

Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении

В.К. Осетник¹, Э.М. Мамижев¹, И.Б. Джалилов¹, А.С. Артемьева², В.А. Кушнарев²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Эльдар Мухамедович Мамижев mamijev@mail.ru

В представленном обзоре литературы рассмотрены исследования, основной целью которых было распределить опухоли мочевого пузыря по молекулярным подтипам. Схожая классификация давно активно используется при лечении рака молочной железы. К основополагающим работам в области молекулярных подтипов рака мочевого пузыря относятся исследования группы Lund, проект TCGA (The Cancer Genome Atlas), исследования MD Anderson. Также мы включили данные о попытках применения молекулярной таксономии рака мочевого пузыря в лечении.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, молекулярный подтип, лечение рака мочевого пузыря, иммуногистохимия

Для цитирования: Осетник В.К., Мамижев Э.М., Джалилов И.Б. и др. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении. Онкоурология 2020;16(1):106–13.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113



Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment

V.K. Osetnik¹, E.M. Mamizhev¹, I.B. Dzalilov¹, A.S. Artemyeva², V.A. Kushnarev²

¹Saint Petersburg State University Hospital; 154, Fontanka River Embankment, Saint Petersburg 190103, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochniji, Saint Petersburg 197758, Russia

In the literature review we described studies, the main purpose of which was to distribute bladder tumors by molecular subtypes. A similar classification has long been actively used in the treatment of breast cancer. The pioneering work in the molecular subtypes of bladder cancer includes the work by Lund group, the TCGA (The Cancer Genome Atlas) project, the MD Anderson study. We have also included data on attempts to apply molecular taxonomy of bladder cancer in treatment.

Key words: bladder cancer, molecular subtype, bladder cancer treatment, immunohistochemistry

For citation: Osetnik V.K., Mamizhev E.M., Dzalilov I.B. et al. Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):106–13.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 7-е место в мире среди всех онкологических заболеваний и встречается в 3–4 раза чаще у мужчин, чем у женщин [1]. Наиболее распространенным типом РМП является уротелиальный, который составляет примерно 90 % всех гистологических типов злокачественных новообразований мочевого пузыря. На плоскоклеточную карциному и аденокарциному приходится 1–7 и 0,5–2 % соответственно [2]. Один из основных факторов, влияющих на развитие РМП, — курение [3].

На данный момент основополагающим фактором в классификации РМП является вовлеченность мышечного слоя в патологический процесс. Так, разли-

чают немышечно-инвазивный (Tis, Ta и T1) и мышечно-инвазивный (T2, T3 и T4) РМП в зависимости от глубины инвазии. У большинства пациентов (около 70 %) изначально диагностируют немышечно-инвазивный РМП, однако до 70 % больных из этой группы будут иметь локальный рецидив в будущем [4]. Практически у 25 % пациентов с немышечно-инвазивным РМП опухоль может стать мышечно-инвазивной с большим риском развития метастазов. Радикальная цистэктомия с периоперационной комбинированной химиотерапией на основе цисплатина — текущий стандарт лечения мышечно-инвазивного РМП. Выбор лечения в значительной степени зависит от клинико-патологических особенностей. Однако современная

система стадирования является неточной, что приводит к большому числу пациентов с неправильно диагностированной стадией, получающих неадекватную терапию. Кроме этого, химиотерапия на основе цисплатина эффективна только в 30–40 % случаев, и до сих пор было невозможно точно определить пациентов, которым данная терапия принесет пользу [5].

Для более глубокого понимания биологии опухоли в последние десятилетия активно изучается молекулярный фенотип различных типов злокачественных новообразований. Для немышечно-инвазивного РМП рассматривались такие вопросы, как ответ на терапию бациллоу Кальмета–Герена (БЦЖ) в зависимости от генного профиля, новые принципы в стадировании с учетом молекулярного фенотипа, а также возможность более точного прогноза исхода заболевания. Однако главной задачей является создание молекулярной классификации РМП подобно уже существующей классификации подтипов рака молочной железы (базальный/трижды отрицательный, HER2⁺, люминальный тип А и люминальный тип В), которые по-разному реагируют на терапию, — люминальный тип отвечает на гормональную терапию к рецептору эстрогена (ER), HER2⁺ — на трастузумаб и другие блокирующие агенты ErbB2⁻, базальные опухоли — только на химиотерапию [6].

Мы рассмотрим несколько наиболее значимых работ в данной области в отношении РМП.

