

*На правах рукописи*



**Саргсян Шаген Мхитарович**

**Значение молекулярно-генетических факторов в прогнозировании рецидивов  
и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Котов Сергей Владиславович**

**Официальные оппоненты:**

**Теодорович Олег Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндоскопической урологии, заведующий кафедрой

**Пшихачев Ахмедхан Мухамедович** – доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации», заместитель главного врача по медицинской части

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» марта 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



**Крупин Гертман Евгенъевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым по встречаемости среди новообразований мочевыделительной системы [Jemal A. et al, 2010]. В России доля пациентов с РМП составляет 2,8% среди всех пациентов со злокачественными новообразованиями и регистрируется рост заболеваемости [Каприн А. Д. и др., 2022; Глухов А. И. и др., 2018]. По данным литературы вероятность рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) доходит до 40%, а риск прогрессии до мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) – до 21% [Martin-Doyle W. et al, 2015]. Такие данные, безусловно, не могут считаться удовлетворительными, в связи с чем изучение НМИРМП и улучшение результатов его лечения продолжают. Новой перспективной точкой приложения усилий являются молекулярно-генетические характеристики, что подтверждается растущим количеством научных работ, посвященных данной тематике.

Изучение молекулярно-генетических характеристик РМП, безусловно, проводится давно и имелись некоторые успехи, которые, к сожалению, не находили место в клинической практике и не были удостоены должного внимания. Постепенное изучение «биологии» опухолей с накоплением знаний не могло не вылиться в фундаментальный труд со значимыми результатами. Такой работой стал вышедший в свет в 2019 году консенсус по молекулярной классификации МИРМП, который подвел промежуточный итог и стал новой вехой в изучении РМП. Авторы, после подробного изучения мутаций, генома опухолевых клеток, микроокружения и клинических данных разделили на 6 подтипов МИРМП с различными характеристиками [Kamoun A. et al, 2020].

Молекулярно-генетические характеристики НМИРМП также изучались. Множество различных клинических и научных центров параллельно изучают данный аспект заболевания, однако единого и консенсусного мнения и данных, готовых ко внедрению в клиническую практику, до сих пор нет, несмотря на перспективные результаты. Социальная значимость НМИРМП также нельзя недооценивать. В связи с частыми рецидивами и необходимостью регулярного длительного наблюдения, в том числе с выполнением инвазивных процедур, НМИРМП является ресурсоемким заболеванием для здравоохранения.

Улучшение возможностей прогнозирования течения заболевания с учетом молекулярно-генетических характеристик опухолей может позволить снизить риск рецидивирования и прогрессии НМИРМП путем предложения индивидуального лечения пациентам в зависимости от типа опухоли. Это является шагом в сторону персонализированной медицины и имеет безусловную научно-практическую и социальную значимость.

### **Степень разработанности темы исследования**

Растущее количество работ, посвященных молекулярно-генетическим особенностям рака мочевого пузыря, является надежным показателем интереса урологического сообщества к данной теме. Катализатором интереса является не только многообещающие результаты, но также нерешенная задача рецидивирования и прогрессии заболевания.

Изучение молекулярно-генетических особенностей идет давно и накопление результатов исследований довело урологическое сообщество до создания консенсусной молекулярно-генетической классификации мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [А. Kamoun et al., 2020]. Получаемые результаты помогают не только при диагностике заболевания, но также позволяют прогнозировать течение заболевания и эффективность различных методов лечения. Похожие результаты получены при изучении влияния молекулярно-генетических факторов на течение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, что позволит совершенствовать стандарты лечения [J. Nedegaard et al, 2016].

Таким образом, изучение и внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических особенностей немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является одной из самых актуальных задач урологов по всему миру.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель исследования:**

Улучшить результаты прогнозирования рецидива и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить долю различных молекулярно-генетических подтипов при патоморфологическом исследовании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
2. Оценить влияние метода удаления опухоли и других факторов на риски рецидива и прогрессии.
3. Оценить корреляцию количества рецидивов и прогрессий немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с молекулярно-генетическими характеристиками.
4. Разработать модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических факторов.

### **Научная новизна**

Определена доля различных молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Оценена роль молекулярно-генетических и других периоперационных факторов в прогнозировании рецидивирования и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Разработан способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения.

Разработана прогностическая модель рецидивирования немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических особенностей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате исследования выполнена классификация немышечно-инвазивных опухолей мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических особенностей.

Апробирован и внедрен в клиническую практику новый способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения (патент на изобретение №2846496, заявка № 2024135528 от 27.11.2024г.).

Разработана и внедрена в клиническую практику модель прогнозирования рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов (свидетельство о регистрации ПО для ЭВМ «Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик» № 2025685766 от 26.09.2025г.).

Результаты клинического исследования свидетельствуют о том, что предложенная классификация, способ и модель прогнозирования рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря достаточно эффективны при лечении пациентов с данным заболеванием и их дальнейшем наблюдении. Преимуществом данного способа является низкая стоимость, простота применения, высокая результативность, что позволяет успешно применять его в урологии и онкоурологии.

### **Методология и методы исследования**

Работа является клиническим исследованием, включающим две части.

Первая часть – ретроспективный анализ историй болезней пациентов с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и частоты рецидива после оперативного вмешательства.

Вторая часть – ретроспективно-проспективный анализ лечения пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, сравнение эффективности стандартной трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью и трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком, биполярным электротокком или лазерной энергией

(гольмиевой и тулиевой), влияния периоперационных факторов на рецидивирование и прогрессию заболевания, проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследования) послеоперационного материала с антителами к GATA3, CK5/6 и FOXA1 с дальнейшей классификацией на его основании опухолей, анализ влияния различных молекулярно-генетических подтипов на прогноз заболевания и разработка собственной прогностической модели риска развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

