

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

Мутационный профиль мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы и его взаимосвязь с течением опухолевого процесса

Д. Н. Хмелькова^{1,2}, М. И. Волкова^{3,4}, Я. В. Гриднева^{3,5}, К. А. Благодатских¹, И. В. Миронова¹, А. Б. Семенова³, А. А. Вещевалов³, А. В. Бабкина³, С. А. Бондарев³, В. Н. Галкин^{3,4}

¹ ПАО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

² ООО «АйТиДжен Лабс»; Россия, 115093 Москва, наб. Космодамианская, 4/22 б;

³ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Гриднева Яна Владимировна Gridnevyana@mail.ru

Цель исследования: Первичной целью исследования являлась оценка мутационного профиля мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы (МИУК) с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Вторичная цель заключалась в выделении мутаций, обеспечивающих потенциальные мишени противоопухолевой терапии, исследовательская цель — в выявлении взаимосвязей мутационного профиля с течением опухолевого процесса.

Материал: в исследовании использованы опухолевая ткань и медицинские данные 50 пациентов с МИУК мочевого пузыря (48 (96,0%) или почечной лоханки (2 (4,0%))). В клетках, выделенных из опухоли с гистологически подтвержденной инвазивной УК, изучались альтерации в ДНК и РНК путем проведения NGS с использованием панели из 523 генов.

Результаты: медиана возраста — 72 (51–87) года, мужчин — 43 (86,0%). У всех больных верифицирована МИУК, выявленная *de novo* (T2–T4a — 32 (64,0%) пациента, включая 2 (4,0%) больных раком почечной лоханки) или развившаяся вследствие опухолевой прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Tis–T1–18 (36,0%) пациентов). Регионарные метастазы диагностированы у 8 (16,0%), отдаленные — у 5 (10,0%) больных. В 44 (88,0%) образцов верифицирована УК high grade (в том числе, сопутствующая *carcinoma in situ* — в 4 (8,0%) случаях). Медиана мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB) составила 10,9 (0,0–49,6) мут/Мб (высокая TMB (≥ 10 мут/Мб) — 30 (60,0%) из 50 случаев). Во всех образцах уровень микросателлитной нестабильности был низким. В 50 образцах выявлено 244 терапевтически значимых и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 (1–11) мутаций в образце). Патогенные мутации 1–2 уровня обнаружены в 13 генах 29 (58,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 13 (26,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *FGFR3* (9 (18,0%)), *TSC1* (9 (18,0%)), *PIK3CA* (7 (14,0%)), *ERBB2* (6 (12,0%)). Мутации 3–4 уровня выделены в 12 генах 33 (66,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 15 (10,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *KDM6A* (19 (38,0%)), *ARID1A* (12 (24,0%)) и *MDM2* (7 (14,0%)). Онкогенные мутации выявлены в 63 генах 46 (92,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 37 (74,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *TP53* (25 (50,0%)), *FGF4* (5 (10,0%)), *RB1* (6 (12,0%)), *CDKN1A*, *STAG2*, *FGF3*, *CCND1* (по 5 (10,0%) образцов с мутациями каждый). Инвазивная УК *de novo* по сравнению с рецидивной ассоциирована с большей частотой высокой TMB (71,9% vs. 38,9%, $p = 0,024$) и большей частотой мутаций генов сигнального пути *PI3K* (46,8% vs. 16,7%, $p = 0,031$).

Заключение: МИУК характеризуется высокой TMB и низкой частотой микросателлитной нестабильности. Самыми частыми мутациями, предоставляющими потенциальные терапевтические мишени, являются альтерации генов *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA* и *ERBB2*. МИУК *de novo* ассоциирована с большей частотой высокой TMB и увеличением частоты мутаций генов сигнального пути *PI3K* по сравнению с инвазивными рецидивами немышечно-инвазивной УК.

Ключевые слова: мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома, секвенирование нового поколения, мутационный профиль

Для цитирования: Хмелькова Д. Н., Волкова М. И., Гриднева Я. В. и соавт. Мутационный профиль мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы и его взаимосвязь с течением опухолевого процесса. Злокачественные опухоли 2025;15(3):17–28. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

The mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma and its association with the course of the disease

D. N. Khmelkova^{1,2}, M. I. Volkova^{3,4}, Ya. V. Gridneva^{3,5}, K. A. Blagodatskikh¹, I. V. Mironova¹, A. B. Semenova³, A. A. Veshchevaylov³, A. V. Babkina³, S. A. Bondarev³, V. N. Galkin^{3,4}

¹ Center of Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO"; Build 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

² ITGen Labs LLC; 4/22 b Kosmodamianskaya Emb., Moscow 115093, Russia;

³ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Gridneva Yana Vladimirovna Gridnevyan@mail.ru

Study aim: The primary aim of the study was to evaluate the mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) using next generation sequencing (NGS). A secondary aim was to identify mutations that provide potential targets for anticancer therapy, while an exploratory aim was to identify the associations between the mutational profile and the course of the disease.

Materials: The study used tumor tissue and medical data from 50 patients with MIUC of the bladder (48 (96.0%) or renal pelvis (2 (4.0%)). DNA and RNA alterations were studied in cells isolated from tumors with histologically confirmed invasive UC using NGS with a panel of 523 genes.

Results: The median age was 72 (51–87) years; the study sample included 43 men (86.0%). MIUC was confirmed in all patients, either *de novo* (T2–T4a in 32 (64.0%) patients, including 2 (4.0%) patients with renal pelvis cancer) or as a result of progression of non-muscle-invasive bladder cancer (Tis-T1 in 18 (36.0%) patients). Regional metastases were diagnosed in 8 (16.0%) subjects, and distant metastases in 5 (10.0%) patients. High grade UC was confirmed for 44 (88.0%) samples (including concomitant carcinoma *in situ* in 4 (8.0%) cases). The median tumor mutational burden (TMB) was 10.9 (0.0–49.6) muts/Mb (high TMB (≥ 10 muts/Mb) in 30 (60.0%) out of 50 cases). The level of microsatellite instability was low in all samples; 244 therapeutically significant and oncogenic mutations in 84 genes were detected in 50 samples (median: 5 (1–11) mutations per sample). Level 1–2 pathogenic mutations were detected in 13 genes of 29 (58.0%) samples (in ≥ 1 gene in 13 cases (26.0%)), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *FGFR3* (9 (18.0%)), *TSC1* (9 (18.0%)), *PIK3CA* (7 (14.0%)), *ERBB2* (6 (12.0%)) genes. Level 3–4 mutations were identified in 12 genes of 33 (66.0%) samples (in ≥ 1 gene in 15 (10.0%) cases), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *KDM6A* (19 (38.0%)), *ARID1A* (12 (24.0%)) and *MDM2* (7 (14.0%)) genes. Oncogenic mutations were detected in 63 genes of 46 (92.0%) samples (in ≥ 1 gene in 37 (74.0%) cases), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *TP53* (25 (50.0%)), *FGF4* (5 (10.0%)), *RB1* (6 (12.0%)), *CDKN1A*, *STAG2*, *FGF3*, *CCND1* genes (5 (10.0%) samples with mutations for each). Invasive *de novo* UC is associated with a higher incidence of high TMB compared with recurrent UC (71.9% vs. 38.9%, $p = 0.024$) and a higher frequency of mutations in the *PI3K* signaling pathway genes (46.8% vs. 16.7%, $p = 0.031$).