Молекулярная таксономия группы Lund

Большой вклад в изучение данного вопроса внесли исследователи из шведского города Лунда под руководством М. Höglund. Первая попытка классифицировать уротелиальный РМП с позиции экспрессии разных генов была сделана D. Lindgren и соавт. и включала как мышечно-инвазивные, так и немышечно-инвазивные опухоли [7]. Был проведен анализ 144 образцов материала, который идентифицировал 2 основных молекулярных подтипа, названных MS1 и MS2. Для MS1 были характерны признаки I и II степени дифференцировки опухолевых клеток согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1999), а для MS2 — III степени. Опухоли T_a попали в группу MS1, а ≥T₂ — в MS2. Случаи T₁ распределелись почти одинаково между 2 подтипами. Группы MS1 и MS2 значительно различались по количеству геномных изменений, мутациям *FGFR3* и *TP53*, а также по выживаемости. Для более глубокого понимания проблемы G. Sjödaahl и соавт. расширили исследование и включили по 100 пациентов с опухолями T_a, T₁ и ≥T₂, благодаря чему подтип MS1 был разделен на 2 группы (MS1a и MS1b) и подтип MS2 — на 5 групп (MS2a1, MS2a2, MS2b1, и MS2b2.1 и MS2b2.2) (рис. 1) [8]. На основании гистологического заключения, профиля экспрессии генов и мутаций *FGFR3*, *PIK3CA*

и *TP53* были определены 3 основных подтипа уротелиального РМП: уробазальный (Uro) (MS1a, MS1b и MS2b2.1), геномно-нестабильный (GU) (MS2a1 и MS2a2) и плоскоклеточно-подобный (SCCL) (MS2b2.2). Подмножество уробазальной группы (MS2b2.1) имело «прогрессирующий фенотип» с повышенной активностью генов клеточного цикла и экспрессией кератинов, связанных с базальными. Эта группа в основном соответствовала инвазивным опухолям и была названа уробазальной Б, чтобы отличить ее от группы уробазальной А, опухоли которой практически всегда были немышечно-инвазивными.

D. Lindgren и соавт. пошли дальше, объединив данные экспрессии генов с данными массива сравнительной геномной гибридизации (array-CGH data) для 146 случаев [9]. Это позволило выявить, что опухоли группы Uro имеют небольшое количество геномных альтераций, как правило, потерю хромосомы 9 и приобретение 1q, тогда как опухоли GU и SCCL имеют сложные изменения с частыми фокальными геномными альтерациями, например амплификацию 6p22 (*E2F3/SOX4*). С помощью интегрированного подхода было обнаружено, что в развитии уротелиального РМП участвуют 2 основных сигнальных пути: *FGFR3/CCND1*, функционирующий в опухолях группы Uro, и *E2F3/RB1* в группе GU. Для подтипа SCCL не обнаружено конкретного сигнального пути. Кроме этого, стало известно, что гомозиготные делеции *CDKN2A* (9p21) являются фактором прогрессирования среди опухолей группы Uro.

Для подтверждения результатов генной экспрессии был использован иммуногистохимический анализ с панелью из 20 антител [10]. Уробазальные опухоли показали характерные признаки базальных клеток KRT5⁺ и P-CAD⁺ и переходных клеток TP63⁺; опухоли GU имели KRT5⁻, P-CAD⁻ и TP63⁻, но E-CAD⁺ и ERBB2⁺; и опухоли SCCL были KRT5⁺ и P-CAD⁺ (рис. 2). Совсем недавно система классификации на основе иммуногистохимического анализа, описанная G. Sjödaahl и соавт. [8], была применена к 165 опухолям T₁. В этом исследовании было показано, что молекулярный подтип (Uro, GU и SCCL) оказывает большое влияние на скорость прогрессирования заболевания, поддерживая клиническую значимость данной таксономии [11].

Проект TCGA

Исследование молекулярного фенотипа РМП является частью проекта TCGA (The Cancer Genome Atlas). Интегрированный геномный анализ 131 случая мышечно-инвазивного рака обнаружил 302 мутации, 204 отклонения в числе копий генов от нормы (copy number alterations, CNA) и 22 перестановки в среднем на опухоль [12]. Генетическая информация была интегрирована с клиническими и патологическими

