



## Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря

© Сергей В. Котов<sup>1,2,3</sup>, Арам Л. Хачатрян<sup>1,2</sup>, Шаген М. Саргсян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова [Москва, Россия]

<sup>3</sup> Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» [Москва, Россия]

### Аннотация

**Введение.** Рак мочевого пузыря является одним из самых часто встречаемых онкологических заболеваний с большим количеством рецидивов и прогрессий, что требует всё более новых путей решения данной проблемы.

**Цель исследования.** Провести анализ существующих данных о молекулярно-генетических особенностях рака мочевого пузыря, классификации на их основании, оценка возможности её внедрения в клиническую практику в качестве критерия рецидива и прогрессии.

**Материалы и методы.** Нами в ходе работы были анализированы данные исследований о молекулярных подтипах рака мочевого пузыря, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеки России (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, вебсайтах профессиональных ассоциаций. Был выполнен поиск по ключевым словам: «молекулярные подтипы рака мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», «molecular subtypes of bladder cancer» «non-muscle invasive bladder cancer». В работе уделено особое внимание существующим на сегодняшний день классификациям, а также консенсусу, достигнутому в апреле 2020 года, который может быть универсальным и применяться в ежедневной практике.

**Результаты.** В ходе анализа полученных данных выявлено что молекулярно-генетическая гетерогенность рака мочевого пузыря отражается не только на экспрессируемых на опухолевых клетках белках, но и на ответ на лечение и прогноз заболевания.

**Заключение.** Молекулярно-генетические маркёры представляются перспективными для внедрения в широкую клиническую практику с целью коррекции лечения и оценки рисков рецидивирования и прогрессии.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря; молекулярно-генетические подтипы; прогноз рака мочевого пузыря; обзор молекулярно-генетических подтипов рака мочевого пузыря

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** С.В. Котов — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство; А.Л. Хачатрян — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование; Ш.М. Саргсян — обзор литературы, сбор данных, анализ данных, написание текста рукописи.

✉ **Корреспондирующий автор:** Шаген Мхитарович Саргсян; shagen-s@yandex.ru

**Поступила в редакцию:** 19.03.2023. **Принята к публикации:** 11.07.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

**Для цитирования:** Котов С.В., Хачатрян А.Л., Саргсян Ш.М. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря. *Вестник урологии*. 2023;11(3):108-117. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.

## Molecular genetic subtypes of bladder cancer

© Sergey V. Kotov<sup>1,2,3</sup>, Aram L. Khachatryan<sup>1,2</sup>, Shagen M. Sargsyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) [Moscow, Russian Federation]

<sup>2</sup> Pirogov City Clinical Hospital No.1 [Moscow, Russian Federation]

<sup>3</sup> «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre [Moscow, Russian Federation]

### Abstract

**Introduction.** Bladder cancer (BCa) is one of the most common oncological diseases with many relapses and progressions, which requires more and more new ways to solve this problem.

**Objective.** To analyse of existing data on the molecular and genetic features of BCa classification based on them, assessment of the possibility of its introduction into clinical practice as a criterion for recurrence and progression.

**Materials & methods.** We analysed the data of studies on molecular subtypes of BCa published in PubMed, Scientific Electronic Library of Russia (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, websites of professional associations. We searched the following keywords: "molecular subtypes of bladder cancer", "non-muscle invasive bladder cancer", "molecular subtypes of bladder cancer" "non-muscle invasive bladder cancer". The paper focuses on the current classifications and the April 2020 consensus, which can be universal and applied in everyday practice.

**Results.** During the analysis of the obtained data, it was revealed that the molecular and genetic heterogeneity of BCa is reflected not only in the proteins expressed on tumor cells, but also in the response to treatment and prognosis of the disease.

**Conclusion.** Molecular and genetic markers seem promising for introduction into wide clinical practice to adjust treatment and assess the risks of recurrence and progression.

**Keywords:** bladder cancer; prognosis; molecular and genetic subtypes; review

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** S.V. Kotov — study concept, study design development, literature review, data analysis, scientific editing, critical review, supervision; A.L. Khachatryan — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; Sh.M. Sargsyan — literature review, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript.

✉ **Corresponding author:** Shagen M. Sargsyan; shagen-s@yandex.ru

**Received:** 03/19/2023. **Accepted:** 07/11/2023. **Published:** 09/26/2023.

**For citation:** Kotov S.V., Khachatryan A.L., Sargsyan Sh.M. Molecular genetic subtypes of bladder cancer. *Urology Herald*. 2023;11(3):108-117. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является заболеванием, которое ассоциировано с высокими рисками рецидивирования и прогрессии, несмотря на применяемое лечение согласно последним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов и мнениям исследователей [1 – 4]. Методы эффективного контроля, применяемые у пациентов после первичного лечения, несут в себе большие риски для пациента и экономические издержки для системы здравоохранения, что побудило урологическое сообщество всего мира создать критерии риска рецидивирования и прогрессии для

оптимизации сроков и способов наблюдения пациентов после первичного лечения. Такими критериями, валидированными Европейской ассоциацией урологов, стали критерии European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2006 и 2021 годов для пациентов с немышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря (НМИРМП) после трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря с внутрипузырной химиотерапией и критерии Club Urologico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) и EORTC 2016 года для пациентов, подвергшихся после ТУР БЦЖ-терапии [1]. Эти критерии приведены в таблице.