У всех пациентов был выполнен сбор жалоб и анамнеза, проведено оперативное лечение и дальнейшее послеоперационное наблюдение с выполнением 4 цистоскопий и цитологических исследований мочи на протяжении первого года после оперативного вмешательства, 2 цистоскопии и цитологических исследований мочи на протяжении второго года после оперативного вмешательства и 1 цистоскопии и цитологического исследования мочи в год начиная с третьего года после оперативного вмешательства. При невозможности проведения цистоскопий пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевыводящей системы.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет различные молекулярно-генетические особенности с преобладанием люминальных признаков.
2. На рецидив немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря значимо влияют в возраст пациента, вид оперативного вмешательства, примененная энергия при удалении опухоли, количество опухолей, лечение в раннем послеоперационном периоде, T-стадия и степень злокачественности опухолей. На прогрессию немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря не влияет ни один периоперационный фактор.
3. На рецидив и прогрессию немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря значимо влияют молекулярно-генетические особенности.
4. Прогностическая модель, разработанная на основе молекулярно-генетических подтипов, показывает высокую предиктивность в отношении рецидивирования НМИРМП.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования внедрены в практику работу клиники урологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, урологического отделения ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры при проведении занятий со слушателями факультета подготовки врачей,

слушателями ординатуры по специальности «урология», а также в системе дополнительного образования врачей-урологов. Материалы диссертации доложены на 43rd Congress of SIU, октябрь 2023, Стамбул, Турция, XIX Международной/ XXVIII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции, март 2024, Москва, Россия, Международном конгрессе по фундаментальной и клинической урологии и онкоурологии, март 2024, Уфа, Россия, XIX Международном Конгрессе РООУ, октябрь, 2024, Москва, Россия, XI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2025».

### **Личный вклад автора**

Автор принимал личное участие в планировании, организации и проведении исследования. Осуществлял подбор и анализ историй болезни пациентов, вошедших в исследуемые группы, послеоперационного материала для иммуногистохимического анализа с его обезличиванием. Непосредственно участвовал в операциях, в послеоперационном наблюдении пациентов, проводил обзор литературы по теме исследования, статистическую обработку и сравнительный анализ полученных данных, обобщал результаты исследования. Доля участия в сборе материала – 100%, в ассистировании на операциях и ведении больных – 70%.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed; 2 иные публикации; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 патент на изобретение; 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки), а также области исследований согласно пунктам 1 и 2 – исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (мочекаменная болезнь, воспалительные процессы; травмы; гидронефроз; стриктуры мочеточника и уретры; кисты почек; склероз шейки мочевого пузыря; инородные тела; врожденные пороки развития мочеполовых органов; расстройства сексуальной функции; бесплодие; варикоцеле; гидроцеле; фимоз; новообразования; нейрогенные расстройства мочеиспускания; недержание мочи; уrogenитальный пролапс; туберкулез мочеполовых органов; реконструктивная и восстановительная хирургия; осложнения урологических и андрологических заболеваний) и разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний.

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 45 рисунками, содержит 14 таблиц. Список литературы включает 161 библиографический источник, из них – 26 отечественных и 135 – зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе кафедры урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова в ГБУЗ «ГКБ им. № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». В период с 2011 г. по декабрь 2021 г. включительно проведен анализ 2 140 пациентов. Согласно критериям включения, невключения и исключения, всего в исследование были включены 331 пациент с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которым выполнялось оперативное лечение в объеме стандартной трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью или трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Настоящая диссертационная работа относится к продольному исследованию, имеющему ретроспективную и ретроспективно-проспективную части анализа. Пациенты группировались различными способами в зависимости от изучаемого фактора при выполнении однофакторного и многофакторного анализов. На Рисунке 1 показан дизайн исследования и сформированные группы в зависимости от проведенного лечения.

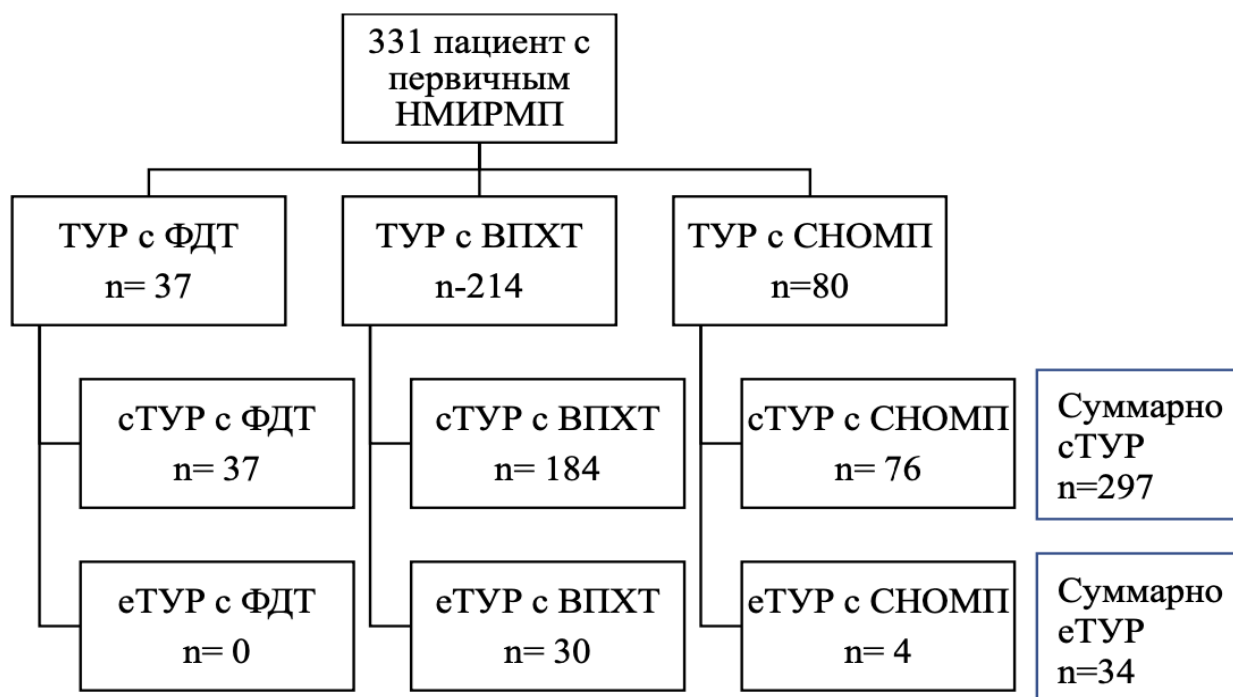


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В послеоперационном периоде дальнейшее лечение пациентов производилось согласно клиническим рекомендациям, однако послеоперационное наблюдение у всех пациентов в рамках проведенного исследования осуществлялось с выполнением 4 цистоскопий и цитологических исследований мочи на протяжении первого года после оперативного вмешательства, 2 цистоскопии и цитологических исследований мочи на протяжении второго года после оперативного вмешательства и 1 цистоскопии и цитологического исследования мочи в год начиная с третьего года после оперативного вмешательства. При невозможности выполнения цистоскопий пациентам выполнялось магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевыводящей системы.