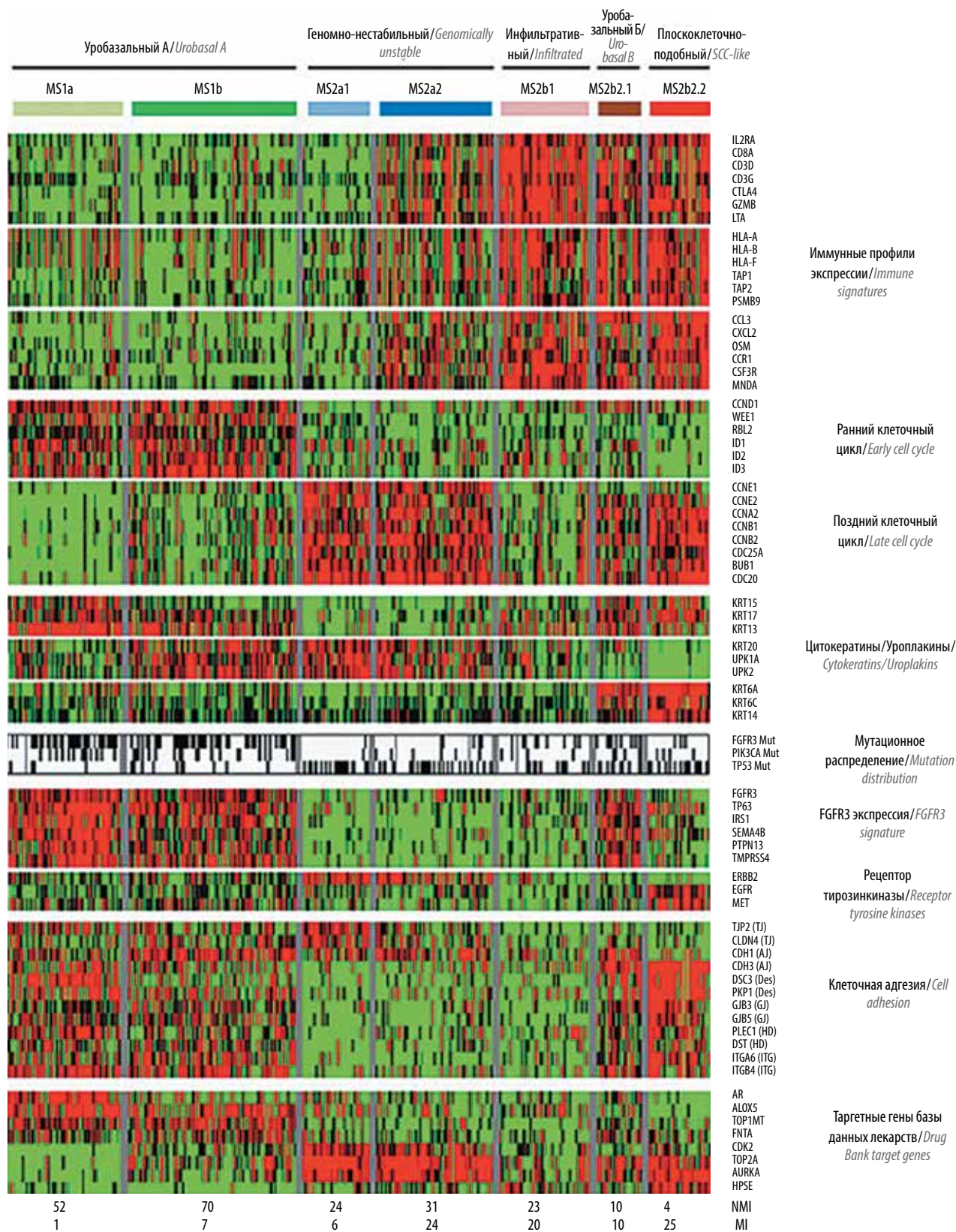


Рис. 1. Профили экспрессии генов. Красный цвет – высокая экспрессия; зеленый – низкая экспрессия; черный – наличие мутации; белый – диккий тип; серый – без данных о мутации (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 1. Gene expression profiles. Red – high expression; green – low expression; black – the presence of a mutation; white – wild type; gray – without mutation data (adapted from [8] with permission of the authors)