**Таблица.** Критерии рецидивирования и прогрессии мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, адаптировано из EAU Guidelines (2022) [1]

**Table.** Criteria for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer adapted from EAU guidelines (2022) [1]

Критерии EORTC 2006 <i>Criteria EORTC 2006</i>	Критерии EORTC 2021 <i>Criteria EORTC 2021</i>	Критерии CUETO <i>Criteria CUETO</i>	Критерии EORTC 2016 <i>Criteria EORTC 2016</i>
Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Пол <i>Sex</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>
Размер опухоли <i>Tumor size</i>	Размер опухоли <i>Tumor size</i>	Возраст <i>Age</i>	Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>
Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>	Возраст <i>Age</i>	Предыдущая частота рецидивов <i>Prior recurrence status</i>	Стадия (категория T) <i>T category</i>
Категория T <i>T category</i>	Стадия (категория T) <i>T category</i>	Категория T <i>T category</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>
Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Количество опухолей <i>Number of tumors</i>	Возраст <i>Age</i>
Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. и / или 2004 / 2016 гг. <i>WHO 1973 and / or 2004 / 2016 tumor grade</i>	Сопутствующая карцинома in situ <i>Associated CIS</i>	Степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973 г. <i>WHO 1973 tumor grade</i>

Все вышеизложенные системы критериев, однако, не показали достаточной точности, в связи с чем возникла необходимость дальнейшего изучения способов прогнозирования рецидивирования и прогрессии НМИРМП [5, 6].

Также учёные по всему миру давно изучали молекулярно-генетические особенности уротелиальной опухолевой ткани, и были выявлены определённые закономерности, на основании которых было создано множество классификаций, которые имели значительные расхождения, что представляло большую трудность для унификации и валидации [7]. Таким образом накопленные знания и необходимость их внедрения в клиническую практику стали толчком для того, чтобы была сформулирована единая классификация, учитывающая молекулярно-генетический особенности самой опухолевой ткани.

**Цель исследования.** Анализ существующих данных о молекулярно-генетических особенностях рака мочевого пузыря, классификации на их основании, оценка возможности её внедрения в клиническую практику в качестве критерия рецидива и прогрессии.

### Алгоритм литературного поиска

Нами в ходе работы были анализированы данные исследований о молекулярных подтипах рака мочевого пузыря, опубликованные в базах данных PubMed, научной электронной библиотеки России (eLibrary), Scopus, Medline, EMBASE, вебсайтах профессиональных ассоциаций. Был выполнен поиск по ключевым словам: «молекулярные подтипы рака мочевого пузыря», «немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря», «molecular subtypes of bladder cancer» «non-muscle invasive bladder cancer». В нашей работе мы уделили особое внимание существующим на сегодняшний день классификациям, а также консенсусу, достигнутому в апреле 2020 года, который может быть универсальным и применяться в каждодневной практике. После тщательного анализа валидности источников, импакт-факторов журналов и качества данных, непосредственно для цитирования было отобрано 22 источника.

### Анализ данных и обсуждение

Биологическая гетерогенность РМП известна давно. Так, ещё в 1992 году Y. Fradet et al. отметили различия в антигенном со-

ставе и в ДНК [8]. Они изучали экспрессию муцинозного антигена M344 и поверхностного антигена gp200 – 19A211, которые являлись специфичными для папиллярного поверхностного рака и для карциномы *in situ* соответственно и позволяли предположить рецидивирование опухоли у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению. Также согласно авторам на основании выявления поверхностного антигена T138, аутокринного фактора подвижности растворимых молекул (AMF) и фактора, стимулирующего коллагеназу в опухолевой ткани (TCSF), можно было предположить о высоком злокачественном и метастатическом потенциале опухоли. Наличие мутаций p53, по мнению авторов, являлось маркёром ответа на химиотерапию. Было выдвинуто предположение, что, изучая все типы РМП, можно улучшить результаты лечения, используя химиотерапию в совокупности с оперативным лечением у пациентов определённых категорий. Также была обнаружена связь между различными маркёрами на поверхности опухолевых клеток и частотой рецидивирования и прогрессии.

С течением времени, накоплением знаний и усовершенствованием оборудования были найдены и другие маркёры и создавались различные классификации. Учитывая их многообразие и невозможность их сопоставления за счёт различного количества подгрупп рассмотрим часть из них.

В 2007 году M. Burger et al. сравнили системы классификации ВОЗ 1973 и 2004 годов одновременно с оценкой значимости экспрессии на опухолевых клетках рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3). Авторы отметили, что сочетание классификации ВОЗ 2004 года со статусом FGFR3 позволяло лучше спрогнозировать прогрессирование заболевания у пациентов с высокой степенью злокачественности [9]. Прогностическую значимость FGFR3 отметили также другие команды учёных во главе с B.W. van Rhijn (2010, 2011) [10, 11].

Ещё одно исследование, связанное с определением факторов риска прогрессии, было проведено N. Frisrup et al. в 2012 году, где была доказана диагностическая значимость в прогрессировании заболевания с неинвазивных форм до инвазивных белка катепсина E, маспина, polo-подобной киназы 1 (Plk1) и сурвивина [12].

Наконец, когда стало очевидно, что

молекулярно-генетические характеристики непосредственно влияли на рецидивирование и прогрессию, S.S. Alkhateeb et al. (2011) провели исследование, в котором оценили прогностическую значимость молекулярных маркеров с критериями EORTC [13]. Авторы отметили прогностическую значимость циклина D1, матричной металло-протеазы 9 (MMP9), белков Bcl-2 и p21 в рецидивировании и прогрессии заболевания.

Таким образом, всему урологическому сообществу стало очевидно, что назревает необходимость в создании новой классификации на основании молекулярно-генетических факторов.