Для определения молекулярного подтипа образцов неинвазивных уротелиальных карцином мочевого пузыря проводили иммуногистохимическое исследование. Срезы с парафиновых блоков толщиной 5 мкм наносили на стекла с адгезивным покрытием PCI (Citotest Labware, Китай). Препараты окрашивали антителами к маркерным белкам CK5/6 и GATA3, а также к белку FOXA1, при помощи иммуноштейнера BenchMark XT (Ventana – Roche, Швейцария) с использованием стандартных протоколов (температура инкубации 37 градусов, время инкубации 20 минут), панели детекции DAB Universal ultraView (Ventana – Roche, Швейцария) и первичных моноклональных антител, указанных в Таблице 1.

Таблица 1 – Антитела, использованные при ИГХ

<i>Мишень антитела</i>	<i>Клон</i>	<i>Хост</i>	<i>Разведение</i>	<i>Производитель</i>
Цytokeratin 5/6 человека	D5/16B4	мышь	ready-to-use	Roche Diagnostics, Швейцария
GATA3 человека	L50-823	мышь	1/100	Cell Marque, США
FOXA1 человека	EPR1084	кролик	1/300	Abcam, Великобритания

На начальном этапе исследования проводили отработку титров для антител к GATA3 и FOXA1. Оптимальные титры, использованные в дальнейшем при анализе опухолевых образцов, приведены в Таблице 1.

Экспрессию FOXA1 в опухолевых клетках оценивали по стандартной методике. Оценивали процент позитивно окрашенных антителами клеток (percent score, PS, от 0 до 5 баллов) и интенсивность окрашивания (intensity score, IS, от 0 до 3 баллов). Сумма двух показателей

являлась итоговым баллом (total score, TS).

Люминальный молекулярный подтип демонстрировал позитивное ядерное окрашивание с GATA3, негативную реакцию с CK5/6 и реакцию с FOXA1 равную 8 баллам. Люминально-подобный молекулярный подтип демонстрировал одновременно позитивное ядерное окрашивание с GATA3 и позитивное цитоплазматическое окрашивание с CK5/6 или негативное ядерное окрашивание с GATA3 и негативное цитоплазматическое окрашивание с CK5/6 и реакцию с FOXA1 равную от 5 до 8 баллов. Промежуточный молекулярный подтип демонстрировал одновременно позитивное ядерное окрашивание с GATA3 и позитивное цитоплазматическое окрашивание с CK5/6 или негативное ядерное окрашивание с GATA3 и негативное цитоплазматическое окрашивание с CK5/6 и реакцию с FOXA1 равную от 0 до 4 баллов. Базально-плоскоклеточно-подобный молекулярный подтип демонстрировал позитивное цитоплазматическое окрашивание с CK5/6 и негативную реакцию с GATA3 и с FOXA1.

Выполнение статистической обработки данных проводилось на личном компьютере при помощи таблиц «Microsoft Office Excel 2019» программы StatTech v. 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия) и пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 26» (IBM, США). Данные вносились в электронную таблицу «Microsoft Office Excel 2019», составленную автором. Критерии Колмогорова–Смирнова использовались для проверки вида распределения. При нормальном распределении количественные данные представлялись в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала  $Me [Q1 - Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  – первый квартиль (25 %),  $Q3$  – третий квартиль (75 %). Если числовые данные имели нормальный вид распределения, то применялись методы параметрической статистики –  $t$ -критерий Стьюдента для независимых выборок, а в случае отсутствия нормального распределения (методы непараметрической статистики) –  $U$ -критерий Манна- Уитни. Критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса на непрерывность или двусторонний точный критерий Фишера применялись для сравнения качественных признаков двух независимых групп. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Результаты исследования пациентов с НМИРМП**

Медиана ( $Me$ ) возраста составила 67 лет,  $[Q1-Q3]$  59–72 года. Медиана времени операции составила 30 [20–45] минут. Медиана количества опухолей – 1 [1–2]. Медиана размеров опухолей была 20 [15–30] миллиметров. Распределение пациентов по количественным и категориальным признакам показано в Таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Описательная статистика количественных переменных

Показатели	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	min	max
Возраст, лет	67	59 – 72	28	92
Время операции, мин	30	20 – 45	6	150
Количество опухолей, n	1	1 – 2	1	11
Размеры опухолей, мм	20	15 – 30	2	100

Таблица 3 – Описательная статистика количественных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	93	28,1	23,3 – 33,3
	Мужчины	238	71,9	66,7 – 76,7
Осложнения по Клавьену	Нет	315	95,2	92,3 – 97,2
	Clavien 1	6	1,8	0,7 – 3,9
	Clavien 2	3	0,9	0,2 – 2,6
	Clavien 3	7	2,1	0,9 – 4,3
Вид операции	сТУР	297	89,7	85,9 – 92,8
	еТУР	34	10,3	7,2 – 14,1
Применяемая энергия	Биполярный электроток	315	95,2	92,3 – 97,2
	Лазерная энергия	16	4,8	2,8 – 7,7
Лечение в раннем послеоперационном периоде	СНОМП	80	24,2	19,7 – 29,2
	ФДТ	37	11,2	8,0 – 15,1
	ВПХТ	214	64,7	59,2 – 69,8
Патологоанатомическая стадия	Ta	187	56,5	51,0 – 61,9
	T1	144	43,5	38,1 – 49,0
Степень злокачественности	LG	231	69,8	64,5 – 74,7
	HG	100	30,2	25,3 – 35,5
Наличие мышечного слоя	Нет мышечного слоя	54	16,3	12,5 – 20,7
	Мышечный слой представлен	277	83,7	79,3 – 87,5
Прогноз	Группа низкого риска	167	50,5	44,9 – 56,0
	Группа среднего риска	99	29,9	25,0 – 35,2
	Группа высокого риска	56	16,9	13,0 – 21,4
	Группа очень высокого риска	9	2,7	1,3 – 5,1

Продолжение Таблицы 3

Рецидив	Без рецидива	169	51,1	45,5 – 56,6
	Рецидив есть	162	48,9	43,4 – 54,5
Прогрессия	Без прогрессии	309	93,4	90,1 – 95,8
	Прогрессия есть	22	6,6	4,2 – 9,9

С целью удобства оценки влияния различных факторов на развитие рецидивов и прогрессирование заболевания пациенты были разделены на группы в зависимости от развития рецидива и прогрессии заболевания.

