

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Владиславович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – СОВРЕМЕННОЕ ВИДЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Актуальность проблемы	12
1.1.1. Эпидемиология	12
1.1.2. Факторы риска	13
1.2. Современный подход к лечению и прогнозированию течения заболевания ..	14
1.3. Выбор метода оперативного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	17
1.4. Современные теории патогенеза.....	19
1.5. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря.....	22
1.5.1. Характеристика различных молекулярно-генетических подтипов рака мочевого пузыря	22
1.5.2. Потенциальные терапевтические возможности в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака мочевого пузыря.....	34
1.6. Заключение.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Критерии включения, невключения и исключения	39
2.3. Проведенное лечение	40
2.4. Характеристика групп пациентов	43
2.5. Патоморфологический и иммуногистохимические методы	45
2.6. Методы статистической обработки результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	49
3.1. Результаты проведенного лечения.....	49
3.2. Влияние различных факторов на прогноз заболевания	51

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования	64
3.4. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз заболевания.....	69
3.5. Разработка калькулятора риска рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
4.1. Оценка распространенности различных молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	86
4.2. Оценка влияния метода удаления опухоли и других факторов на риски рецидива и прогрессии заболевания.....	88
4.3. Оценка корреляции количества рецидивов и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря от молекулярно-генетических характеристик	90
4.4. Разработка модели прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических факторов	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106
ПРИЛОЖЕНИЕ А	125
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым по встречаемости среди новообразований мочевыделительной системы [1]. В России доля пациентов с РМП составляет 2,8% среди всех пациентов со злокачественными новообразованиями и регистрируется рост заболеваемости [2, 3]. 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% [4]. Такие данные, безусловно, не могут считаться удовлетворительными, в связи с чем изучение НМИРМП и улучшение результатов его лечения продолжаются. 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 [5].

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 персонифицированной 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 [5]. 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 [6].

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 электротоком 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 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.

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%.

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».

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.

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – СОВРЕМЕННОЕ ВИДЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы

1.1.1. Эпидемиология

Рак мочевого пузыря занимает 9 место по заболеваемости и 13 место по смертности среди обоих полов по всему миру по данным ВОЗ [7]. Заболеваемость значительно выше в развитых странах (самые высокие показатели в странах Европы, Северной Америки, бассейна средиземного моря: Тунис, Ливия, Египет, Израиль, Турция) чем в развивающихся и менее развитых (самые низкие показатели в странах Латинской Америки, Центральной и Южной Африки, Юго-Восточной Азии, Северной Океании) [7, 8, 9]. Заболеваемость среди мужчин значительно превосходит заболеваемость среди женщин [7, 10]. Заболеваемость отличается также в зависимости от этнической принадлежности [11, 12]. Так, согласно статистическим данным, раком мочевого пузыря больше страдают представители Европеоидной расы. Это может быть следствием того, что качественная медицина с возможностью адекватной диагностики доступна именно данной группе населения планеты. Причиной этого также может быть высокая продолжительность жизни.

Самым распространенным типом рака мочевого пузыря в мире является уротелиальный рак. Исключением является Египет, где до 40% случаев рака представлено плоскоклеточным раком, что связано с распространённостью шистосомоза [9, 13].

Согласно российским данным, заболеваемость раком мочевого пузыря в РФ растёт. Так, численность больных раком мочевого пузыря на 100 тыс. населения выросло с 60,8 в 2012 г. до 80,3 в 2022г. [2, 9].

В подавляющем большинстве случаев (до 75%) при выявлении рака мочевого пузыря верифицируются поверхностные, немышечно-инвазивные формы (T_a, T₁, T_{is}) [14]. В свою очередь, различные стадии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря встречаются с различной частотой: T_a – в 70%, T₁ – в 20% и T_{is} – в 10% случаев [15].

Несмотря на то, что доступ к передовым методам диагностики и лечения позволяет значительно снизить смертность от рака мочевого пузыря, заболеваемость неуклонно растет [8].

1.1.2. Факторы риска

Самым главным и общепринятым фактором риска развития рака мочевого пузыря является курение или иные методы употребления табакосодержащей продукции [13, 16]. Очевидно, что воздействие табака на организм должно быть систематическим и продолжительным, для проявления канцерогенного эффекта [17]. Так, география выявляемости рака мочевого пузыря прямо коррелирует с географией с высоким процентом курящего населения с шагом в 20–30 лет [8, 13, 17].