В 2012 году G. Sjö Dahl et al. провели исследование, в котором изучался генотип и экспрессируемые на поверхности опухоли маркеры [14]. На основании своих данных учёные классифицировали все образцы на 7 кластеров (MS1a, MS1b, MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1, MS2b2.2), которые в дальнейшем объединили в 5 молекулярных подтипов: уробазальный А, геномно-нестабильный, уробазальный В, плоскоклеточноподобный и инфильтративный.

Как видно из рисунка 1, различные подгруппы клеток экспрессируют на поверхности различные белки, что позволяет их идентифицировать при помощи иммуногистохимического анализа (ИГХ) (рис. 2) и имеют различный прогноз.

Также вызывает интерес распределение по стадиям и степеням злокачественности опухолей различных подгрупп (рис. 3).

Таким образом, авторы пришли к выводу о том, что различные подтипы имеют различный потенциал в рецидивировании и прогрессии и по-разному отвечают на проводимое лечение. Это явилось большим подспорьем для будущего создания унифицированной классификации опухолей и заинтересовало всё больший пул учёных по всему миру. Так, в 2018 году T.Z. Tan et al. провели крупный когортный метаанализ из 2411 образцов опухолей [16]. Ими было выделено 6 молекулярный подтипов рака мочевого пузыря: нейроподобный, HER2-подобный, папиллярный, люминальный, мезенхимальный и плоскоклеточный. Каждый из подтипов характеризовался определёнными мутациями, экспрессией определённых молекул на поверхности клеток, различным ответом на определённые терапевтические мероприятия и манипуляции и разным потенциалом

в отношении рецидива и прогрессии. На рисунке 4 отражена общая выживаемость в зависимости от молекулярного типа рака у пациентов с НМИРМП и мышечно-инвазивным РМП (МИРМП).

Результатом своей работы авторы посчитали разделение РМП на 6 молекулярных подтипов с различными особенностями, однако эта классификация не стала общепризнанной. Для разрешения данной проблемы была создана группа по созданию консенсуса по молекулярной классификации МИРМП во главе с А. Kamoun (2020) [17]. Авторы консенсуса определили 6 типов рака мочевого пузыря, среди которых люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, стромальный, базальный/плоскоклеточный и нейроэндокриноподобный (рис. 5А).

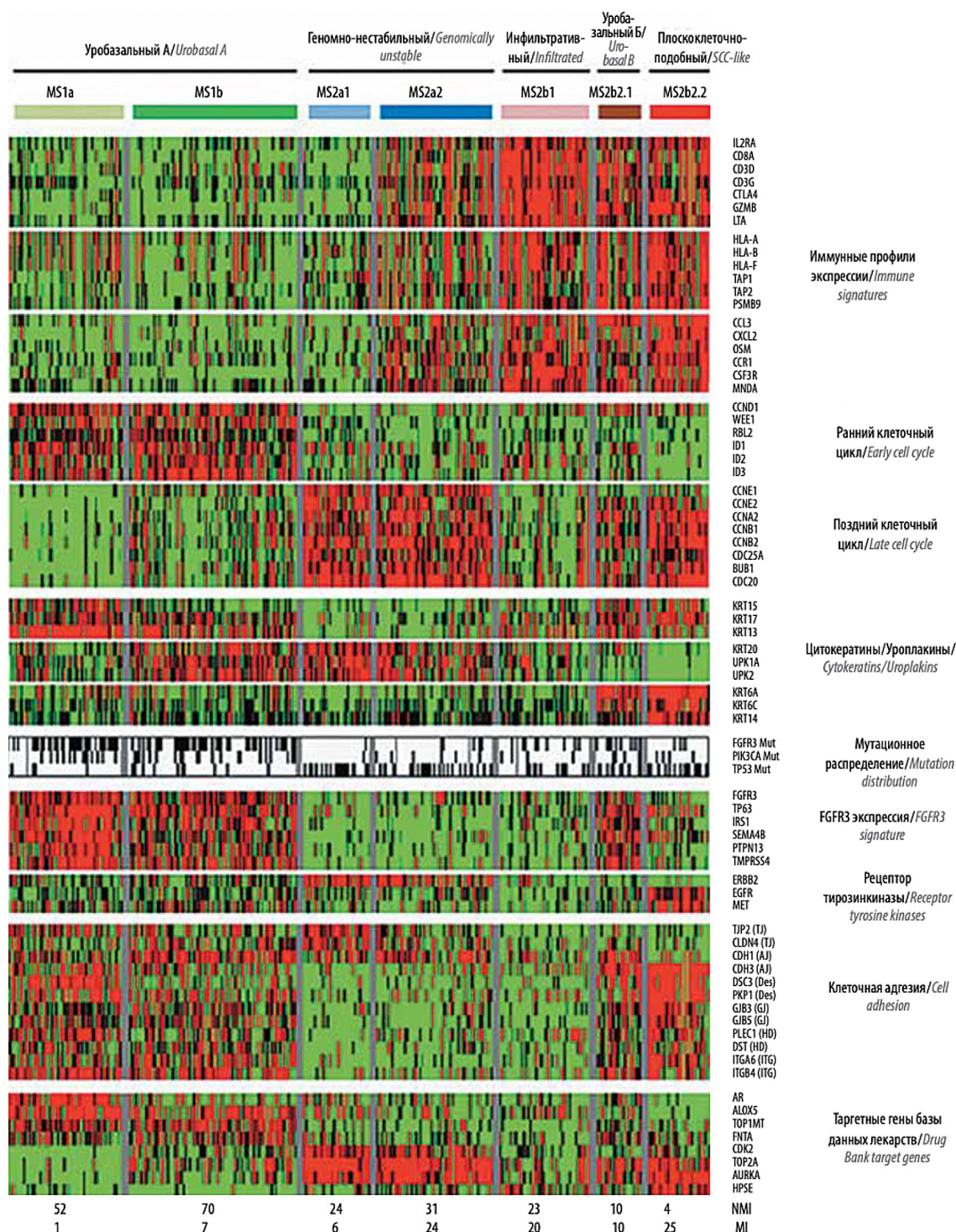
Авторы также указывают на различные молекулярные маркеры при разных типах, генетическую гетерогенность и разный прогноз при различных типах рака мочевого пузыря (рис. 5В), среди которых самый неблагоприятный при нейроэндокриноподобном типе.

