26(4):489-94 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.4.203018
- Myszka A, Ciesla M, Siekierzynska A, et al. Predictive Molecular Biomarkers of Bladder Cancer Identified by Next-Generation Sequencing-Preliminary Data. *J Clin Med.* 2024;13(24):7701. DOI:10.3390/jcm13247701
- McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(10):77. DOI:10.1007/s11912-018-0727-5
- Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 2003;63(23):8108-12.
- Neuzillet Y, Paoletti X, Ouerhani S, et al. A meta-analysis of the relationship between FGFR3 and TP53 mutations in bladder cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e48993. DOI:10.1371/journal.pone.0048993
- Михайленко Д.С., Сергиенко С.А., Кузнецова Е.Б., и др. Мутации FGFR3, TERT, TP53 и экспрессия гена FGFR3 как прогностические критерии при раке мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2021;17(1):89-100 [Mikhaylenko DS, Sergienko SA, Kuznetsova EB, et al. FGFR3, TERT, TP53 mutations and the FGFR3 gene expression in bladder cancer as prognostic markers. *Cancer Urology.* 2021;17(1):89-100 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100
- Hafner C, Di Martino E, Pitt E, et al. FGFR3 mutation affects cell growth, apoptosis and attachment in keratinocytes. *Exp Cell Res.* 2010;316(12):2008-16. DOI:10.1016/j.yexcr.2010.04.021
- Benjamin DJ, Mar N, Rezazadeh Kalebasty A. Immunotherapy With Checkpoint Inhibitors in FGFR-Altered Urothelial Carcinoma. *Clin Med Insights Oncol.* 2022;16:11795549221126252. DOI:10.1177/11795549221126252
- Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Ann Oncol.* 2014;25(3):552-63. DOI:10.1093/annonc/mdt419
- van Rhijn BW, van Tilburg AA, Lurkin I, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations in bladder cancer previously identified in non-lethal skeletal disorders. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(12):819-24. DOI:10.1038/sj.ejhg.5200883
- Lott S, Wang M, Zhang S, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. *Modern Pathology.* 2009;22(5):627-32. DOI:10.1038/modpathol.2009.28
- Bernard-Pierrot I, Brams A, Dunois-Larde C, et al. Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. *Carcinogenesis.* 2006;27(4):740-7. DOI:10.1093/carcin/bgi290
- Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Алексеенко Е.Ю., и др. Исследование мутационного статуса гена FGFR3 в уротелиальной карциноме мочевого пузыря. *Архив патологии.* 2023;85(2):5-12 [Oliushina EM, Zavalishina LE, Alekseenok EYu, et al. Investigation of the mutational status of the FGFR3 gene in urothelial bladder carcinoma. *Archive of Pathology.* 2023;85(2):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/pathol2023850215
- van Oers JM, Adam C, Denzinger S, et al. Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat urothelial hyperplasias of the bladder. *Int J Cancer.* 2006;119(5):1212-5. DOI:10.1002/ijc.21958
- Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, Knowles MA. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol.* 2007;213(1):91-8. DOI:10.1002/path.2207
- Kwon W-A. FGFR Inhibitors in Urothelial Cancer: From Scientific Rationale to Clinical Development. *J Korean Med Sci.* 2024;39(4):e320. DOI:10.3346/jkms.2024.39.e320
- Peng M, Chu X, Peng Y, et al. Targeted therapies in bladder cancer: signaling pathways, applications, and challenges. *MedComm (2020).* 2023;4(6):e455. DOI:10.1002/mco2.455
- Li R, Linscott J, Catto JWF, et al. FGFR Inhibition in Urothelial Carcinoma. *European Urology.* 2025;87(2):110-22. DOI:10.1016/j.eururo.2024.09.012
- Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102530
- Catto JWF, Tran B, Roupert M, et al. Erdafitinib in BCG-treated high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Ann Oncol.* 2024;35(1):98-106. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.3116
- Benjamin DJ, Hsu R. Frontiers. Treatment approaches for FGFR-altered urothelial carcinoma: targeted therapies and immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1258388. DOI:10.3389/fimmu.2023.1258388
- Julian Chavarriaga M. AUA 2024: First Safety and Efficacy Results of the TAR-210 Erdafitinib Intravesical Delivery System in Patients with Non-muscle-Invasive Bladder Cancer with Select FGFR Alterations. American Urological Association (AUA) Annual Meeting, San Antonio, 2024.