Conclusion: MIUC is characterized by high TMB and low frequency of microsatellite instability. The most common mutations providing potential therapeutic targets are alterations of the *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA*, and *ERBB2* genes. *De novo* MIUC is associated with a higher frequency of high TMB and an increased frequency of mutations in the *PI3K* signaling pathway genes compared with invasive recurrence of non-muscle-invasive UC.

Keywords: muscle-invasive urothelial carcinoma, new generation sequencing, mutational profile

For citation: Khmelkova D.N., Volkova M.I., Gridneva Ya.V., et al. The mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma and its association with the course of the disease. *Zlokachestvennie opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):17–28 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома (УК) способна развиваться из уротелия всех локализаций и склонна к опухолевой прогрессии с формированием мышечно-инвазивных опухолей, характеризующихся агрессивным течением, быстрым местно-распространенным ростом и метаста-

зированием. Неметастатическая мышечно-инвазивная УК (МИУК) является показанием к хирургической и лучевой эрадикации опухоли в сочетании с химиотерапией (ХТ). Метод выбора для лечения метастатической МИУК — ХТ, основанная на препаратах платины, альтернативой ХТ служит иммунотерапия (ИТ). Несмотря на использование стандартных методов лечения МИУК, его результаты

существенно расходятся даже в однородных по клинико-радиологическим характеристикам подгруппах пациентов, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к формированию лечебного плана.

Для разработки персонализированной тактики ведения этой тяжелой категории больных проводятся многочисленные исследования, направленные на выявление факторов прогноза и предикторов ответа на терапию противоопухолевыми препаратами. Одним из наиболее перспективных направлений является изучение молекулярно-генетических характеристик МИУК, способных прогнозировать течение заболевания и потенциал стандартного противоопухолевого лечения, а также направленных на выявление терапевтических мишеней в опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первичной целью проспективного исследования являлась оценка мутационного профиля МИУК путем выявления альтераций в дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислотах с помощью метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) с использованием панели из 523 генов. Вторичной целью было выделение потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии УК. Эксплоративные точки включали анализ взаимосвязей выявленных альтераций с морфологическими характеристиками, распространенностью и результатами лечения МИУК.

В исследовании использованы опухолевая ткань и медицинские данные 50 пациентов с МИУК. В опухолевых образцах с гистологически подтвержденной МИУК изучались альтерации в ДНК и РНК с помощью метода NGS с использованием панели из 523 генов, позволяющей выявлять однонуклеотидные замены (single nucleotide variants, SNV), малые инсерции и делеции (insertions and deletions, indels), вариации числа копий ДНК, включая крупные делеции и амплификации (copy number variations, CNV), транслокации (fusions), а также оценивать комплексные молекулярные биомаркеры — мутационную нагрузку (tumor mutational burden, TMB) и микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI).

В качестве биоматериала использованы образцы опухоли, фиксированные в формалине и залитые в парафин (парафиновые блоки). С парафиновых блоков сделаны гистологические срезы толщиной 5–10 мкм, из которых произведено выделение ДНК с помощью набора GeneJET FFPE DNA Purification Kit (ThermoFisher) и РНК с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen). Для проведения NGS отбирали образцы с концентрацией ДНК $\geq 0,5$ нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher), и с концентрацией РНК ≥ 4 нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ RNA High Sensitivity (HS) (ThermoFisher). Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Illumina TruSight Oncology 500. Длину фрагментов готовых библиотек измеряли, используя TapeStation High Sensitivity DNA

ScreenTape Analysis (Agilent). Концентрацию библиотек оценивали с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher). Секвенирование производили на приборах Illumina Novaseq 6000 и Illumina NextSeq 550.

Для биоинформатической обработки «сырых» данных секвенирования использовали программное обеспечение, предоставленное производителем [1]. Фильтрацию выявленных точечных генетических вариантов по каждому образцу осуществляли по следующим параметрам: 1) частота в контрольной популяционной выборке (gnomad v. 2.1.1 [2]) не более 5%; 2) расположение варианта в кодирующей части гена или в каноническом сайте сплайсинга (кроме вариантов, аннотированных в базе данных ClinVar [3] как патогенные или вероятно патогенные); 3) синонимичные замены исключали из анализа, за исключением патогенных и вероятно патогенных вариантов согласно ClinVar; 4) при фильтрации исключали варианты, аннотированные в ClinVar как доброкачественные или вероятно доброкачественные. Клиническую интерпретацию проводили в соответствии с международными клиническими рекомендациями по интерпретации данных NGS в онкологии [4]. Для оценки терапевтической значимости и категоризации нуклеотидных вариантов использовали онкологическую базу данных OncoKB (MSK's Precision Oncology Knowledge Base). К 1 уровню терапевтической значимости относили мутации, для которых имеются данные клинических исследований, подтверждающие их ассоциацию с ответом на терапию; ко 2 уровню — мутации, для которых существует достаточный объем доказательств их взаимосвязи с терапией вне рамок формальных клинических испытаний; к 3 уровню — мутации, характеризующиеся определенным, но недостаточным набором клинических доказательств их терапевтической значимости в отношении того или иного препарата; к 4 уровню — мутации, в отношении которых есть только биологические свидетельства их возможной связи с ответом на терапию. В отдельный класс онкогенных мутаций выделяли патогенные и вероятно патогенные варианты, не имеющие на данный момент терапевтического значения, в генах, ассоциированных с процессами канцерогенеза [5].