Как отметили сами авторы, единая классификация, созданная ими в консенсусе, обеспечит в дальнейшем улучшение результатов лечения и возможность персонализированного подхода при лечении каждого пациента.

Молекулярная классификация рака мочевого пузыря имеет также прикладную пользу при лечении РМП. Так, согласно R. Seiler et al. (2017), люминальные опухоли имеют хорошую общую выживаемость как с неоадъювантной химиотерапией, так и без неё, тогда как применение неоадъювантной химиотерапии при базальном типе рака значительно увеличивало показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению только с хирургическим лечением [18].

W. Choi et al. (2014) при исследовании различных подтипов рака мочевого пузыря также отметили, что опухолевые клетки с мутацией p53 (базально-плоскоклеточный, нейроэндокриноподобный и в меньшей степени люминальный нестабильный, согласно консенсусу 2020 года) обладают устойчивостью к неоадъювантной химиотерапии. Вдобавок к вышесказанному, клетки опухоли, в которых изначально не наблюдалась такая мутация и которые после химиотерапии проявляли резистентность, приобретали p53-

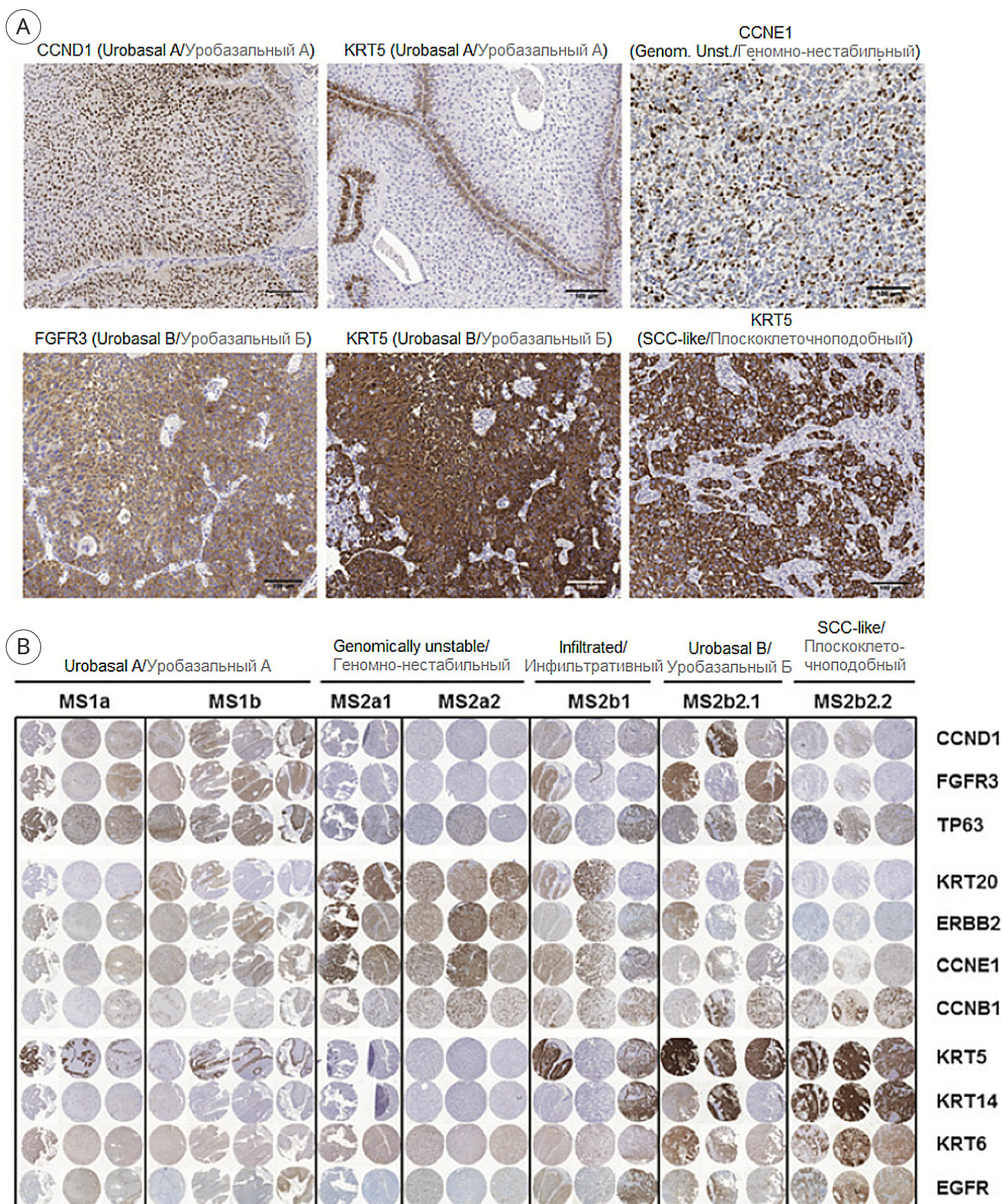




**Рисунок 1.** Выдержки из идентифицированных профилей экспрессии генов [14, 15]. Красный — высокая экспрессия, зелёный — низкая экспрессия, чёрный — мутация, белый — дикий тип, серый — нет данных о мутации. NMI — количество случаев немышечной инвазии, MI — количество случаев мышечной инвазии. Показанные гены клеточной адгезии являются структурными компонентами различных комплексов клеточной адгезии, указанных в скобках (TJ — плотное соединение, AJ — адгезионное соединение, Des — десмосома, GJ — щелевое соединение, HD — полудесмосома, ITG — эпителиальные интегрины)