45. Jing W, Wang G, Cui Z, et al. FGFR3 Destabilizes PD-L1 via NEDD4 to Control T-cell-Mediated Bladder Cancer Immune Surveillance. *Cancer Res.* 2022;82(1):114-29. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-2362
46. Siefker-Radtke AO, Powles T, Moreno V, et al. Erdafitinib (ERDA) vs ERDA plus cetrelimab (ERDA+CET) for patients (pts) with metastatic urothelial carcinoma (mUC) and fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRa): Final results from the phase 2 Norse study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16\_suppl). DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4504
47. Tully KH, Jütte H, Wirtz RM, et al. Prognostic Role of FGFR Alterations and FGFR mRNA Expression in Metastatic Urothelial Cancer Undergoing Checkpoint Inhibitor Therapy. *Urology.* 2021;157:93-101. DOI:10.1016/j.urology.2021.05.055
48. Sweis RF, Gajate P, Morales-Barrera R, et al. Rogaratinib Plus Atezolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With FGFR RNA-Overexpressing Urothelial Cancer. *JAMA Oncology.* 2024;10(11):1565-70. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.3900
49. Liu H-P, Jia W, Kadeerhan G, et al. Individualized prognosis stratification in muscle invasive bladder cancer: A pairwise TP53-derived transcriptome signature. *Transl Oncol.* 2023;29:101629. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101629
50. Rocca V, Blandino G, D'Antona L, et al. Li-Fraumeni Syndrome: Mutation of TP53 Is a Biomarker of Hereditary Predisposition to Tumor: New Insights and Advances in the Treatment. *Cancers.* 2022;14(15):3664. DOI:10.3390/cancers14153664
51. Tao Y, Li X, Zhang Y, et al. TP53-related signature for predicting prognosis and tumor microenvironment characteristics in bladder cancer: A multi-omics study. *Front Genet.* 2022;13:1057302. DOI:10.3389/fgene.2022.1057302
52. Wu X, Lv D, Cai C, et al. A TP53-Associated Immune Prognostic Signature for the Prediction of Overall Survival and Therapeutic Responses in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:590618. DOI:10.3389/fimmu.2020.590618
53. Li H, Lu H, Cui W, et al. A TP53-based immune prognostic model for muscle-invasive bladder cancer. *Aging (Albany NY).* 2020;13(2):1929-46. DOI:10.18632/aging.202150
54. Lyu Q, Lin A, Cao M, et al. Alterations in TP53 Are a Potential Biomarker of Bladder Cancer Patients Who Benefit From Immune Checkpoint Inhibition. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820976665. DOI:10.1177/1073274820976665
55. Ciccarese C, Massari F, Blanca A, et al. Tp53 and its potential therapeutic role as a target in bladder cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(4):401-14. DOI:10.1080/14728222.2017.1297798
56. Шкурлатовская К.М., Орлова А.С., Силина Е.В., и др. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019;63(3):127-33 [Shkurlatovskaia KM, Orlova AS, Silina EV, et al. Molecular and genetic mechanisms mastocytosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy).* 2019;63(3):127-33 (in Russian)]. DOI:10.25557/0031-2991.2019.03.127-133
57. Wang Z, Shang J, Li Z, et al. PIK3CA Is Regulated by CUX1, Promotes Cell Growth and Metastasis in Bladder Cancer via Activating Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Oncol.* 2020;10:536072. DOI:10.3389/fonc.2020.536072
58. Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, et al. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6008-17. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0898
59. Zhao L, Vogt PK. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(7):2652-7. DOI:10.1073/pnas.0712169105
60. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Malats N, et al. PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumors. *Cancer Res.* 2006;66(15):7401-4. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-1182
61. Ousati Ashtiani Z, Mehrsai AR, Pourmand MR, Pourmand GR. High Resolution Melting Analysis for Rapid Detection of PIK3CA Gene Mutations in Bladder Cancer: A Mutated Target for Cancer Therapy. *Urol J.* 2018;15(1):26-31. DOI:10.22037/uj.v0i0.3987
62. Duenas M, Martínez-Fernández M, García-Escudero R, et al. PIK3CA gene alterations in bladder cancer are frequent and associate with reduced recurrence in non-muscle invasive tumors. *Mol Carcinog.* 2015;54(7):566-76. DOI:10.1002/mc.22125
63. Shuman L, Pham J, Wildermuth T, et al. Urothelium-Specific Expression of Mutationally Activated PIK3CA Initiates Early Lesions of Noninvasive Bladder Cancer. *Am J Pathol.* 2023;193(12):2133-43. DOI:10.1016/j.ajpath.2023.07.001
64. McPherson V, Reardon B, Bhayankara A, et al. A phase 2 trial of buparlisib in patients with platinum-resistant metastatic urothelial carcinoma. *Cancer.* 2020;126(20):4532-44. DOI:10.1002/cncr.33071
65. Wang L, Sustic T, Oliveira R, et al. A Functional Genetic Screen Identifies the Phosphoinositide 3-kinase Pathway as a Determinant of Resistance to Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors in FGFR Mutant Urothelial Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2017;71(6):858-62. DOI:10.1016/j.eururo.2017.01.021