Результаты NGS и клиническая информация были формализованы в виде электронных таблиц с помощью специально созданного кодификатора и подвергнуты статистической обработке с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 48 (96,0%) пациентов опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 2 (4,0%) — в почечной лоханке. Медиана возраста — 72 (51–87) года, мужчин — 43 (86,0%), женщин — 7 (14,0%). Курильщики — 16 (32,0%). У всех больных верифицирована МИУК, выявленная *de novo* (T2–T4a — 32 (64,0%) пациента, включая 2 (4,0%) больных раком почечной лоханки) или развившаяся вследствие

опухолевой прогрессии первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Tis-T1–18 (36,0%) пациентов). Категория N расценена как N+ в 8 (16,0%) наблюдениях. Отдаленные метастазы диагностированы у 5 (10,0%) больных. В 6 (12,0%) образцах верифицирована УК low grade, в 44 (88,0%) — УК high grade. Сопутствующая carcinoma *in situ* (CIS) имела место в 4 (8,0%) случаях (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика и лечение больных уротелиальной карциномой
Table 1. Characteristics and treatment of patients with urothelial carcinoma

Параметр	Количество пациентов	
	N	%
Медиана возраста (разброс), годы	72 (51–87)	
Пол		
Мужской	43	86,0
Женский	7	14,0
Первичная локализация опухоли		
Мочевой пузырь	48	96,0
Почечная лоханка	2	4,0
Чистая уротелиальная карцинома	50	100,0
Грейд		
Low	6	12,0
High	44	88,0
Категория T		
Tis	1	2,0
Ta	3	6,0
T1	14	28,0
T2	27	54,0
T3	4	8,0
T4a	1	2,0
Категория N		
N0	42	84,0
N1	4	8,0
N2	2	4,0
N3	2	4,0
Категория M		
M0	45	90,0
M1	5	10,0
Лечение		
Радикальная нефруретерэктомия	2	4,0
Радикальная цистэктомия	25	50,0
Неoadъювантная химиотерапия	14	28,0
Адъювантная химиотерапия	2	4,0
Адъювантная иммунотерапия	1	2,0
Радикальная дистанционная лучевая терапия	9	18,0
Радиомодифицирующая химиотерапия	3	6,0
Противоопухолевая терапия	12	24,0
Химиотерапия + поддерживающая иммунотерапия	4	8,0
Химиотерапия	3	6,0
Иммунотерапия	6	12,0
Симптоматическое	2	4,0

Результаты NGS

Медиана мутационной нагрузки (ТМБ) в изученных образцах составила 10,9 (0,0–49,6) мутаций на 1 мегабазу генома (мут/Мб), при этом низкая ТМБ (< 10 мут/Мб) выявлена в 20 (40,0%), высокая (≥ 10 мут/Мб) — в 30 (60,0%) из 50 случаев.

Во всех 50 (100,0%) образцах уровень микросателлитной нестабильности оказался низким.

В 50 образцах выявлено 244 терапевтически значимых и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 (1–11) мутаций в образце). В структуре мутаций доминировали SNV — 142 (58,2%), при этом наибольшую частоту имели нуклеотидные замены С > Т — 45 (31,7%) из 142 и G > А — 26 (18,3%) из 142. Также выявлено 58 (23,8%) indel-мутаций, 42 (17,2%) амплификации в 15 генах и 2 (0,8%) транслокации с образованием фьюжн-генов *RPS6KB1-VMP1* и *TMPRSS2-ERG*. Наиболее частые амплификации наблюдались в генах *MDM2* (7 образцов (14%)), *CCND1*, *ERBB2*, *FGF3* и *FGF4* (по 5 образцов (10%)), реже встречались амплификации в *FGF19*, *MYCL* (по 3 образца (6%)) и *CCNE1* (2 образца (4%)). Амплификации в генах *ALK*, *AR*, *CDK4*, *FGF8*, *FGFR1*, *FGFR4* и *RAF1* встретились в 1 (2%) образце каждая.

Мутации в генах сигнального пути p53 (*ATRX*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDK4*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *EP300*, *MDM2*, *RB1*, *TP53*) обнаружены в 39 (78,0%) (рис. 1), сигнального пути FGF/FGFR (*FGF3/4/8/19*, *FGFR1/3/4*) — в 18 (36,0%) (рис. 2), сигнального пути PI3K (*MTOR*, *PIK3CA*, *TSC1*) — в 18 (36,0%) (рис. 2), сигнального пути ERBB (*BRAF*, *ERBB2*, *HRAS*, *KRAS*,

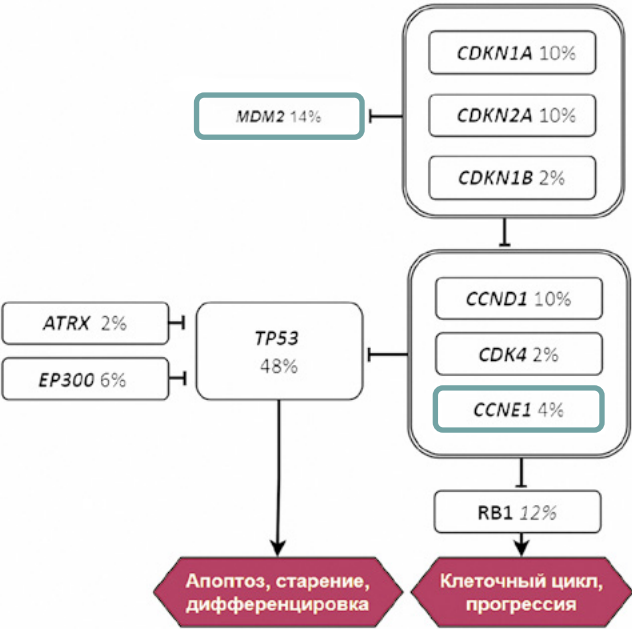


Рисунок 1. Частота генетических альтераций сигнального пути p53 (черная рамка — онкогенные мутации, зеленая рамка — мутации 3–4 уровня терапевтической значимости)

Figure 1. Frequency of genetic alterations in the p53 signaling pathway (black frame — oncogenic mutations, blue frame — mutations of 3–4 levels of therapeutic significance)

RASA1) — в 12 (24,0%) (рис. 2), сигнального пути *STAG2/IRF2* — в 6 (12,0%) образцах.

Патогенные мутации 1–2 уровня, обеспечивающие терапевтические мишени, были обнаружены в 29 (58,0%) из 50 образцов и включали альтерации 13 генов (в 1 гене — 17 (34,0%), в 2 генах — 9 (20,0%), в 3 генах — 3 (6,0%) образца). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *FGFR3* (9 (18,0%) образцов с мутациями), *TSC1* (9 (18,0%)), *PIK3CA* (7 (14,0%)), *ERBB2* (6 (12,0%)) и *CHEK2* (3 (6,0%)) (рис. 3).

Мутации 3–4 уровня были выявлены в 33 (66,0%) образцах и включали альтерации 12 генов (в 1 гене — 18 (36,0%), в 2 генах — 10 (20,0%), в 3 генах — 5 (10,0%)). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *KDM6A* (19 (38,0%) образцов с мутациями), *ARID1A* (12 (24,0%)), *MDM2* (7 (14,0%)) и *KRAS* (4 (8,0%)) (рис. 3).