**Figure 1.** Excerpts of identified gene expression profiles [14, 15]. Red — high expression; green — low expression; black — mutation; white — wild-type; gray — no mutation data, NMI — number of non-muscle invasive cases; MI — number of muscle invasive cases. The cell adhesion genes shown are structural components of the different cell adhesion complexes indicated in parentheses. (TJ — tight junction; AJ — adherence junction; Des — desmosome; GJ — gap junction; HD — hemidesmosome; ITG — epithelial integrins)

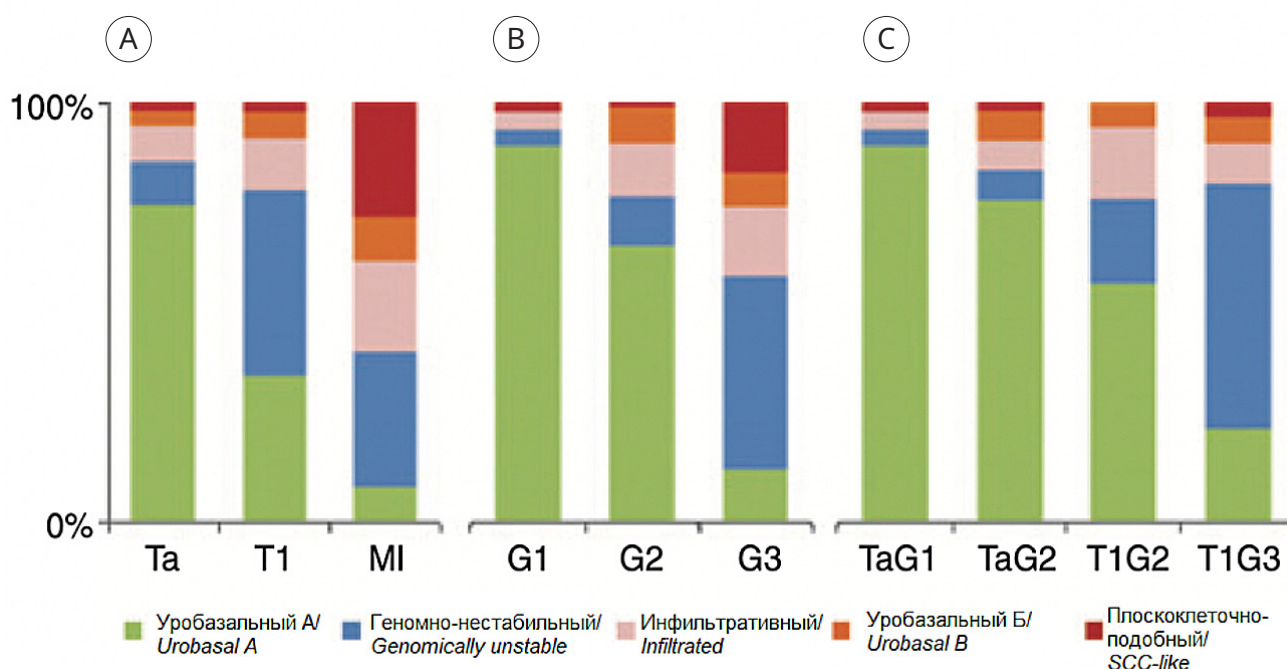




**Рисунок 2.** Иммуногистохимическая картина [14]. А — белковая экспрессия специфичных для подтипа маркёров. Для уробазальной В группы показан один и тот же случай как для окрашивания FGFR3, так и для KRT5. В — ядра, окрашенные 11 специфичными для подтипа маркёрами. Репрезентативные случаи показаны для каждого из исходных 7 кластеров опухолей

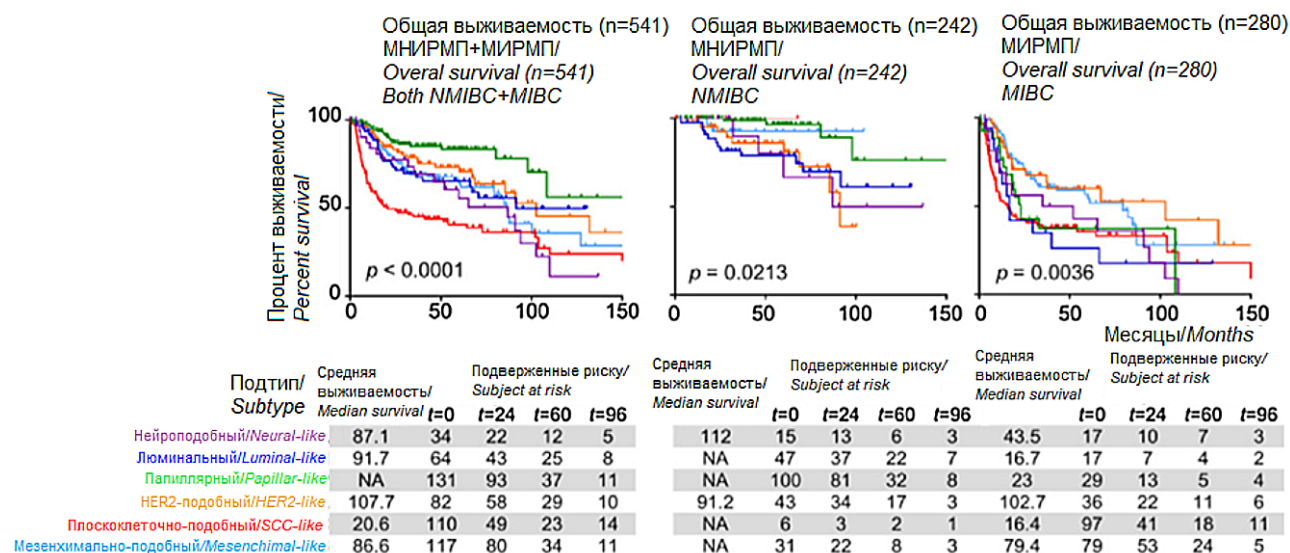
**Figure 2.** Immunohistochemical validation [14]. A — protein expression of subtype-specific markers. For urobasal B the same case is shown for both FGFR3 and KRT5 staining. B — TMA cores stained with 11 subtype-specific markers. Representative cases are shown for each of the original 7 tumor clusters