Рассмотрено влияние на рецидив различных факторов:

- пол пациентов;
- возраст пациентов;
- время оперативного вмешательства;
- осложнения во время оперативного вмешательства или в раннем послеоперационном периоде;
- вид оперативного вмешательства;
- применяемая энергия;
- количество опухолей;
- максимальный размер опухолей;
- лечение в раннем послеоперационном периоде (ФДТ, ВПХТ или налаживание СНОМП);
- патологоанатомическая Т-стадия;
- степень злокачественности опухолей;
- наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате;
- прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC 2006г.

В ходе дальнейшего наблюдения с медианой 36 месяцев рецидив заболевания выявлен у 162 (48,9%) пациентов, прогрессирование – у 22 (6,6%) пациентов.

При анализе влияния различных факторов на рецидивирование заболевания не выявлено статистически значимого влияния на рецидив: пола пациентов ( $p = 0,717$ ), размеров опухолей ( $p = 0,561$ ), времени операции ( $p = 0,522$ ), наличия осложнений во время операции или в раннем послеоперационном периоде ( $p = 0,392$ ) и наличия в послеоперационном периоде мышечного слоя ( $p = 0,097$ ). По результатам однофакторного и многофакторного анализов значимо на развитие рецидива у пациентов влияли:

- возраст пациентов ( $p = 0,007$ )

- вид оперативного вмешательства ( $p = 0,006$ )
- применяемая энергия ( $p < 0,001$ )
- количество опухолей ( $p = 0,002$ )
- лечение в раннем послеоперационном периоде ( $p = 0,044$ )
- патологоанатомическая стадия ( $p = 0,001$ )
- степень злокачественности ( $p = 0,03$ ).

Также прогноз по прогностической модели EORTC 2006г. прямо коррелировал с долей пациентов с рецидивом ( $p = 0,029$ ). Так, среди 167 пациентов группы низкого риска у 97 (58,1%) не выявлено рецидива, а у 70 (41,9%) – выявлен, среди 99 пациентов группы среднего риска у 48 (48,5%) не выявлено рецидива, а у 51 (51,1%) – выявлен, среди 56 пациентов группы высокого риска у 20 (35,7%) не выявлено рецидива, а у 36 (64,3%) – выявлен, среди 9 пациентов группы очень высокого риска у 4 (44,4%) не выявлено рецидива, а у 5 (55,6%) – выявлен.

При анализе влияния различных факторов, влиявших на развитие прогрессии заболевания не выявлено статистически значимых отличий, как указано в Таблице 4.

Таблица 4 – Влияние различных факторов на прогрессирование заболевания

Фактор		Без прогрессии	С прогрессией	P значение	Использованный метод
Пол, n (%)	Мужской	220 (92,4)	18 (7,6)	0,337	Точный критерий Фишера
	Женский	89 (95,7)	4 (4,3)		
Возраст, Me (Q1-Q3), лет		67 (59–72)	67 (62,5–71)	0,924	U–критерий Манна–Уитни
Время операции, Me (Q1-Q3), мин		30 (20–43,25)	40 (30–55)	0,112	U–критерий Манна–Уитни
Вид операции, n (%)	сТУР	276 (92,9)	21 (7,1)	0,714	Точный критерий Фишера
	еТУР	33 (97,1)	1 (2,9)		
Примененная энергия, n (%)	Биполярный электроток	293 (93)	22 (7)	0,612	Точный критерий Фишера
	Лазерная энергия	16 (100)	0		
Количество опухолей, Me (Q1-Q3), n		1 (1–2)	1 (1–2)	0,885	U–критерий Манна–Уитни
Размеры опухолей, Me (Q1-Q3), мм		20 (15–30)	20 (17–50)	0,364	U–критерий Манна–Уитни

Продолжение Таблицы 4

Лечение в послеоперационном периоде, n (%)	СНОМП	72 (90)	8 (10)	0,148	Хи-квадрат Пирсона
	ФДТ	33 (89,2)	4 (10,8)		
	ВПХТ	20 4 (95,3)	10 (4,7)		
Осложнения по Clavien, n (%)	Без осложнений	29 3 (93)	22 (7)	0,754	Хи-квадрат Пирсона
	Clavien 1	6 (100)	0		
	Clavien 2	3 (100)	0		
	Clavien 3	7 (100)	0		
Т-стадия, n (%)	Ta	17 8 (95,2)	9 (4,8)	0,121	Точный критерий Фишера
	T1	13 1 (91)	13 (9)		
Степень злокачественности, n (%)	LG	21 8 (94,4)	13 (5,6)	0,484	Точный критерий Фишера
	HG	91 (91)	9 (9)		
Наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате, n (%)	Мышечный слой не представлен	50 (92,6)	4 (7,4)	0,921	Точный критерий Фишера
	Мышечный слой представлен	25 9 (93,5)	18 (6,5)		
Прогноз по модели EORTC 2006г., n (%)	Низкий риск	16 1 (96,4)	6 (3,6)	0,16	Хи-квадрат Пирсона
	Средний риск	89 (89,9)	10 (10,1)		
	Высокий риск	51 (91,1)	5 (8,9)		
	Очень высокий риск	8 (88,9)	1 (11,1)		

По результатам ИГХ-исследования послеоперационного материала 162 пациентов по ранее описанной методике определено 4 молекулярно-генетических подтипа, как указано в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты ИГХ-исследования

Молекулярный подтип	Количество образцов	%	95% ДИ
Люминальный подтип	96	59,3	51,3 – 66,9

## Продолжение Таблицы 5

Люминально-подобный подтип	51	31,5	24,4 – 39,2
Промежуточный подтип	5	3,1	1,0 – 7,1
Базально-плоскоклеточно-подобный подтип	10	6,2	3,0 – 11,1

Произведен также анализ течения заболевания в отношении рецидива и прогрессии в зависимости от молекулярно-генетического подтипа, как показано на Рисунках 2 и 3.