Онкогенные драйверные мутации, не обеспечивающие терапевтическую мишень, выявлены в 46 (92,0%) образцах и включали альтерации 63 генов (в 1 гене — 9 (18%), в 2 — 10 (20%), в 3 — 13 (26%), в 4 генах — 5 (10%), в 5 генах — 8 (16%), в 7 генах — 1 (2,0%) образец). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *TP53* (25 (50,0%)), *RB1* (6 (12,0%)), *CCND1*, *CDKN1A*, *FGF3*, *FGF4*, *STAG2* (по 5 (10,0%) образцов с мутациями каждый), *CTNNB1*, *FAT1*, *FGF19*, *EP300*, *MYCL*, *PRKDC*, *RBM10* и *TERT* (по 3 (6,0%) образца с мутациями каждый) (рис. 3).

Результаты лечения

На этапе появления мышечной инвазии всем пациентам с раком мочевого пузыря выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП). Из 50 больных 25 (50,0%) подвергнуты радикальной цистэктомии (РЦЭ) (с неоадъювантной химиотерапией (НХТ) — 14 (28,0%), адъювантной химиотерапией (АХТ) — 2 (4,0%), адъювантной ИТ — 1 (2,0%)), 2 (4,0%) пациента — радикальной нефруретерэктомии, 9 (18,0%) больных получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) по радикальной программе (с радиомодифицирующей ХТ — 3 (6,0%)), в 12 (24,0%) случаях проводилась системная противоопухолевая терапия (ХТ с/без поддерживающей ИТ — 7 (14,0%), ИТ — 6 (12,0%)), в 2 (4,0%) наблюдениях противоопухолевое лечение не применялось (табл. 1).

Медиана наблюдения за всеми больными — 16,0 (1,0–290,0) месяцев. Частота полных патоморфологических ответов (pT0) после НХТ составила 35,7% (5 из 14 пациентов), частота полных ответов на ДЛТ — 66,7% (6 из 9 пациентов), частота объективных ответов (ЧОО) на НХТ или самостоятельную ХТ — 42,9% (9 из 21 пациента). Рецидивы развились у 7 (21,2%) пациентов, получивших радикальное лечение. Умерли 7 (14,0%) больных, в том числе от УК — 4 (8,0%) пациента. Однолетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) оперированных больных составила 77,7%, облученных пациентов — 53,3%. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) 12 пациентов на 1 линии самостоятельной противоопухолевой терапии

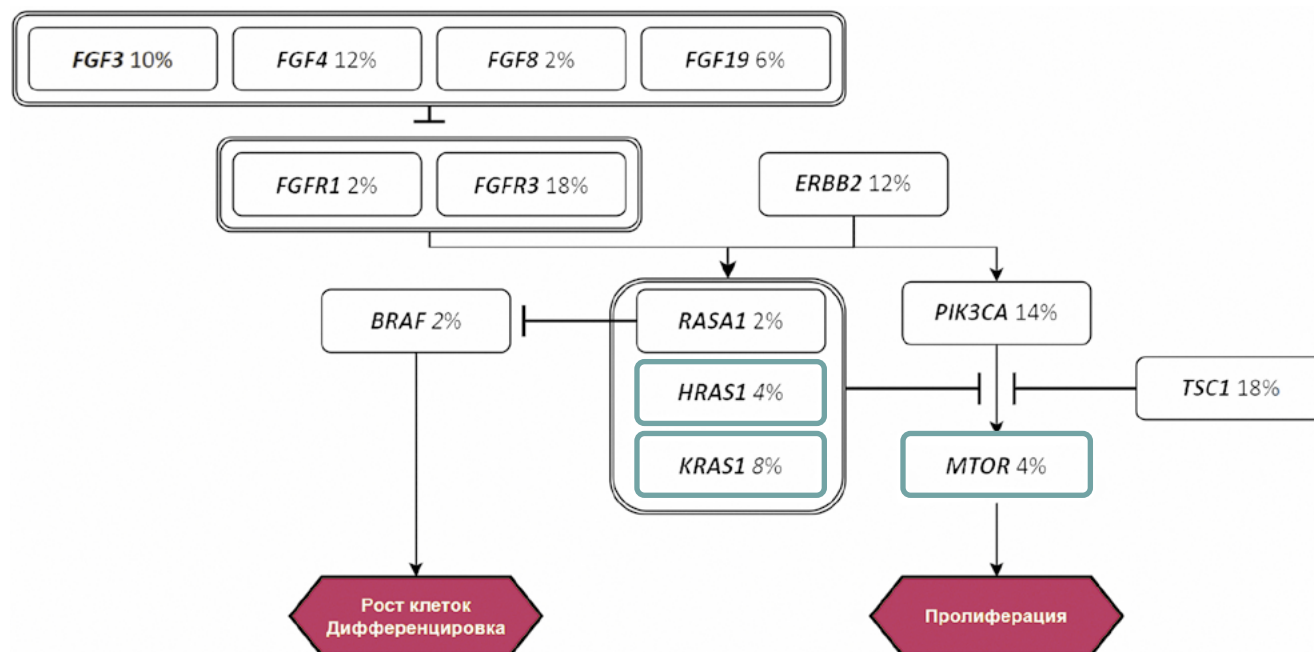


Рисунок 2. Частота генетических альтераций сигнальных путей FGF/FGFR, PI3K и ERBB2 (черная рамка — онкогенные мутации и мутации 1–2 уровня терапевтической значимости, зеленая рамка — мутации 3–4 уровня терапевтической значимости)

Figure 2. Frequency of genetic alterations in the FGF/FGFR, PI3K and ERBB2 signaling pathways (black frame — oncogenic mutations and mutations of 1–2 levels of therapeutic significance, green frame — mutations of 3–4 levels of therapeutic significance)

равнялась 8,4 месяца. Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) всех больных составила 65,8%.

Взаимосвязь мутационного статуса и течения опухолевого процесса

Проведен анализ потенциальной взаимосвязи TMB, частоты альтераций, выявленных в генах сигнальных путей (p53, ERBB, PI3K, FGF/FGFR и STAG2/IRF), мутаций, выявленных в $\geq 10\%$ образцов (в генах *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *TP53*, *FGF4*, *RB1*, *KDM6A*, *ARID1A* и *MDM2*), с локализацией, первичной глубиной инвазии УК, ее грейдом, наличием CIS, появлением любых метастазов, а также эффективностью лечения (частота pT0 после НХТ, ЧОО на ХТ, выживаемость).