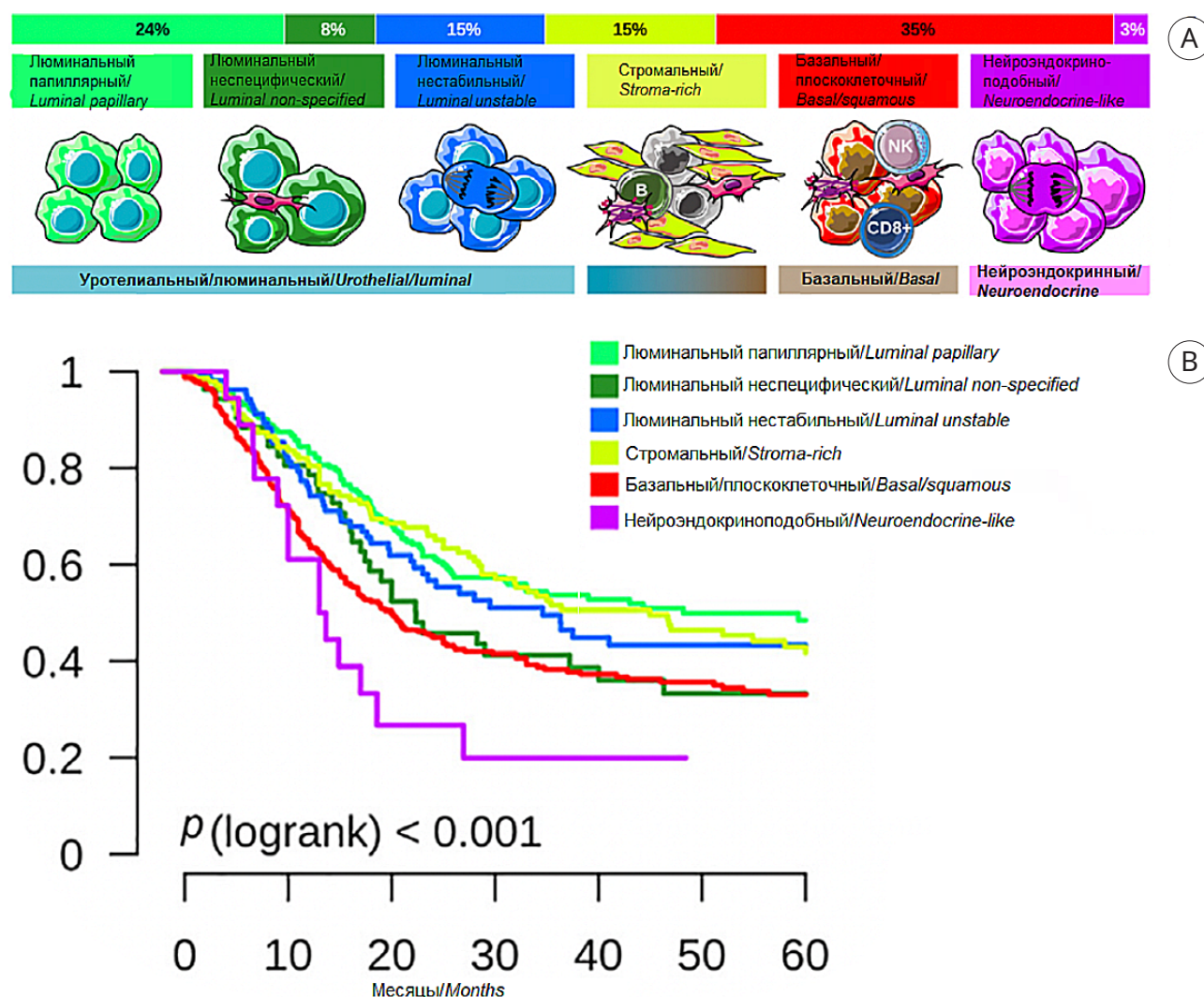
**Рисунок 3.** Молекулярный подтип и патологическая стадия / степень [14]. А — состав опухолей Ta, T1 и МИРМП в зависимости от молекулярного подтипа. В — состав опухолей G1, G2 и G3 в отношении молекулярных подтипов. С — состав НМИРМП различной стадии / степени злокачественности по отношению к молекулярному подтипу

**Figure 3.** Molecular subtype and pathologic stage/grade [14]. A — composition of Ta, T1, and muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with respect to molecular subtype. B — composition of G1, G2, and G3 tumors with respect to molecular subtypes. C — composition of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) of different stage/grade with respect to molecular subtype