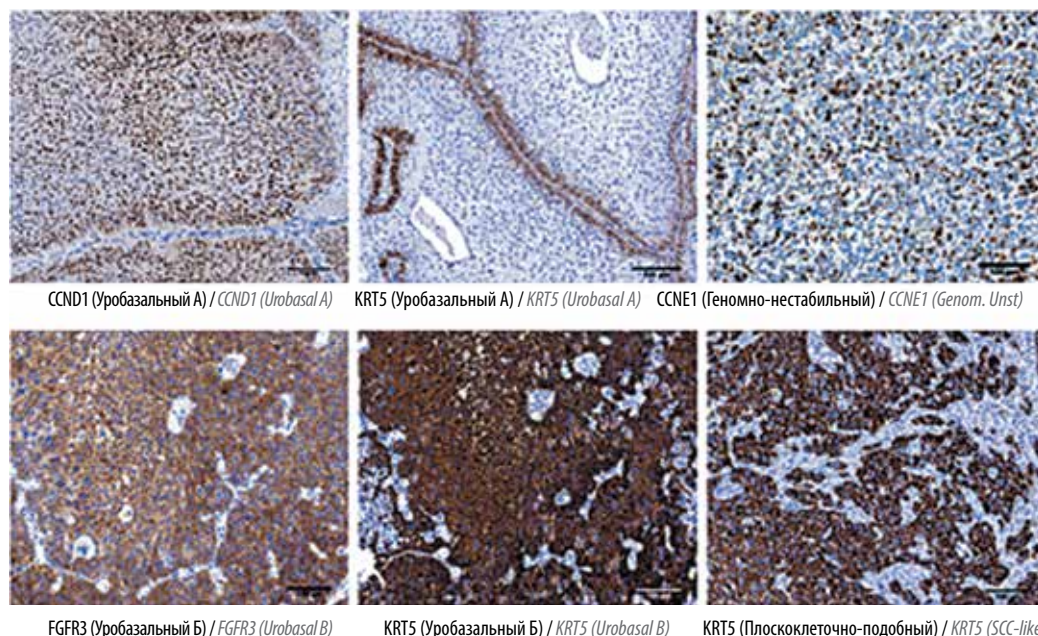


Рис. 2. Иммуногистохимическая валидация, отображающая экспрессию белков, характерных для разных молекулярных подтипов (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 2. Immunohistochemical validation, reflecting the expression of proteins characteristic of different molecular subtypes (adapted from [8] with permission of the authors)

данными. Эта когорта мышечно-инвазивных опухолей имеет один из самых высоких уровней соматических мутаций со средним количеством 7,7 и 5,5 мутаций на 1 млн пар нуклеотидов, сходный с таковым у аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы (SCC) легкого и меланомой. Было найдено 32 значительно мутированных гена, участвующих в различных цепочках, включающих регуляцию клеточного цикла (93 % опухолей), ремоделирование хроматина (76 %), ответ на повреждение ДНК, факторы транскрипции и рецепторную тирозинкиназу (*RTK*)/*RAS*/*PI3K* (72 %). Четыре значительно мутированных гена, участвующие в эпигенетической регуляции (*ARID1A*, *MLL2*, *KDM6A* и *EP300*), были мутированы в 1/4 опухолей [12]. Три группы мутаций идентифицированы и охарактеризованы как: 1) «фокально амплифицированная» группа, имеющая большое количество фокальных повторяющихся вариантных копий (например, 3p-потеря/*PPARG*) и мутаций *MLL2*; 2) группа, обогащенная мутациями *TP53* и *RBI*, с амплификацией *E2F3*; 3) папиллярная группа с мутацией *FGFR3* и дефицитом *CDKN2A*.

Кластеризация данных мРНК, микроРНК и белковой матрицы обратной фазы обнаружила существование 4 экспрессионных кластеров, 3 из которых были проиллюстрированы следующим образом. Кластер I был морфологически схож с папиллярной карциномой и имел дисрегуляцию в *FGFR3* за счет мутаций, амплификаций, слияний генов, сверхэкспрессии и регуляции микроРНК. Кластеры I и II имели высокий уровень экспрессии рецептора *HER2* (*ERBB2*) и эстро-

генового рецептора и по характеристикам были схожи с люминальным типом А рака молочной железы.

Кластер III имел сходство с другими типами опухолей TCGA, например с базально-подобным типом рака молочной железы и плоскоклеточным типом рака головы, шеи и легкого [12]. Опухоли в этом кластере показали высокий уровень экспрессии *KRT14* и *CD44* и были схожи с базальным подтипом РМП, исследованным группой Baylor College of Medicine [13, 14], и с подтипом, описанным G. Sjö Dahl и соавт. Это было связано с наихудшим прогнозом по сравнению с другими подтипами, которые они описали [8].