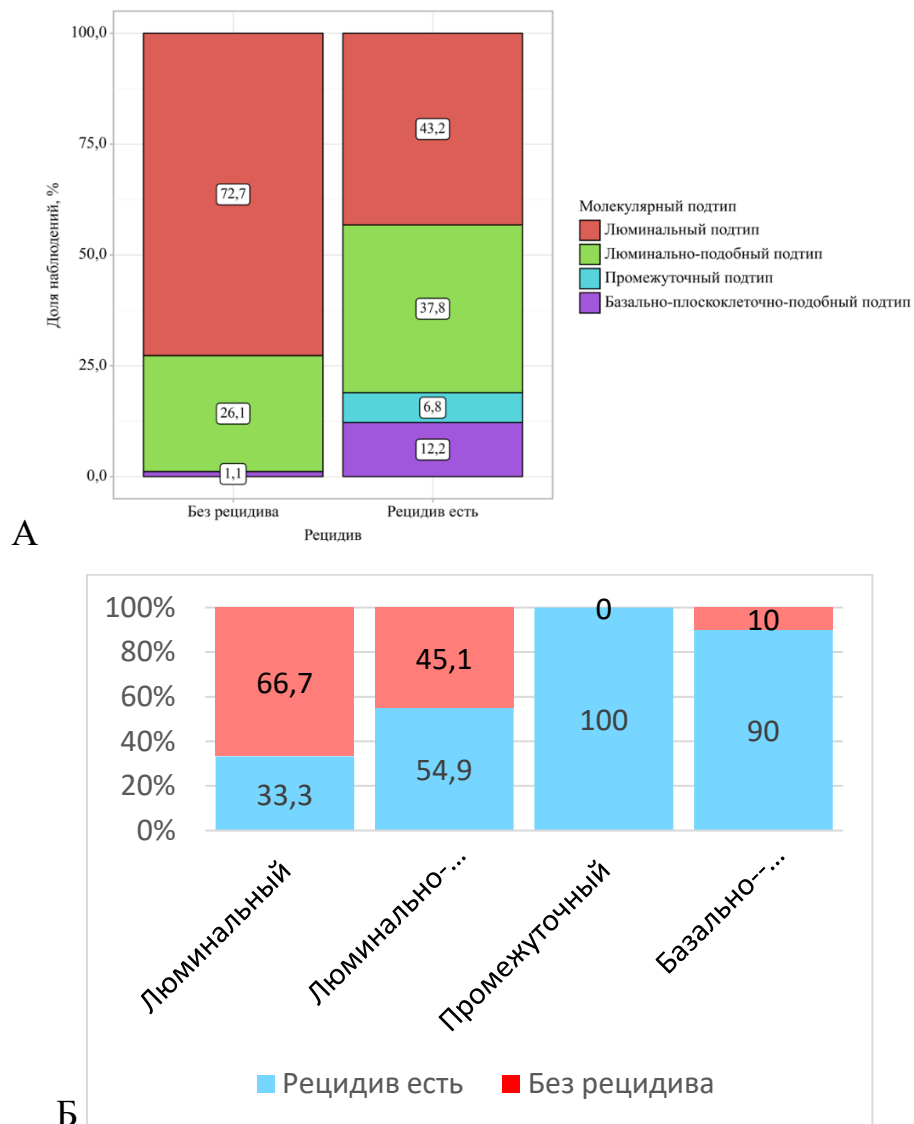


Рисунок 2 – Распределение по молекулярно-генетическим подтипам в зависимости от рецидива (А); Распределение по рецидиву в зависимости от молекулярно-генетического подтипа (Б)