По сравнению с рецидивной МИУК опухоли с инвазией, выявленной *de novo*, характеризовались большей частотой высокой TMB (71,9% против 38,9% соответственно, $p = 0,024$). При этом, среди больных первичной МИУК отмечена большая доля пациентов с мутациями генов сигнального пути PI3K (46,8% против 16,7%, $p = 0,031$), в том числе — гена *TSC1* (25,0% против 5,6%, $p = 0,087$). При МИУК *de novo* по сравнению с рецидивным мышечно-инва-

зивным раком мочевого пузыря также отмечена большая частота амплификаций *FGF4* (1,8% против 0,0%, $p = 0,057$) и *CCND1* (15,6% против 0,0%, $p = 0,095$). Значимых различий структуры мутаций 1–2 уровня и 3–4 уровня между образцами МИУК *de novo* и рецидивной МИУК не выявлено ($p > 0,05$ для всех генов).

Отмечена тенденция к увеличению частоты мутаций генов сигнального пути FGF/FGFR при МИУК high grade по сравнению с МИУК low grade (40,5% против 0,0%, $p = 0,060$), преимущественно, за счет большей частоты альтераций *FGF4*.

При опухолях с сопутствующей CIS частота мутаций *RB1* составила 50,0% по сравнению с 8,7% при отсутствии CIS ($p = 0,066$).

Отмечена тенденция к большей частоте амплификаций гена *MDM2* при МИУК с метастазами по сравнению с неметастатическими опухолями (37,5% против 9,5% соответственно, $p = 0,071$).

При TMB ≥ 10 мут/МБ отмечена тенденция к снижению частоты pT0 после НХТ (с 66,7% до 12,5%, $p = 0,063$) и ЧОО на ХТ (с 60,0% до 21,4%, $p = 0,067$). Аналогично, при опухолях с мутациями генов сигнального пути PI3K частота



Рисунок 3. Частота и вид патогенных мутаций в 50 образцах мышечно-инвазивной УК

Figure 3. Frequency and type of pathogenic mutations in 50 samples of muscle-invasive UC

pT0 и ЧОО оказались ниже, чем при отсутствии данных мутаций (0,0% против 55,6% соответственно, $p = 0,063$).

ОСВ больных с патогенными мутациями *ERBB2* 1–2 уровня оказалась значимо ниже, чем у больных с диким вариантом данного гена (медиана 9,8 месяца против не достигнута, $p = 0,044$). Независимая значимость признака не подтверждена многофакторным анализом ($p = 0,542$).

Других взаимосвязей между мутационным статусом и течением МИУК не выделено.

ДИСКУССИЯ

В последние годы несколько крупномасштабных исследований на основе секвенирования полного экзома, а также ряд транскриптомных анализов позволили получить информацию о молекулярных изменениях и сигнальных путях, играющих роль в развитии УК, прокладывая путь для прецизионного лечения [6,7]. На основании полученных данных были выделены молекулярно-генетические классы УК, имеющие специфические морфологические характеристики и ассоциированные с различным прогнозом течения заболевания [8]. Кроме того, был выявлен ряд клинически значимых мутаций и разработана сигнатура АРОВЕС, отражающая ранние стадии онкогенеза УК [9]. Однако большинство исследований проводилось при НМИУК, в то время как распространенные формы заболевания, являющиеся основной причиной смерти пациентов с УК, остаются недостаточно изученными. Поскольку молекулярные характеристики меняются по мере прогрессирования опухолевого процесса, геномный ландшафт НМИУК может не соответствовать спектру генетических альтераций МИУК. Данные о генетическом профиле УК, находящейся на разных этапах естественного течения, могут способствовать оптимизации лечебных подходов. По некоторым данным, использование целенаправленной терапии, назначенной в соответствии с мишенями, выявленными с помощью метода NGS у тяжело предлеченных больных распространенной УК, позволяет добиться удовлетворительных результатов [10].

Мы провели исследование образцов первичной (64,0%) и рецидивной (36,0%) МИУК 50 больных с использованием метода NGS с помощью панели на 523 гена. Среди изученных опухолей доминировала МИУК high grade (88,0%), с первичной локализацией опухоли в мочевом пузыре (96,0%), без метастазов (84,0%).

Медиана ТМВ, отражающей общее количество мутаций в опухолевых клетках, составила 10,9 мут/Мб, что соответствует высокой мутационной нагрузке и полностью согласуется с ранее опубликованными данными анализа результатов NGS 199 образцов МИУК [11]. Высокая ТМВ ассоциирована с большим разнообразием неоантигенов в опухоли, создающим условия для активации противоопухолевого иммунного ответа и, как следствие, служащим возможным предиктором высокой эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек [12]. В ряде исследований отмечено значимое преимущество ИТ по сравнению

с ХТ, основанной на препаратах платины, в отношении БПВ у больных распространенной УК с высокой ТМВ [13,14]. В нашей серии наблюдений при ТМВ ≥ 10 мут/Мб отмечена тенденция к снижению частоты pT0 после НХТ ($p = 0,063$) и ЧОО на ХТ ($p = 0,067$). Это позволяет предположить, что высокая ТМВ является потенциальным предиктором низкой эффективности ХТ. Данный факт требует дальнейшего изучения.

Во всех наших образцах уровень микросателлитной нестабильности УК был низким, что соответствует ранее опубликованным данным [15].

Мутационный профиль инвазивной УК оказался очень разнообразным: мы выявили генетические альтерации, имеющие потенциальное клиническое значение, во всех изученных образцах, при этом выявлено 244 патогенных и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 мутаций в образце). Отмечена высокая частота альтераций генов, участвующих в регуляции клеточного цикла (*TP53*, *TSC1*, *CDKN1A*), альтераций, инактивирующих гены-супрессоры (*KDM6A*, *ARID1A*) и активирующих онкогены (*FGF/FGFR*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *KRAS*), а также мутаций генов, кодирующих белки, вовлеченные в апоптоз (*TP53*, *RB1*), модификацию и регуляцию хроматина (*STAG2*, *EP300*, *TERT*, *CCND1*, *KDM6A*, *ARID1A*), транскрипцию (*MYCL*) и репарацию ДНК (*BRCA2*, *CHEK2*), а также генов, участвующих в клеточной адгезии (*CTNBNB1*, *FAT1*) [6].