Представленные результаты были подтверждены недавним анализом TCGA 12 типов опухолей различных локализаций и 6 типов данных, которые стратифицировали когорту РМП на 3 группы. Небольшое подмножество опухолей было похоже на аденокарциному легкого, 2-е подмножество, состоящее по большей мере из образцов кластера III, было схоже с плоскоклеточной карциномой головы, шеи и легких, а 3-е подмножество, включившее большинство опухолей, было уникальным для РМП и имело лучший прогноз по сравнению с двумя другими подтипами [15].

Экспрессионный кластер IV состоял из наименьшего числа пациентов и имел общие признаки с опухолями кластера III, но также показал некоторые характеристики окружающей стромы и мышц. В базальном кластере доля женщин составила большую часть. Данный кластер продемонстрировал высокий уровень экспрессии генов иммунного ответа, и предполагается, что этот конкретный

фенотип может реагировать на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.

Подтипы MD Anderson

Для того чтобы идентифицировать внутренние подтипы уротелиального РМП, D. McConkey и группа MD Anderson (MDA) разработали свой подход на основании данных исследований подтипов рака молочной железы С.М. Регоу и соавт. [16, 17]. Они изучали данные профилирования геномной экспрессии мРНК когорты из 142 замороженных мышечно-инвазивных и немышечно-инвазивных образцов уротелиального РМП [18]. Результаты показали наличие 3 отдельных кластеров, которые имели сходные признаки с опухолями, описанными С.М. Регоу и соавт. Так, были выделены базально-подобная (*KRT5*, *KRT14*, *CDH3*, *CD44*) и люминальная (*KRT20*, *CD24*, *FOXA1*, *GATA3*, *ERBB2*, *ERBB3*) группы, схожие по характеристикам с подтипами рака молочной железы [18–20]. Один из подтипов имел сигнатуру экспрессии гена, характерную для активного p53 дикого типа, поэтому его назвали p53-подобным [18]. Опухоли из группы p53-подобного подтипа в основном были устойчивы к неoadъювантной химиотерапии на основе цисплатина [18].

Группа MDA сравнила свои подтипы уротелиального РМП с подтипами Lund [8], TCGA [12] и UNC [21], используя доступные базы данных. Так, между классификациями была выявлена тесная взаимосвязь. Базальные опухоли MDA соответствовали подтипу группы Lund SCCL, кластерам TCGA III (плоскоклеточному) и IV и базально-подобным опухолям UNC. Люминальные опухоли MDA соответствовали геномно-нестабильному (GU) подтипу группы Lund, кластеру TCGA I и люминальному подтипу UNC. Опухоли MDA p53-подобные соответствовали инфильтрирующему подтипу группы Lund, кластеру TCGA II [18, 19, 22, 23]. Каждая группа исследователей использовала разные подходы для определения своих подтипов, поэтому тот факт, что все они пришли к аналогичным выводам, убедительно свидетельствует о том, что подтипы являются высоковоспроизводимыми и биологически релевантными, независимо от того, как они называются.

В связи с большим количеством исследовательских групп и полученных результатов было принято решение о проведении консенсуса относительно подтипов уротелиального РМП [24]. На этом мероприятии собрались все основные представители, занимающиеся проблемой молекулярных подтипов уротелиального РМП, для решения 2 задач: 1) для лучшего понимания принципов, лежащих в основе биологии РМП; 2) для четкой стратификации пациентов по группам в целях улучшения подходов к лечению. Последний аспект касается как стандартных, так и новых таргетных методов лечения.

Было принято несколько решений.

- Использовать название «базальный»/«плоскоклеточно-подобный» (предполагаемый акроним, Basal-Squamous-like “BASQ”) подтип для обозначения опухолей, проявляющих фенотип KRT5/6⁺ KRT14⁺ FOXA1⁻ GATA3⁻. Это название отражает тот факт, что в данной группе имеется экспрессия базальных кератинов, а также опухоль проявляет признаки плоскоклеточной дифференцировки [10, 18].
- Группа Lund предложила изменить название ранее определенного подтипа «уробазальный» на «уротелиоподобный», сокращенно Uro. Названия «Uro A» и «Uro B» сохраняются как для ранее описанных подтипов, полное название которых «уротелиоподобный A» и «уротелиоподобный B» (для ясности не рекомендуется использовать термин «уробазальный» для этих подгрупп).