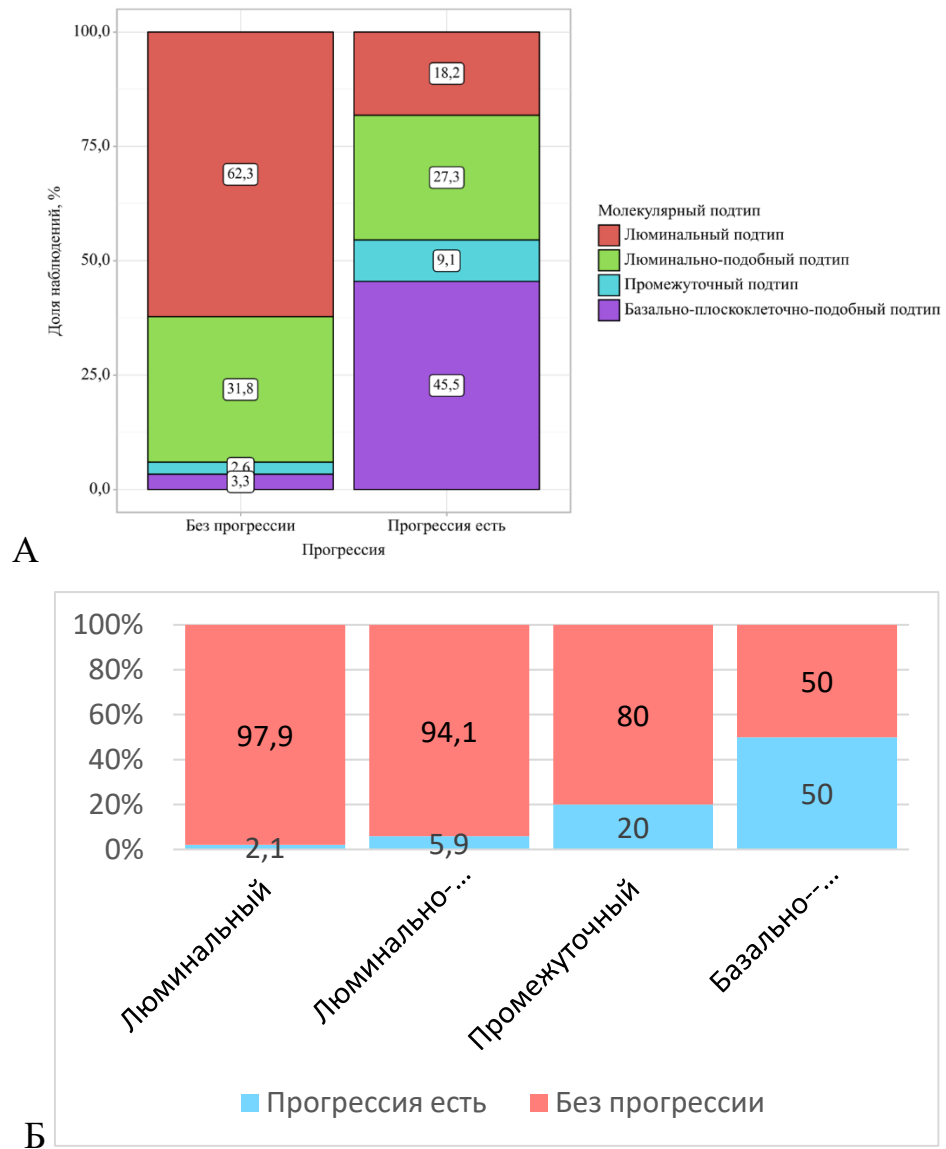


Рисунок 3 – Распределение по молекулярно-генетическим подтипам в зависимости от прогрессии (А); Распределение по прогрессии в зависимости от молекулярно-генетического подтипа (Б)

Из полученных данных следует, что люминальный подтип опухолей ассоциирован с низкой вероятностью рецидива (33,3%), тогда как промежуточные и базально-плоскоклеточно-подобные опухоли рецидивировали в подавляющем большинстве случаев (100% и 90% соответственно) ( $p < 0,001$ ). Кроме того, прогрессирование заболевания у пациентов с люминальными и люминально-подобными опухолями встречалось гораздо реже (2,1% и 5,9% соответственно) чем у пациентов с промежуточными и базально-плоскоклеточно-подобными опухолями (20% и 50% соответственно) ( $p < 0,001$ ).

Также был проведен анализ безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии среди пациентов с различными молекулярно-генетическими подтипами НМИРМП, как указано на Рисунке 4.

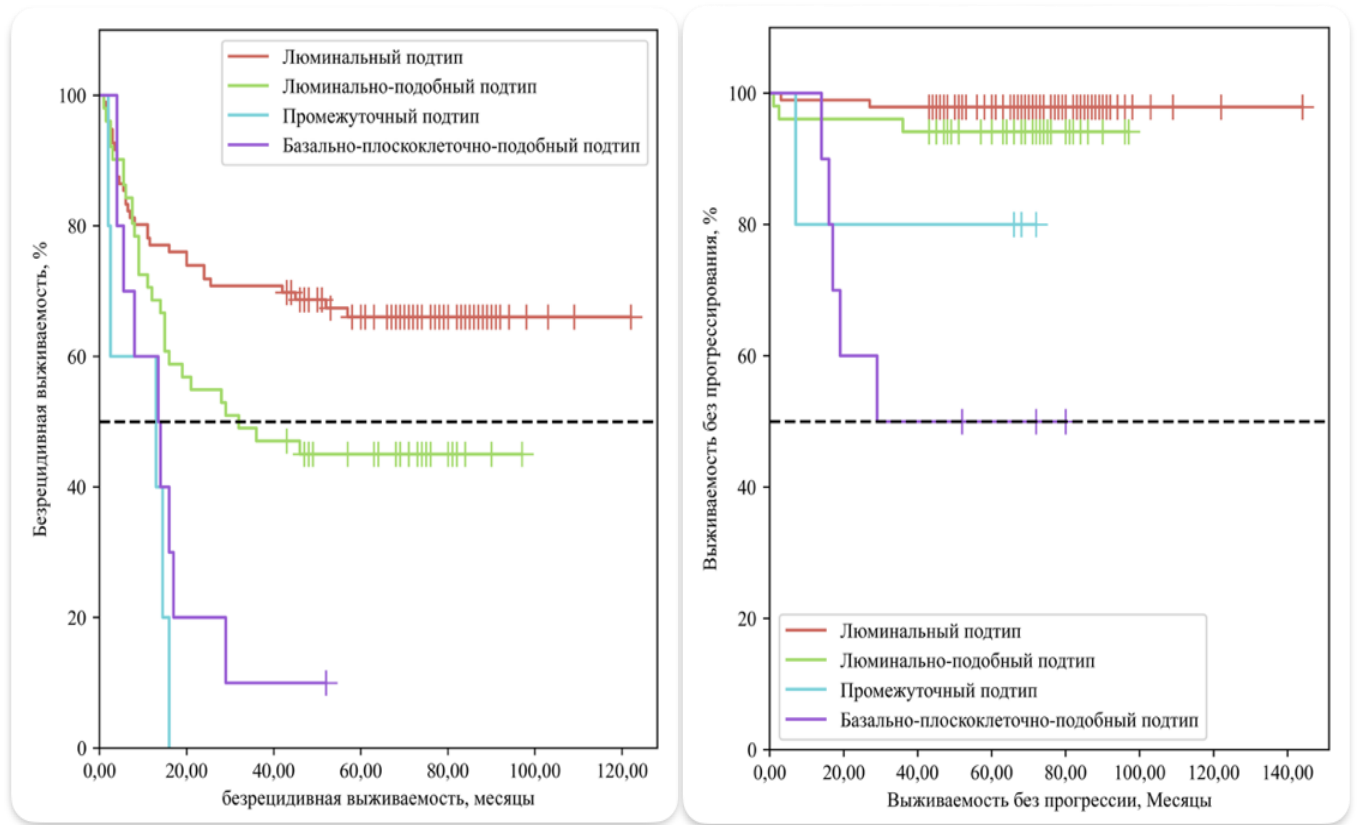


Рисунок 4 – Кривые Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии в зависимости от молекулярно-генетических подтипов ( $p < 0,001$ ) (используемый метод: тест отношения правдоподобия)

Как видно из вышеизложенных данных, безрецидивная выживаемость и выживаемость без прогрессии были лучше у пациентов с люминальными и люминально-подобными опухолями.