**Рисунок 4.** Кривые Карпан-Мейер. Общая выживаемость в группе НМИРМП + МИРМП (слева), в группе НМИРМП (в центре) и в группе МИРМП (справа) [16]. «Т» означает время в месяцах. Для каждого подтипа указаны медианная выживаемость и подверженных риску в месяцах. Суммирование пациентов не равнозначно из-за отсутствия информации о стадии у некоторых пациентов

**Figure 4.** Kaplan-Meier analysis of overall survival and BOLD in both NMIBC + MIBC (left), NMIBC only (middle), and MIBC (right) [16]. Median survival and subject at risks in months are given for each subtype. «Т» denotes the time in months. Note that the summation of patients is not equal due to missing information of stage in certain patients



**Рисунок 5.** Молекулярный подтипы МИРМП, кривые Kaplan-Meier выживаемости пациентов с разными подтипами рака [17]. А: 1 строка — распределение по подтипам, 2 строка — название подтипов, 3 строка — ткань происхождения опухоли. В: общая выживаемость при разных молекулярных подтипах

**Figure 5.** Molecular subtypes of MIBC, Kaplan-Meier curves [17]. A: line 1 — distribution by subtypes, line 2 — name of subtypes, line 3 — tissue origin of the tumor. B: Overall survival for different molecular subtypes

подобный фенотип. Эти данные могут стать основой для разработки в будущем таргетной терапии, как считают авторы [19]. Такие данные были получены и в исследовании D.J. McConkey et al. (2015), в котором пациенты с МИРМП получали неоадъювантную дозозависимую химиотерапию в режиме четырёх циклов метотрексат + винбластин + доксорубин + цисплатин и бевцизумаб [20]. Регрессия до T0 и T1 наблюдались в 38% и 53% случаев соответственно. Отмечено, что лучший ответ наблюдался в подгруппе базального типа по сравнению с люминальным и p53-подобным типами (5-летняя общая выживаемость 91%, 73% и 36% соответственно ( $p = 0,015$ )). Также интерес

вызывает тот факт, что костные метастазы встречались только у пациентов с опухолями p53-подобного типа.

Аналогичные данные были получены и другой группой учёных во главе с A. Necchi (2020) относительно ответа на неоадъювантную терапию пембролизумабом с или без радикальной цистэктомии. 2-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) в группе базального подтипа была 100%, тогда как в группе нейроэндокриноподобного рака всего лишь 33% [21].

В исследовании G. Basile et al. (2022), где также изучалось влияние неоадъювантной и адъювантной химиотерапии пембролизумабом у пациентов с МИРМП, предикто-



рами хорошего ответа на терапию являлся базально-плоскоклеточный подтип РМП и экспрессия на поверхности опухолевых клеток PD-L1 [22].

Таким образом, молекулярно-генетические особенности опухолевой ткани могут стать в будущем основой для персонализированного лечения РМП.

### Заключение

Однозначно можно утверждать, что молекулярно-генетическая гетерогенность

РМП непосредственно влияет на течение заболевания. Признанная на консенсусе молекулярно-генетическая классификация РМП — это шаг в будущее, где каждый пациент с данным диагнозом будет получать именно то лечение, которое эффективно именно у него и будет возможным предсказать рецидивы и / или прогрессирование заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для широкого внедрения в клиническую практику молекулярно-генетической классификации РМП.

### Список литературы | References

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
2. Зятчин И.В., Рева С.А. Новые варианты лечения пациентов с раком мочевого пузыря: по материалам конгресса ASCO 2022 и не только. Вестник урологии. 2022;10(3):151-155. Zyatchin I.V., Reva S.A. New treatment options for bladder cancer patients: based on ASCO 2022 materials and beyond. Urology Herald. 2022;10(3):151-155. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-151-155
3. Slovaček H, Zhuo J, Taylor JM. Approaches to Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Curr Oncol Rep. 2021;23(9):105. DOI: 10.1007/s11912-021-01091-1
4. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol. 1983;130(6):1083-6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51695-x
5. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Рошин Д.А., Михайленко Д.С., Качмазов А.А., Перепечин Д.В., Дерягина Д.М. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза выживаемости при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(1):49-54. Kaprin AD, Apolikhin OI, Alekseev BI, Sivkov AV, Efremov GD, Roshchin DA, Mikhailenko DS, Kachmazov AA, Perepechin DV, Deryagina DM. Clinical, morphological and molecular genetic prognostic factors for survival rates in non-muscle-invasive bladder cancer. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(1):49-54. (In Russian). DOI: 10.17116/onkolog20187149-54
6. Коняшкина С.Ю., Рева С.А., Петров С.Б. Лабораторные предикторы ответа на внутрипузырную БЦЖ-терапию у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Вестник урологии. 2022;10(4):155-164. Konyashkina S.Yu., Reva S.A., Petrov S.B. Laboratory predictors to intravesical BCG therapy response in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Urology Herald. 2022;10(4):155-164. (In Russian). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-155-164
7. Бугаев В.Е. Персонализированное лечение рака мочевого пузыря. РООУ. 2020. Ссылка активна на 06.03.2023. Bugaev V.E. Personalized treatment for bladder cancer. RAOU. 2020. (In Russian). Accessed on March 6 2023. <https://roou.ru/blog/personalizirovanoe-lechenie-raka-mochevogo-puzyrya>
8. Fradet Y, Lafleur L, LaRue H. Strategies of chemoprevention based on antigenic and molecular markers of early and premalignant lesions of the bladder. J Cell Biochem Suppl. 1992;161:85-92. DOI: 10.1002/jcb.240501319
9. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A, Zwarthoff EC. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol. 2008;54(4):835-43. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.026
10. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, Alkhateeb SS, Bangma CH, Jewett MA, Zwarthoff EC, Zlotta AR, Bapat B. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol. 2012;187(1):310-4. DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.008
11. van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, Radvanyi F, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, Lockwood GA, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol. 2010;58(3):433-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.043
12. Frisrup N, Uthøi BP, Birkenkamp-Demtröder K, Mansilla F, Sanchez-Carbayo M, Segersten U, Malmström PU, Hartmann A, Palou J, Alvarez-Múgica M, Zieger K, Borre M, Ørntoft TF, Dyrskjød L. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol. 2012;180(5):1824-34. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.023
13. Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, Rhijn BV, Kakiashvili DM, Fleshner N, Jewett M, Petein M, Schulman C, Hanna S, Bostrom PJ, Roumeguere T, Shariat SF, Rorive S, Zlotta AR. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. Urol Ann. 2011;3(3):119-26. DOI: 10.4103/0974-7796.84954
14. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, Patschan O, Aine M, Fernö M, Ringné M, Månsson W, Liedberg F, Lindgren D, Höglund M. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3377-86.

- DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T
15. Осетник В.К., Мамизев Э.М., Джалилов И.Б., Артемьева А.С., Кушнарев В.А. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении. Онкоурология. 2020;16(1):106-113. Osetnik V.K., Mamizhev E.M., Dzalilov I.B., Artemyeva A.S., Kushnarev V.A. Molecular subtypes of bladder cancer and first success in personalized treatment. Cancer Urology. 2020;16(1):106-113. (In Russian). DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113
  16. Tan TZ, Rouanne M, Tan KT, Huang RY, Thiery JP. Molecular Subtypes of Urothelial Bladder Cancer: Results from a Meta-cohort Analysis of 2411 Tumors. Eur Urol. 2019;75(3):423-432. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.027
  17. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, Hoadley KA, Groeneveld CS, Al-Ahmadie H, Choi W, Castro MAA, Fontugne J, Eriksson P, Mo Q, Kardos J, Zlotka A, Hartmann A, Dinney CP, Bellmunt J, Powles T, Malats N, Chan KS, Kim WY, McConkey DJ, Black PC, Dyrskjöt L, Höglund M, Lerner SP, Real FX, Radvanyi F; Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(4):420-433. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
  18. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, Van Kessel KE, Franssen van de Putte EE, Sommerlad M, Wang NQ, Choeurug V, Gibb EA, Palmer-Aronsten B, Lam LL, Buerki C, Davicioni E, Sjö Dahl G, Kardos J, Hoadley KA, Lerner SP, McConkey DJ, Choi W, Kim WY, Kiss B, Thalmann GN, Todenhöfer T, Crabb SJ, North S, Zwarthoff EC, Boormans JL, Wright J, Dall'Era M, van der Heijden MS, Black PC. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol. 2017;72(4):544-554. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030
  19. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP, McConkey DJ. 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
  20. McConkey DJ, Choi W, Shen Y, Lee IL, Porten S, Matin SF, Kamat AM, Corn P, Millikan RE, Dinney C, Czerniak B, Siefker-Radtke AO. A Prognostic Gene Expression Signature in the Molecular Classification of Chemotherapy-naïve Urothelial Cancer is Predictive of Clinical Outcomes from Neoadjuvant Chemotherapy: A Phase 2 Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin with Bevacizumab in Urothelial Cancer. Eur Urol. 2016;69(5):855-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.034
  21. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Ross JS, Farè E, Giannatempo P, Marandino L, Colechia M, Lucianò R, Bianchi M, Colombo R, Salonia A, Gandaglia G, Fossati N, Bandini M, Pederzoli F, Capitanio U, Montorsi F, de Jong JJ, Dittamore R, Liu Y, Davicioni E, Boormans JL, Briganti A, Black PC, Gibb EA. Impact of Molecular Subtyping and Immune Infiltration on Pathological Response and Outcome Following Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2020;77(6):701-710. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.028
  22. Basile G, Bandini M, Gibb EA, Ross JS, Raggi D, Marandino L, Costa de Padua T, Crupi E, Colombo R, Colechia M, Lucianò R, Nocera L, Moschini M, Briganti A, Montorsi F, Necchi A. Neoadjuvant Pembrolizumab and Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Cancer: 3-Year Median Follow-Up Update of PURE-01 Trial. Clin Cancer Res. 2022;28(23):5107-5114. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2158

#### Сведения об авторах

**Сергей Владиславович Котов** — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель Университетской клиникой урологии, онкоурологии и андрологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>  
[urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Арам Левоневич Хачатрян** — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ»; Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>  
[dr.aram555@yandex.ru](mailto:dr.aram555@yandex.ru)

**Шаген Мхитарович Саргсян** — аспирант кафедры урологии и андрологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>  
[shagen-s@yandex.ru](mailto:shagen-s@yandex.ru)

#### Information about the authors

**Sergey V. Kotov** — M.D., Dr.Sc. (Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Head, University Clinic of Urology, Oncourology and Andrology, «Kommunarka» Moscow Multidisciplinary Clinical Centre; Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1  
Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>  
[urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

**Aram L. Khachatryan** — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist. Prof., Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); Urologist, Urology Division, Pirogov City Clinical Hospital No.1  
Moscow, Russia  
<https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>  
[dr.aram555@yandex.ru](mailto:dr.aram555@yandex.ru)

**Shagen M. Sargsyan** — M.D.; Postgrad. Student, Dept. of Urology and Andrology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)  
Moscow, Russia  
<https://orcid.org/0000-0003-3880-6790>  
[shagen-s@yandex.ru](mailto:shagen-s@yandex.ru)