Применение молекулярной таксономии в лечении

Неoadъювантная химиотерапия на основе цисплатина с последующей радикальной цистэктомией является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП, при этом только у 40 % пациентов происходит снижение стадии. Молекулярный подтип и понимание биологии опухоли могут потенциально предсказывать, какие пациенты получают наибольшую пользу от неoadъювантной химиотерапии, но внедрение молекулярных подтипов в клиническую практику требует анализа больших когорт пациентов. R. Seiler и соавт. стремились создать более клинически значимую методологию, с помощью которой у каждого пациента можно было бы определить подтип опухоли [25]. Профилирование всего транскриптома проводили на пренеoadъювантном материале трансуретральной резекции у 343 пациентов с мышечно-инвазивным РМП. До 3 циклов неoadъювантной химиотерапии на основе цисплатина у всех пациентов был диагностирован РМП стадии cT2–4N0–3M0. Авторы разработали свою классификацию на основе уже имеющейся информации из Университета Северной Каролины, группы Lund, MD Anderson Cancer Center и TCGA (см. таблицу), а затем классифицировали пациентов с мышечно-инвазивным РМП на 4 подтипа: низкий клаудиновый, базальный, люминально-инфильтрирующий и базальный. Основываясь на молекулярных подтипах, они провели ретроспективный анализ для оценки влияния неoadъювантной химиотерапии на выживаемость.

Группа пациентов с базальным подтипом РМП оказалась единственной, которая имела благоприятный эффект от использования неoadъювантной терапии. Пациенты этой группы имели 3-летнюю общую выживаемость 77,8 % при использовании неoadъювантной химиотерапии по сравнению с 49,2 % без неoadъювантной химиотерапии. Интересно отметить, что,

Геномные характеристики уротелиального рака мочевого пузыря, выявленные различными группами исследователей
 Genomic characteristics of urothelial carcinoma identified by various groups of researchers

UNC	Группа Lund Lund's team	MD Anderson	TCGA	Broad Institute	Геномные характеристики Genomic characteristics
Базальный Basal	SCCL	Базальный Basal	Кластер III Cluster III	Базальный Basal	RB1-мутации NFE2L2-мутации RB-1 mutations NFE2L2 mutations
	Uro B		Кластер IV Cluster IV		p16-делеция Активирующая FGFR3- мутация Высокая экспрессия PD-L1 CDKN2A-делеция p16 deletion FGFR3 activating mutation High PD-L1 expression CDKN2A deletion
Люминальный Luminal	Инфильтри- рующий Infiltrating	p53-подобный p53-like	Кластер II Cluster II	Иммунно-недифферен- цированный Люминальный иммунный Immuno-undifferentiated Luminal immune	
	GU	Люминальный Luminal	Кластер I Cluster I	Люминальный Luminal	Делеции TP53, RB1 Амплификации PPARG, GATA3, ERBB2, E2F3/SOX4 ERCC2-мутация TP53, RB1 deletions PPARG, GATA3, ERBB2, E2F3/SOX4 amplifications ERCC2 mutation
	Uro A				Мутации PIK3CA, NFE2L2, ERBB2, ERBB3 Активирующие FGFR3-мутации KDM6A-мутация PIK3CA, NFE2L2, ERBB2, ERBB3 mutations FGFR3 activating mutations KDM6A mutation

хотя базальный подтип, как оказалось, получил наибольшие преимущества от неoadьювантной химиотерапии, не было выявлено связи патологического ответа с общей выживаемостью, возможно, из-за размера выборки и подбора пациентов.

Низкий клаудиновый подтип имел наихудшую общую выживаемость как с применением неoadьювантной химиотерапии, так и без него. Несмотря на то что этот подтип имеет наибольшую иммунную инфильтрацию, результаты исследований показали незначительный эффект от использования атезолизумаба или ниволумаба у этих пациентов, и их лучше включать в исследования с применением новых агентов. Пациенты

с люминальным подтипом РМП имели наибольшую общую выживаемость с использованием неoadьювантной химиотерапии или без него, что может указывать на то, что пациентам этой группы применение неoadьювантной терапии не показано. Неoadьювантная химиотерапия практически не показала эффективности при люминально-инфильтрирующем подтипе, при этом в данной группе были обнаружены тенденции для использования иммунной терапии, например такого препарата, как атезолизумаб.