#### **Разработка модели прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических факторов**

У 162 пациентов чьи послеоперационные материалы был изучены с помощью ИГХ-исследования, выполнен анализ всех случаев рецидива и прогрессии. Определены все факторы, достоверно влияющие на развития рецидивов и прогрессии в том числе молекулярно-генетические подтипы. На прогрессию заболевания значимо влиял только молекулярно-генетический подтип опухолей и патологоанатомическая стадия. В связи с этим и в связи с малым количеством построение достоверной модели прогнозирования прогрессии и создание релевантного калькулятора риска прогрессии не представилось целесообразным в связи с недостаточностью значимо влияющих факторов. После определения всех факторов, значимо влияющих на рецидивирование выполнен их статистический анализ, после чего в итоговую модель логистической регрессии включены факторы со значимыми коэффициентами в уравнении ( $p < 0,05$ ): патологоанатомическая стадия, вид операции, молекулярный подтип,

степень злокачественности после первичной операции, количество опухолей.

$$p_i = \frac{1}{1 + e^{-(-1,928 + Z_i)}}$$

$$\text{где } Z_i = 1,074 * X_{1\_2} + 3,617 * X_{1\_3} + 0,756 * X_{2\_2} + 0,906 * X_{3\_3} + 1,037 * X_{4\_2}$$

$X_{i\_j}$  – значения исходных независимых переменных.

Данную формулу можно использовать для расчета вероятности рецидива НМИРМП, что позволяет прогнозировать прогноз заболевания и выбирать необходимые стратегии лечения. Таким образом, на основе выведенного уравнения построена модель прогнозирования и создан калькулятор риска рецидива НМИРМП в виде программы для ЭВМ, как указано на Рисунке 5.

Молекулярный подтип			Возраст		Количество опухолей		Патологоанатомическая стадия	
люминальный	люминально-подобный	промежуточный или базально-плоскоклеточный	<67	68 и более	1	2 и более	Ta	T1
1	0	0	1	0	1	0	1	0
Необходимо для каждого признака проставить значения 1 или 0								
z	0							
Вероятность рецидива	0,1270							

Рисунок 5 – Пример расчёта вероятности рецидива в программе

Таким образом, разработанный калькулятор риска на основе молекулярно-генетических особенностей согласно ИГХ-исследованию, демонстрирует чувствительность в 77,3% и специфичность в 60,8% и имеет общую прогностическую способность в 70%.

После построения логистической регрессии для анализа качества ее классификации и общей прогностической силы был проведен ROC-анализ и проанализирована площадь под ROC-кривой. Также для сравнения брался прогноз по EORTC 2006г., как показано на Рисунке 6.

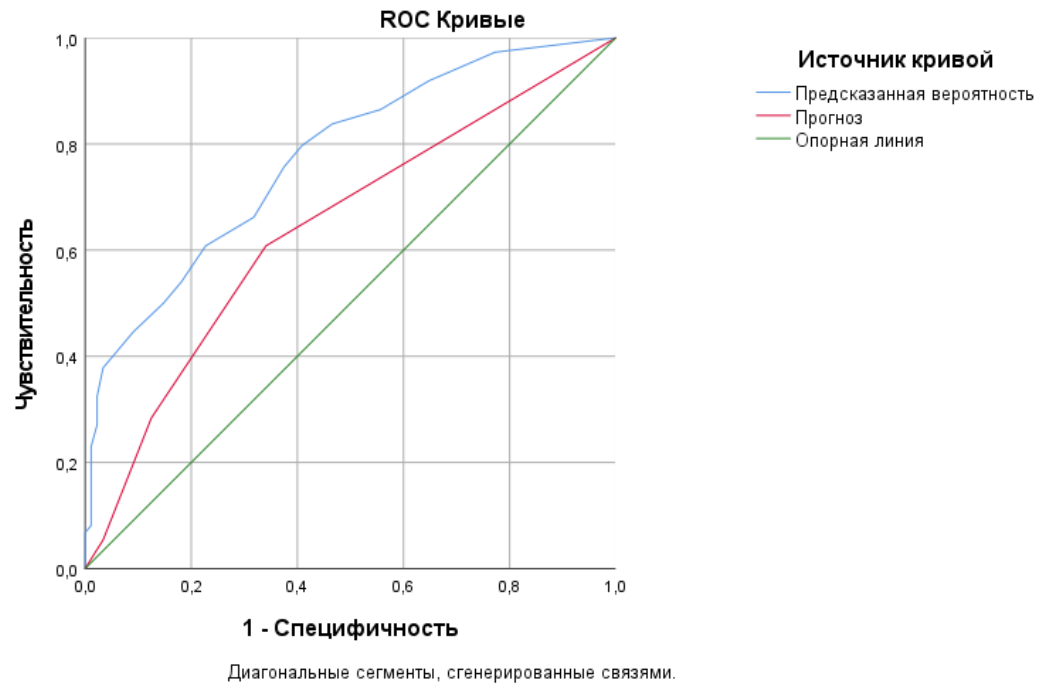


Рисунок 6 – ROC-кривая построенной многофакторной модели прогноза рецидива по сравнению с прогнозом по EORTC 2006г.

Из Рисунка 6 видно, что площадь под кривой AUC для полученной модели составила 0,774 с 95%-доверительным интервалом от 0,702 до 0,845, что соответствует хорошему качеству построенной прогностической модели. Для прогноза по EORTC 2006г. площадь под кривой AUC составила 0,643 с 95% доверительным интервалом от 0,557 до 0,728.

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что разработанный калькулятор риска рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов превосходит прогностическую модель EORTC 2006г. и позволяет составить прогностическую модель рецидива НМИРМП, доступную для применения в виде программного обеспечения на постоянной основе в рутинной клинической практике, как показано на Рисунке 6.

## ВЫВОДЫ

1. Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря имеет различные молекулярно-генетические особенности, позволяющие разделить такие опухоли на 4 подтипа по результатам ИГХ-исследования с применением антител к Ск 5/6, GATA3 и FOXA1. Преобладающим фенотипом в популяции являются люминальный (59,3%) и люминально-подобный (31,5%) подтипы. Промежуточный (3,1%) и базально-плоскоклеточно-подобный (6,2%) подтипы являются редко встречаемыми.