66. Hyman DM, Tran B, Paz-Ares L, et al. Combined PIK3CA and FGFR Inhibition With Alpelisib and Infigratinib in Patients With PIK3CA-Mutant Solid Tumors, With or Without FGFR Alterations. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-13. DOI:10.1200/PO.19.00221
67. Borcoman E, De La Rochere P, Richer W, et al. Inhibition of PI3K pathway increases immune infiltrate in muscle-invasive bladder cancer. *Oncoimmunology.* 2019;8(5):e1581556. DOI:10.1080/2162402X.2019.1581556
68. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulations of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. *Cell Death Dis.* 2024;15(1):90. DOI:10.1038/s41419-024-06454-7
69. Селиванова Л.С., Волганова К.С., Абросимов А.Ю. Мутации промотора теломеразной обратной транскриптазы (TERT) в опухолях эндокринных органов человека: биологическое и прогностическое значение. *Архив патологии.* 2016;78(1):62-9 [Selivanova LS, Volganova KS, Abrosimov Alu. Telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in the tumors of human endocrine organs: Biological and prognostic value. *Archive of Pathology.* 2016;78(1):62-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol201678162-68
70. Рубцова М.П., Василькова Д.П., Малявко А.Н., и др. Функции теломеразы: удлинение теломер и не только. *Acta Naturae.* 2012;4(2):44-61 [Rubtsova MP, Vasilkova DP, Malyavko AN, et al. Funktsii telomerazy: udlinenie telomer i ne tolko. *Acta Naturae.* 2012;4(2):44-61 (in Russian)]. EDN:PBFZAN
71. El Azzouzi M, El Ahanidi H, Hassan I, et al. Comprehensive behavioural assessment of TERT in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2024;42(12):451.e19-29. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.06.024
72. Cheng L, Zhang S, Wang M, Lopez-Beltran A. Biological and clinical perspectives of TERT promoter mutation detection on bladder cancer diagnosis and management. *Hum Pathol.* 2023;133:56-75. DOI:10.1016/j.humpath.2022.06.005
73. Gupta S, Vanderbilt CM, Lin YT, et al. A Pan-Cancer Study of Somatic TERT Promoter Mutations and Amplification in 30,773 Tumors Profiled by Clinical Genomic Sequencing. *J Mol Diagn.* 2021;23(2):253-63. DOI:10.1016/j.jmoldx.2020.11.003
74. Agarwal N, Rinaldetti S, Cheikh BB, et al. TRIM28 is a transcriptional activator of the mutant TERT promoter in human bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(38):e2102423118. DOI:10.1073/pnas.2102423118
75. Huang DS, Wang Z, He XJ, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activity. *Eur J Cancer.* 2015;51(8):969-76. DOI:10.1016/j.ejca.2015.03.010
76. Tran L, Xiao JF, Agarwal N, et al. Advances in bladder cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* 2021;21(2):104-21. DOI:10.1038/s41568-020-00313-1
77. Allory Y, Beukers W, Sagrera A, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in bladder cancer: High frequency across stages, detection in urine, and lack of association with outcome. *Eur Urol.* 2014;65:360-6. DOI:10.1016/j.eururo.2013.08.052
78. Rachakonda PS, Hosen I, de Verdier PJ, et al. TERT promoter mutations in bladder cancer affect patient survival and disease recurrence through modification by a common polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:17426-31. DOI:10.1073/pnas.1310522110
79. Batista R, Lima L, Vinagre J, et al. TERT Promoter Mutation as a Potential Predictive Biomarker in BCG-Treated Bladder Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):947. DOI:10.3390/ijms21030947
80. Shuai H, Duan X, Zhou JJ, et al. Effect of the TERT mutation on the prognosis of patients with urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* 2023;23(1):177. DOI:10.1186/s12894-023-01349-9
81. Wan S, Liu X, Hua W, et al. The role of telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations in prognosis in bladder cancer. *Bioengineered.* 2021;12(1):1495-504. DOI:10.1080/21655979.2021.1915725
82. Descotes F, Kara N, Decaussin-Petrucci M, et al. Non-invasive prediction of recurrence in bladder cancer by detecting somatic TERT promoter mutations in urine. *Br J Cancer.* 2017;117:583-7. DOI:10.1038/bjc.2017.210
83. Kovacs A, Sükösd F, Kuthi L, et al. Novel method for detecting frequent TERT promoter hot spot mutations in bladder cancer samples. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):192. DOI:10.1007/s10238-024-01464-3
84. Zvereva M, Pisarev E, Hosen I, et al. Activating Telomerase TERT Promoter Mutations and Their Application for the Detection of Bladder Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6034. DOI:10.3390/ijms21176034
85. Agarwal N, Zhou Q, Arya D, et al. AST-487 Inhibits RET Kinase Driven TERT Expression in Bladder Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10819. DOI:10.3390/ijms231810819
86. Saitoh H, Mori K, Kudoh S, et al. BCG effects on telomerase activity in bladder cancer cell lines. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):165-70. DOI:10.1007/s101470200024
87. Kailashya C, Sharma HB, Kailashya J. Telomerase based anticancer immunotherapy and vaccines approaches. *Vaccine.* 2017;35(43):5768-75. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.09.011

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.08.2025



OMNIDOCTOR.RU