В нашей серии наблюдений выделены некоторые особенности генетического профиля отдельных групп опухолей. Так, отмечена большая насыщенность группы с первичной МИУК опухолями с высокой ТМВ ($p = 0,024$), альтерациями сигнального пути PI3K ($p = 0,031$) (в том числе — мутациями *TSC1*; $p = 0,087$), а также амплификациями *FGF4* ($p = 0,057$) и *CCND1* ($p = 0,095$) по сравнению с первичной НМИУК с опухолевой прогрессией в инвазивный рак. Выявлена тенденция к увеличению частоты мутаций генов сигнального пути FGF/FGFR при МИУК high grade по сравнению с low grade (40,5% против 0,0%, $p = 0,060$), преимущественно, за счет большей частоты амплификаций *FGF4*. Следует отметить, что частота мутаций *FGFR3*, по данным большинства авторов, снижается по мере увеличения категории Т и степени УК [16]. Возможно, нам не удалось проследить данную закономерность в связи с ожидаемо низкой долей МИУК low grade, а первичные НМИУК могли изменить свой мутационный профиль в процессе прогрессирования в инвазивный рак. Отмечена тенденция к увеличению доли образцов с мутациями *RB1* в опухолях с сопутствующей CIS ($p = 0,066$). Амплификации *MDM2* были ассоциированы с большей частотой метастатических форм УК по сравнению с диким вариантом данного гена ($p = 0,071$). Полученные данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения в крупных исследованиях.

Выявленные нами мутации приводят к нарушениям передачи сигнала по ряду канонических путей. Цепь регуляции клеточного цикла p53 оказалась инактивирована в 78% наблюдений с частотой мутаций гена *TP53*, достигшей 48%, и гена *RB1*, составившей 12%. Несколько реже,

с частотой 10%, выявлялись мутации *CDKN1A* и *CCND1*. Также в < 10% образцов выявлены патогенные мутации других генов данного сигнального пути, включая *CDKN2A*, *CDK4*, *CCNE1*, *ATRX*, *EP300*. Амплификации *MDM2*, являющегося антагонистом *TP53*, выявлены в 14% образцов (рисунок 2).

Наши данные согласуются с результатами NGS при МИУК, полученными другими исследователями. Согласно опубликованным данным, альтерации пути p53 регистрируются у 89% больных МИУК [7]. Ключевые инактивирующие мутации генов опухолевой супрессии *TP53* и *RB1* являются частым событием при распространенной УК и встречаются с частотой 44–57% и 17–26% соответственно [6,7,11,17]. Мутации генов опухолевой супрессии *CDKN1A/1B/2A* выявляются в 9–23% образцов МИУК [7,17], гена-регулятора клеточного цикла *CCND1* — в клетках 10% всех УК [18].

Мутации пути регуляции клеточного цикла p53 имеют негативное влияние на прогноз заболевания [11]. На данный момент альтерации генов сигнального пути p53 не представляют терапевтической мишени, но потенциально могут влиять на выбор терапевтических подходов. Так, в небольшом ретроспективном исследовании Jindal T. (n = 29) при наличии патогенных мутаций *TP53* и *MDM2* отмечено увеличение ЧОО на терапию конъюгатом энфортумабом ведотином, имеющим доказанную эффективность при мультирезистентной УК [19]. Амплификация *CCND1* в исследовании I/II фазы оказалась ассоциирована с увеличением частоты pT0 у пациентов с МИУК, получавших ингибитор CDK4/6 абемациклиб в неоадъювантном режиме [20].

Альтерации генов сигнального пути фактора роста фибробластов (FGF), задействованного в клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции и ангиогенезе, характерны для УК, при этом МИУК характеризуется меньшей частотой мутаций *FGF/FGFR* (36% наших образцов) по сравнению с НМИУК (62–81%) [21–23]. Мы выявили мутации генов лигандов (*FGF3/4/8/19*) и рецепторов FGF (*FGFR1/3/4*), при этом чаще всего регистрировались альтерации *FGFR3* (18%), *FGF4* (12%) и *FGF3* (10%). Другие альтерации имели место в < 10% образцов. Это согласуется с ранее опубликованными данными. Так, в мета-анализе результатов NGS УК (n = 916) частота мутаций *FGFR3* составила 11,5% [16]. В исследовании 126 образцов УК альтерации *FGFR1* были выявлены в 7% случаев [24]. Активирующие таргетные альтерации гена *FGFR3*, вызывающие лиганд-независимую димеризацию рецептора и активацию передачи сигнала клеточной пролиферации и выживания, включают SNV *FGFR3* (R248C, S249C, G370C, Y373C), составляющие до 90% всех точечных мутаций, и транслокации/химеры *FGFR3:TACC3*, *FGFR3:BAIAP2L1*, *FGFR2:CASP7* и *FGFR2:BICC1*, составляющие 2–8% всех аббераций *FGFR3*. Таргетные мутации предоставляют мишень для терапии *FGFR*-ингибитором эрдафитинибом, имеющем доказанную эффективность при УК, резистентной к ИТ [25]. В нашей серии таргетная альтерация *FGFR3* обнаружена в 8 (16%) образцах.

Сигнальный путь FGF/FGFR наряду с *ERBB2* активирует цепь передачи RAS-MAPK, и, возможно, PI3K/AKT [26]. Альтерации взаимосвязанных сигнальных путей PI3K и *ERBB2* выявлены в 36% и 20% образцов МИУК наших

пациентов. При этом самыми частыми являлись мутации *TSC1* (18%), *PIK3CA* (14%) и *ERBB2* (12%); мутации других генов (*RASA1*, *BRAF*, *MTOR*) выявлялись с частотой < 5%. Также зарегистрированы мутации 3–4 уровней генов *KRAS* (8%) и *HRAS* (4%) (рис. 3).

Полученные нами результаты соответствуют опубликованным данным. Частота мутаций гена опухолевой супрессии *TSC1* в серии из 412 образцов МИУК составила 14% [7]. Инактивирующие мутации *TSC1* потенциально могут быть ассоциированы с повышенной чувствительностью к ингибиторам mTOR, что пока не находит убедительного подтверждения. В корзинном исследовании зверолимуса при злокачественных опухолях с мутациями генов пути mTOR у 1 пациента из 6 с УК был зарегистрирован объективный ответ [27]. В другом исследовании (n = 41) ингибитор mTOR1/2 сапасертиб оказался неэффективен при УК с таргетными мутациями [28].

PIK3CA кодирует каталитически активную субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и является ключевым звеном пути PI3K, который регулирует ряд важнейших клеточных функций, включая клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку, подвижность и выживание [29]. Активирующие мутации *PIK3CA* выявляют в 20–25% случаев всех УК [30]. Частота мутаций *PIK3CA* в образцах 218 УК с метастазами, изученных в коллаборативном исследовании Bladder Cancer Advocacy Network, составила 14% [6], в серии из 35 МИУК, описанной Ross J.S. (2014), — 26% [17]. Активирующие мутации *PIK3CA* потенциально могут служить предиктором эффективности ингибиторов PI3K и белков нисходящего сигнального пути (mTOR/AKT). В настоящее время проводятся исследования ингибиторов mTOR второго поколения, а также анти-PI3K и AKT агентов при УК.