2. Возраст пациентов, вид оперативного вмешательства, примененная энергия при

удалении опухоли, количество опухолей, лечение в раннем послеоперационном периоде, T-стадия и степень злокачественности опухолей значимо влияют ( $p < 0,05$ ) на рецидив немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: у пациентов старше 67 лет вероятность развития рецидива в 2,1 выше чем у пациентов моложе 67 лет, у пациентов подвергшихся eTUR и пациентов, оперированных с помощью лазерной (гольмиевой и тулиевоy) энергии вероятность рецидива ниже, чем у пациентов, оперированных с помощью биполярного электротока и пациентов, которым выполнен cTUR, у пациентов с единичными опухолями и пациентов, получавших в раннем послеоперационном периоде ВПХТ вероятность рецидива также была ниже, чем у пациентов со множественными опухолями и пациентов без ВПХТ, а также вероятность рецидива была ниже у пациентов с опухолями Ta и LG. В то же время на прогрессию немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря не влияет ни один периоперационный фактор.

3. У пациентов с люминальным подтипом НМИРМП значительно реже встречается рецидив и прогрессия заболевания чем у пациентов с другими подтипами ( $p < 0,001$ ). Люминально-подобные опухоли имели тенденцию к рецидивированию (в 1,9 раз чаще чем при люминальном подтипе), однако прогрессия заболевания встречалась реже, чем при промежуточном и базально-плоскоклеточно-подобном подтипах ( $p < 0,001$ ). Промежуточный и базально-плоскоклеточно-подобный подтипы значительно чаще приводили к рецидивированию и прогрессии заболевания ( $p < 0,001$ ).

4. Разработанная модель прогнозирования на основе молекулярно-генетических особенностей, согласно ИГХ-исследованию, демонстрирует чувствительность в 77,3% и специфичность в 60,8% и имеет общую прогностическую способность в 70%. Данная модель по результатам ROC-анализа на 20% превосходит прогностическую модель EORTC 2006г.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Следует проводить ИГХ-исследование послеоперационного материала у всех пациентов с НМИРМП.

2. При выполнении оперативного вмешательства следует отдавать предпочтение eTUR, при возможности выполнения данного оперативного вмешательства, а также применять для удаления опухоли лазерную энергию и проводить ВПХТ в раннем послеоперационном периоде.

3. Следует проводить ИГХ-исследование послеоперационного материала пациентов с НМИРМП с антителами к Ck 5/6, GATA3 и FOXA1 с последующей классификацией опухолей на основе молекулярно-генетических особенностей. В последующем с использованием разработанного нами калькулятора риска рецидива следует рассчитывать вероятность рецидива

и рассматривать более агрессивные способы лечения с более тщательным наблюдением на протяжении первых 3 лет после оперативного вмешательства.

4. Следует предупреждать пациентов, что в зависимости от молекулярно-генетических подтипов и от результатов расчета рисков рецидива и прогрессии заболевания может понадобиться более агрессивное лечение и длительное наблюдение.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / С. В. Котов, Р. И. Гуспанов, А. Л. Хачатрян, С.А. Пульбере, **Ш.М. Саргсян**, А.К. Журавлена // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 120-128.

2. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря / С. В. Котов, А. Л. Хачатрян, **Ш. М. Саргсян** // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 108-117.

3. Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью с конвенциональной трансуретральной резекцией мочевого пузыря. / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, **Ш.М. Саргсян** // Сборник тезисов. Материалы XXIII конгресса Российского общества Урологов. 14-16 сентября 2023, Казань. С. 260-261.

4. Comparison of En-Bloc Resection of the Bladder Wall with Conventional Trans-Urethral Resection of the Bladder Wall in Patients with Bladder Cancer./ S. Kotov, A Khachatryan, **Sh. Sargsian**, N. Sokolov // 43rd CONGRESS OF THE SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'UROLOGIE — SIU 2023 ABSTRACT BOOK. Istanbul, Turkey, 2023. Pages 22-23

5. Сравнение en-bloc резекции стенки мочевого пузыря с опухолью со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / С. В. Котов, Р. И. Гуспанов, С. А. Пульбере, А. Л. Хачатрян, **Ш.М. Саргсян**, Ю.П. Краев, Д.А. Самойлов // **Онкоурология**. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 101-109. [Scopus]

6. Сравнительный анализ резекции единым блоком со стандартной трансуретральной резекцией при лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря / Ю. П. Краев, Д. А. Самойлов, Д. В. Литвин, **Ш. М. Саргсян** // XIX Международная (XXVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: Сборник тезисов, Москва, 21 марта 2024 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2024. – С. 159-160.

7. **Патент на изобретение № 2846496**, Российская Федерация. G01N 33/53. Способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения. / С.В. Котов, **Ш.М. Саргсян**, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, А.Р. Зарецкий, А.С. Бадлаева; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2024135528, заявл. 27.11.2024, **опубл. 05.09.2025, Бюллетень №25**

8. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025685766**, Российская Федерация. Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик. / С.В. Котов, **Ш.М. Саргсян**; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2025663529, заявл. 30.05.2025, **опубл. 26.09.2025, Бюллетень №10**

9. Молекулярно-генетические подтипы немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и их влияние на прогноз заболевания / **Ш. М. Саргсян**, С. В. Котов, А. Р. Зарецкий, А.С. Бадлаева, А.Л. Хачатрян, Ю.П. Краев, Д.А. Смойлов // **Вестник урологии.** – 2025. – Т. 13, № 3. – С. 71-81. **[Scopus]**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВПХТ – Внутрипузырная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ДГПЖ – Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

eTUR/eTURB – Трансуретральная резекция единым блоком

ИГХ-исследование – Иммуногистохимическое исследование

НМИРМП – Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МИРМП – Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ReTUR/reTURB – Повторная трансуретральная резекция

РМП – Рак мочевого пузыря

РНК – Рибонуклеиновая кислота

сТУР\сTUR\сTURB – Стандартная трансуретральная резекция

СНОМП – Система непрерывного орошения мочевого пузыря

ТУР\TUR\TURB – Трансуретральная резекция

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ФДД/ФДТ – Фотодинамическая диагностика/ фотодинамическая терапия

BCG\БЦЖ – Bacillus Gelmette-Guerin бацилла Кальметта-Герена

(противотуберкулёзная вакцина)

CUETO – Испанское Урологическое Общество Лечения Рака

EAU\ЕАУ – European association of urology (европейская ассоциация урологов)

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по лечению рака)