В другом анализе изучали геномные эффекты неoadьювантной химиотерапии с цисплатином [26]. Было высказано предположение о том, что сочетание

химиотерапии на основе платины с иммунной терапией может быть эффективным из-за увеличения мутационной нагрузки при использовании цисплатина. Интересно, что в этом исследовании мутации и неоантигенная нагрузка не были значительно увеличены после неoadъювантной химиотерапии. Также не было выявлено существенной разницы в гомологичных рекомбинационных и нуклеотидных репарационных генах в образцах материала опухоли перед лечением и после него. Никакие гены не были достаточно мутированы в образцах для прогнозирования резистентности цисплатина. Это указывает на то, что механизмы устойчивости цисплатина в этой популяции, вероятно, являются гетерогенными. Тем не менее значительная часть субклональных мутаций была специфичной для образцов до лечения или после него. Повышенная гетерогенность опухоли после лечения была связана с уменьшением общей выживаемости.

Новый расширенный анализ данных 412 пациентов с мышечно-инвазивным РМП из базы данных TCGA выявил 5 молекулярных подтипов с различными прогнозами: люминально-папиллярный (35 %), люминальноинфильтрирующий (19 %), люминальный (6 %), базально-плоскоклеточный (35 %) и нейрональный (8 %) [27]. Данные включали анализ количества копий, метилирования ДНК, белков, мРНК, секвенирования экзома, секвенирования генома, микроРНК и длинной некодирующей РНК (lncRNA).

Люминально-папиллярные, люминальноинфильтрирующие и базально-плоскоклеточные подтипы стали подтверждением уже существующей молекулярной таксономии уротелиального РМП, тогда как люминальный и нейрональный подтипы стали новым дополнением к геномному ландшафту мочевого пузыря. До сбора проб 11 % пациентов подверглись БЦЖ-терапии или неoadъювантной химиотерапии. Люминально-папиллярный подтип имел в основном образцы с ранними стадиями рака с папиллярной морфологией, частые мутации *FGFR3*, низкую ассоциацию с *Cis*. Эти данные дают возможность предположить, что опухоли развиваются из немышечно-инвазивного папиллярного РМП.

Люминальноинфильтрирующий подтип характеризовался лимфоцитарной инфильтрацией, генными сигнатурами гладкомышечных клеток и миофибробластов, которые, как считается, способствуют развитию рака, хеморезистентными признаками, диким типом *p53* и повышенной экспрессией *PD-1* и *PD-L1*, что является признаком хорошего ответа на иммунотерапию.

Люминальный подтип имеет наивысшую экспрессию уроплакинов (*UPK1A*, *UPK2*), а также гены, обычно выраженные в хорошо дифференцированных уротелиальных зонтичных клетках (*KRT20*, *SNX31*). Это указывает на то, что данный подтип происходит из промежуточных клеток.

В базально-плоскоклеточном подтипе высоко выражены базальные и стволовые маркеры (*CD44*, *KRT5*,

KRT6A, *KRT14*), а также плоскоклеточные маркеры (*TGM1*, *DSC3*, *PI3*). Большинство опухолей этой группы демонстрируют характерные особенности плоских клеток, высокую частоту мутаций *TP53*, а также они чаще встречались у женщин. Значительные признаки *Cis* и утрата сигнального пути *sonic-hedgehog* позволили сделать вывод о том, что этот подтип возникает из базальных клеток и *Cis*. Этот подтип также имел самые выраженные характеристики иммунной экспрессии, включая маркеры Т-клеток, гены воспаления и лимфоцитарные инфильтраты.

Нейрональный подтип включал небольшую группу из 20 образцов. Он имел худший прогноз, несмотря на то что признаки мелкоклеточной или нейроэндокринной опухоли присутствовали только в 3 из 20 образцов. В то же время примерно 50 % образцов опухолей содержали мутации в *TP53* и *RB1*, что характерно для нейроэндокринных опухолей. Анализ также показал, что семейство генов *APOBEC* играет ключевую роль в развитии повышенной мутационной нагрузки при уротелиальном РМП. Пациенты, имеющие мутации *APOBEC*, имели лучший прогноз с уровнем выживаемости 75 % в течение 5 лет.

Все полученные данные были интегрированы для создания схем возможных вариантов терапии с учетом молекулярного подтипа. Это может помочь в разработке соответствующих перспективных клинических исследований и нуждается в клинической валидации. Молекулярное профилирование предполагает, что люминально-папиллярный подтип имеет низкую вероятность ответа на неoadъювантную химиотерапию, но в то же время терапия ингибиторами *FGFR3* может дать хорошие результаты. Предполагается, что люминальноинфильтрирующий подтип будет иметь низкий ответ на неoadъювантную химиотерапию на основе цисплатина, но может иметь хороший ответ на анти-*PD-L1*, анти-*PD-1* и анти-*CTLA-4* моноклональные антитела. Базально-плоскоклеточный подтип может реагировать как на иммунотерапию, так и на неoadъювантную химиотерапию на основе цисплатина. Нейрональный подтип реагирует на неoadъювантную химиотерапию на основе цисплатина и этопозида. Другие гены, затронутые эпигенетическими нарушениями, также могут быть важны для определения соответствующих терапевтических целей в будущем.