Нельзя исключить негативное влияние альтераций сигнальной цепи PI3K на эффективность ХТ. В нашей серии наблюдений при опухолях с патогенными мутациями генов сигнального пути PI3K частота pT0 и ЧОО на ХТ оказались ниже, чем при отсутствии данных мутаций (p = 0,063). Напротив, Patel V.G. (2016) не удалось однозначно доказать негативное влияние мутационного статуса *PIK3CA* на прогноз больных МИУК, получавших НХТ перед радикальной цистэктомией [31]. В объединенном анализе 5 рандомизированных исследований рака молочной железы (n = 967, HER2+) отмечено значимое снижение частоты pT0 после НХТ при опухолях с мутантным *PIK3CA* по сравнению с опухолями дикого типа [32]. Необходимо дальнейшее изучение предиктивной и прогностической роли мутационного статуса сигнального пути PI3K при УК.

В когорте из 4069 пациентов с УК мутации *ERBB2* были выявлены в 9,2% случаев. Частота альтераций была выше у мужчин (p < 0,001), а также при локализации первичной опухоли в мочевом пузыре (p = 0,04). Наиболее распространенными мутациями *ERBB2* были S310F/Y (51,4%) и I767M [33]. *ERBB2* кодирует рецепторную тирозинкиназу HER2. Гиперэкспрессия и/или амплификация *ERBB2* при УК связана с неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли и плохим прогнозом [34]. В нашей серии наблюдений ОСВ больных с патогенными мутациями

ERBB2 оказалась ниже, чем у больных с диким вариантом этого гена. Патогенные мутации *ERBB2* предоставляют мишень для HER2-таргетной терапии. Конъюгат антитела и HER2-таргетного препарата трастузумаб дерукстекан в когорте УК (n = 41) корзинного исследования продемонстрировал высокую ЧОО у пациентов с резистентными опухолями, имеющими иммуногистохимически подтвержденную гиперэкспрессию HER2 (3+ и 2+) [35]. В другом исследовании трастузумаб дерукстекан в комбинации с ниволумабом показал обнадеживающую эффективность при HER2-позитивной УК [36]. Данных о влиянии мутационного статуса на эффективность HER2-таргетной терапии УК нет. В ряде исследований подтверждена прямая корреляция HER2-статуса и мутационного статуса *ERBB2* в образцах УК, но в ходе дальнейших исследований надо принимать во внимание расхождения результатов иммуногистохимических и цитогенетических данных [37].

В нашей серии наблюдений частым событием являлись альтерации генов-регуляторов хроматина *KDM6A* (38%) и *ARID1A* (24%), возможно, обладающих супрессивным действием на УК. Некоторые исследователи отмечали, что данные мутации являются взаимоисключающими [17], что не нашло подтверждения в нашей работе. Инактивирующие мутации *ARID1A* присутствуют примерно в 20% УК и потенциально могут служить критерием селекции кандидатов для противоопухолевой терапии. Гистонметилтрансфераза EZH2-онкоген-активатор PI3K, функционально противостоящий *ARID1A*. *In vitro* и *in vivo* продемонстрировано повышение чувствительности УК с мутантным геном *ARID1A* к ингибитору EZH2 с или без ингибитора PI3K [38]. Исследования ингибиторов EZH2 при УК продолжаются.

По некоторым данным, мутации *KDM6A* ассоциированы с благоприятными морфологическими характеристиками

УК [39]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что мутации *KDM6A* ассоциированы со снижением инфильтрации опухоли Т-клетками, что может свидетельствовать о потенциальном снижении эффективности ИТ при УК с инактивирующими мутациями данного гена [40,41]. Утрата функции *KDM6A* индуцирует эпигенетическую стимуляцию роста опухоли, обусловленную ATF3 (активирующим транскрипционным фактором 3), что создает потенциальную терапевтическую мишень, нуждающуюся в дальнейшем изучении [42].

ВЫВОД

Подводя итог, можно сказать, что выявление потенциальных мишеней и разработка целенаправленной противоопухолевой терапии при распространенной УК представляет большой научный и практический интерес. Геномное профилирование с диагностическим анализом характеристик УК на основе NGS позволило выявить большое разнообразие генетических альтераций, связанных с закономерностями естественного течения опухолевого процесса, позволяющих прогнозировать эффективность универсальных подходов к лечению, а также предоставляющих терапевтические мишени для таргетных препаратов с различным механизмом действия, включая агенты с доказанной эффективностью при УК, других злокачественных опухолях, а также находящихся на разных этапах клинической разработки.

Исследование проводится в рамках проекта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2002–32/23.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://support.illumina.com/content/dam/illumina/support/documents/documentation/software_documentation/trusight/trusight-oncology500/trusight-oncology-500-local-app-v2.2-user-guide-1000000137777-01.pdf
2. Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat* 2022;43(8):1012–1030. <https://doi.org/10.1002/humu.24309>
3. ClinVar aggregates information about genomic variation and its relationship to human health. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
4. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
5. Chakravarty D., Gao J., Phillips S.M., et al. OncoKB: A precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00011. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>
6. Damrauer J.S., Beckabir W., Klomp J., et al. Collaborative study from the Bladder Cancer Advocacy Network for the genomic analysis of metastatic urothelial cancer. *Nat Commun* 2022;13(1):6658. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33980-9>
7. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2018;174(4):1033. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.036>
8. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y., et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–433. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>

9. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: The catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
10. Abu-Hashish H., Browne R., Zhu X. The impact of next generation sequencing on the management of urothelial cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):e16576–e16576. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16576
11. Nassar A.H., Umeton R., Kim J., et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2458–2470. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3147>
12. Klempner S.J., Fabrizio D., Bane S., et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors: a review of current evidence. *Oncologist* 2020;25(1):e147–e159. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0244>
13. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D., et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–1588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30541-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30541-6)
14. Graf R.P., Fisher V., Huang R.S.P., et al. Tumor mutational burden as a predictor of first-line immune checkpoint inhibitor versus carboplatin benefit in cisplatin-unfit patients with urothelial carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2200121. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00121>
15. Chandran E.B.A., Iannantuono G.M., Atiq S.O., et al. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Oncol* 2024;3(1):e000335. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000335>
16. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048993>
17. Ross J.S., Wang K., Al-Rohil R.N., et al. Advanced urothelial carcinoma: next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. *Mod Pathol* 2014;27(2):271–80. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.135>
18. Lin Y., Cheng A., Solanki M., et al. Amplification of *CCND1* in urothelial carcinoma. *J Assoc Genet Technol* 2022;48(1):4–9
19. Jindal T., Zhu X., Bose R., et al. Somatic alterations of *TP53* and *MDM2* associated with response to enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol* 2023;13:1161089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1161089>
20. Faltas B.M., Osman M., Evans M.G., et al. CLONEVO: Preoperative abemaciclib for cisplatin-ineligible muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with molecular response assessment. *J Clin Oncol* 2025;43(16_suppl):Abstract 4520. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4520
21. Hurst C.D., Cheng G., Platt F.M., et al. Stage-stratified molecular profiling of non-muscle-invasive bladder cancer enhances biological, clinical, and therapeutic insight. *Cell Rep Med* 2021;2(12):100472. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100472>
22. 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):489–494. <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.203018>
Gridneva Ya.V., Khmelkova D.N., Volkova M.I., et al. Experience of next-generation sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes. *Journal of Modern Oncology* 2024;26(4):489–494 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.203018>
23. Mysza 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. <https://doi.org/10.3390/jcm13247701>
24. Helsten T., Elkin S., Arthur E., et al. The *FGFR* landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):259–67. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>
25. Loriot Y., Necchi A., Park S.H., et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>
26. Knowles M.A. *FGFR3* – a central player in bladder cancer pathogenesis? *Bladder Cancer* 2020;6:1–21. <https://doi.org/10.3233/BLC-200373>
27. Adib E., Klonowska K., Giannikou K., et al. Phase II clinical trial of everolimus in a pan-cancer cohort of patients with mTOR pathway alterations. *Clin Cancer Res* 2021;27(14):3845–3853. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4548>
28. Bellmunt J., Maroto P., Bonfill T., et al. Dual mTOR1/2 inhibitor sapanisertib (FTH-003/TAK-228) in combination with weekly paclitaxel in patients with previously treated metastatic urothelial carcinoma: a phase II open-label study. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(5):102123. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102123>
29. Janku F., Tsimberidou A.M., Garrido-Laguna I. *PIK3CA* mutations in patients with advanced cancers treated with *PI3K/AKT/mTOR* axis inhibitors *Mol Cancer Ther* 2011;10(3):558–565. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0994>
30. Durinck S., Moreau Y., Kasprzyk A., et al. BioMart and Bioconductor: a powerful link between biological databases and microarray data analysis. *Bioinformatics* 2005;21(16):3439–3440. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti525>

31. Patel V.G., McBride R.B., Lorduy A.C., et al. Prognostic significance of *PIK3CA* mutation in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):e16002. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16002
32. Loibl S., Majewski I., Guarneri V., et al. *PIK3CA* mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary *HER2*-positive breast cancer: Pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol* 2016;27(8):1519–25. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw197>
33. Machaalani M., Zarif T.E., Stockhammer P., et al. *ERBB2* mutations and association with molecular phenotype in urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):4590. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4590
34. Soria F., Moschini M., Haitel A., et al. *HER2* overexpression is associated with worse outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) *World J Urol* 2017;35(2):251–259. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1871-x>
35. Wysocki P.J., Jung K.H., Oh D.-Y., et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with *HER2*-expressing solid tumors: Results from the bladder cohort of the DESTINY-PanTumor02 (DP-02) study. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):4565. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4565
36. Hamilton E., Galsky M.D., Ochsenschlaeger S., et al. Trastuzumab deruxtecan with nivolumab in *HER2*-expressing metastatic breast or urothelial cancer: analysis of the phase Ib DS8201-A-U105 study. *Clin Cancer Res* 2024;30(24):5548–5558. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1513>
37. Zimpfer A., Kdimati S., Mosig M., et al. *ERBB2* Amplification as a predictive and prognostic biomarker in upper tract urothelial carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2414. <https://doi.org/10.3390/cancers15092414>
38. Rehman H., Chandrashekar D.S., Balabhadrapatruni C., et al. *ARID1A*-deficient bladder cancer is dependent on *PI3K* signaling and sensitive to EZH2 and *PI3K* inhibitors. *JCI Insight* 2022;7(16):e155899. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155899>
39. Gui Y., Guo G., Huang Y., et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43(9):875–878. <https://doi.org/10.1038/ng.907>
40. Andricovich J., Perkail S., Kai Y., et al. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors. *Cancer Cell* 2018;33(3):512–526.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.003>
41. Chen X., Lin X., Pang G., et al. Significance of KDM6A mutation in bladder cancer immune escape. *BMC Cancer* 2021;21(1):635. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08372-9>
42. Qiu H., Makarov V., Bolzenius J.K., et al. KDM6A loss triggers an epigenetic switch that disrupts urothelial differentiation and drives cell proliferation in bladder cancer. *Cancer Res* 2023;83(6):814–829. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1444>

ВКЛАД АВТОРОВ

Д. Н. Хмелькова: биоинформатическая обработка и интерпретация данных секвенирования нового поколения, анализ данных, написание текста статьи;
М. И. Волкова: анализ данных, написание текста статьи;
Я. В. Гриднева, В. Н. Галкин: сбор клинического материала, написание текста статьи;
К. А. Благодатских, И. В. Миронова: секвенирование нового поколения, написание текста статьи;
А. Б. Семенова, А. А. Вещевайлов, С. А. Бондарев, А. В. Бабкина: гистологическое исследование образцов опухолевой ткани, написание текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Хмелькова Дарья Николаевна
<https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
Волкова Мария Игоревна
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Гриднева Яна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>
Благодатских Константин Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-8732-0300>

AUTHORS' CONTRIBUTION

D. N. Khmelkova: bioinformatics processing and interpretation of next-generation sequencing data, data analysis, writing the article;
M. I. Volkova: data analysis, writing the article;
Ya. V. Gridneva, V. N. Galkin: collection of clinical material, writing the article;
K. A. Blagodatskikh, I. V. Mironova: next-generation sequencing, writing the article;
A. B. Semenova, A. A. Veshchevailov, S. A. Bondarev, A. V. Babkina: histological examination of tumor tissue samples, writing the article.

ORCID OF AUTHORS

Khmelkova Daria Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
Volkova Maria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Gridneva Yana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>
Blagodatskikh Konstantin Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-8732-0300>

Семенова Анна Борисовна

<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Вещевайлов Александр Александрович

<https://orcid.org/0009-0003-4372-6135>

Бабкина Александра Владимировна

<https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

Бондарев Сергей Анатольевич

<https://orcid.org/0009-0000-6205-3106>

Галкин Всеволод Николаевич

<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 23.07.2025,
принята к публикации 01.09.2025

Semenova Anna Borisovna

<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Veshchevaylov Alexander Alexandrovich

<https://orcid.org/0009-0003-4372-6135>

Babkina Alexandra Vladimirovna

<https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

Sergey Anatolyevich Bondarev

<https://orcid.org/0009-0000-6205-3106>

Vsevolod Nikolaevich Galkin

<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 23 July 2025.

Accepted for publication 01 September 2025