Таким образом, появление новой молекулярной классификации позволяет быстро продвигаться в понимании геномики уротелиального рака. По результатам различных исследований видно, что уротелиальный РМП является крайне генетически разнородным заболеванием, которое можно разделить по меньшей мере на 4 или 5 молекулярных групп, которые имеют большой потенциал для постановки персонализированного диагноза, выбора лечения и определения более точного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirkali Z., Chan T., Manoharan M. et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66(6):4–34. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 64(1):9–29. DOI: 10.3322/caac.21551.
3. Simonis K., Shariat S.F., Rink M. et al. Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(5):492–9. DOI: 10.1097/MOU.000000000000079.
4. Botteman M.F. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomics* 2003;21(18):1315–30. DOI: 10.1007/BF03262330.
5. Shah J.B., McConkey D.J., Dinney C.P. New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 2011;17(9): 2608–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2770.
6. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
7. 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.
8. Sjö Dahl 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.
9. Lindgren D., Sjö Dahl G., Lauss M. et al. Integrated genomic and gene expression profiling identifies two major genomic circuits in urothelial carcinoma. *PLoS One* 2012;7(6):e38863. DOI: 10.1371/journal.pone.0038863.
10. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M. et al. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2013;183(3):681–91. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.05.013.
11. Patschan O., Sjö Dahl G., Chebil G. et al. A molecular pathologic framework for risk stratification of stage T1 urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2015;68(5):824–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.021.
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965.
13. Volkmer J.P., Sahoo D., Chin R.K. et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(6):2078–83. DOI: 10.1073/pnas.1120605109.
14. Ho P.L., Kurtova A., Chan K.S. Normal and neoplastic urothelial stem cells: getting to the root of the problem. *Nat Rev Urol* 2012;9(10):583–94. DOI: 10.1038/nrurol.2012.142.
15. Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M. et al. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell* 2014;158(4):929–44. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.049.
16. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. DOI: 10.1038/35021093.
17. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
18. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25(2):152–65. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
19. Choi W., Czerniak B., Ochoa A. et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2014;11(7):400–10. DOI: 10.1038/nrurol.2014.129.
20. McConkey D.J., Choi W., Dinney C.P. New insights into subtypes of invasive bladder cancer: considerations of the clinician. *Eur Urol* 2014;66(4):609–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.006.
21. Damrauer J.S., Hoadley K.A., Chism D.D. et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(8):3110–15. DOI: 10.1073/pnas.1318376111.
22. Lauss M., Aine M., Sjö Dahl G. et al. DNA methylation analyses of urothelial carcinoma reveal distinct epigenetic subtypes and an association between gene copy number and methylation status. *Epigenetics* 2012;7(8):858–67. DOI: 10.4161/epi.20837.
23. Aine M., Sjö Dahl G., Eriksson P. et al. Integrative epigenomic analysis of differential DNA methylation in urothelial carcinoma. *Genome Med* 2015;7(1):23. DOI: 10.1186/s13073-015-0144-4.
24. Lerner S.P., McConkey D.J., Hoadley K.A. et al. Bladder cancer molecular taxonomy: summary from a consensus meeting. *Bladder Cancer* 2016;2(1):37–47. DOI: 10.3233/BLC-150037.
25. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2017;72(4):544–54. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.
26. Liu D., Abbosh P., Keliher D. et al. Mutational patterns in chemotherapy resistant muscle-invasive bladder cancer. *Nat Commun* 2017;8(1):2193. DOI: 10.1038/s41467-017-02320-7.
27. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–56. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007.

Вклад авторов

В.К. Осетник, Э.М. Мамизhev: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; И.Б. Джалилов, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.K. Osetnik, E.M. Mamizhev: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data; I.B. Dzhalilov, A.S. Artemyeva, V.A. Kushnarev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.К. Осетник/V.K. Osetnik: <https://orcid.org/0000-0002-7877-8344>
В.А. Кушнарв/V.A. Kushnarev: <https://orcid.org/0000-0003-4608-9349>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.06.2019. Принята к публикации: 09.08.2019.

Article received: 19.06.2019. Accepted for publication: 09.08.2019.