Выявлена связь между раком мочевого пузыря и особенностями диеты (низкое содержание свежих фруктов и овощей, чрезмерное употребление в пищу красных сортов мяса, употребление в пищу загрязненной мышьяком воды, еды), местностью проживания (городские условия), употреблением алкоголя, шистосомозом [11, 13, 18, 19, 20, 21].

Производственные факторы также имеют значительное воздействие на риск развития рака мочевого пузыря. Работа с красителями, работа в нефтеперерабатывающей отрасли и в производстве резины связана с более высокими показателями заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря чем в популяции [19, 22, 23].

Необходимо отметить, что есть данные о генетической предрасположенности к раку мочевого пузыря [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Так, N-ацетилтрансфераза 2

(ответственна в организме за биотрансформацию и инактивацию лекарственных препаратов) и глутатион-S-трансфераза человека (выполняет роль метаболического фермента и участвует в «обезвреживании» токсинов, попадающих в организм) являются важными и полезными для человека. Однако мутации в генах, кодирующих эти ферменты, увеличивают риск развития рака мочевого пузыря [24]. Мембранный транспортер, обеспечивающий транспорт мочевины в эритроцитах (белок-переносчик мочевины 1), кодируемый геном SLC14A1, при мутациях в данном гене также может влиять на развитие рака мочевого пузыря, увеличивая концентрацию канцерогенов, взаимодействующих с уротелием [30].

Таким образом, становится очевидным, что рак мочевого пузыря – сложное заболевание, обусловленное, в том числе, биологическими факторами каждого индивидуального организма. Изучение молекулярно-генетического аспекта данного заболевания, с учетом наших возможностей, представляется очень перспективным.

1.2. Современный подход к лечению и прогнозированию течения заболевания

Основным и самым часто встречающимся симптомом немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является безболевая гематурия. По данным некоторых авторов макрогематурия, по сравнению с микрогематурией, является признаком более высокой степени злокачественности [14, 31]. После обращения пациента к врачу с гематурией проводится дообследование, исключение других заболеваний, способных вызвать наличие примеси крови в моче, цистоскопия, с дальнейшей трансуретральной резекцией (ТУР) стенки мочевого пузыря с образованием и гистологическим исследованием удаленного образования. При верификации злокачественного новообразования проводится оценка его степени злокачественности по классификации ВОЗ [32]. Далее опухоли пациентов, в зависимости от их характеристик (количество, размеры, категория Т, степень

злокачественности, сопутствующая карцинома *in situ*), предыдущей частоты рецидивов и возраста пациента разделяются на 4 категории: опухоли низкого, промежуточного, высокого и самого высокого риска [14, 33, 34]. Критериями, валидированными европейской ассоциацией урологов, стали критерии EORTC 2006 и 2021гг. для пациентов с немышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря после трансуретральной резекции мочевого пузыря с внутрипузырной химиотерапией и критерии CUETO и EORTC 2016г. для пациентов, подвергшихся после ТУР БЦЖ-терапии [14, 35].

Таблица 1 – Критерии рецидивирования и прогрессии НМИРМП, адаптировано из [14, 36]

Критерии EORTC 2006г.	Критерии EORTC 2021г.	Критерии CUETO	Критерии EORTC 2016г.
количество опухолей	количество опухолей	пол	количество опухолей
размер опухоли	размер опухоли	возраст	предыдущая частота рецидивов
предыдущая частота рецидивов	возраст	предыдущая частота рецидивов	стадия (категория Т)
категория	стадия (категория Т)	категория Т	степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973г.
сопутствующая карцинома <i>is situ</i>	сопутствующая карцинома <i>is situ</i>	количество опухолей	возраст
степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973г.	степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973г. и/или 2004/2016 гг.	сопутствующая карцинома <i>is situ</i>	
		степень злокачественности по классификации ВОЗ 1973г.	

В зависимости от риска рецидива пациентам подбирается соответствующая тактика терапии:

- Пациентам низкого риска рецидива показана внутрипузырная химиотерапия препаратами доксорубицина или митомицина С в ближайшем послеоперационном периоде для снижения количества ранних рецидивов [37, 38, 39];
- Пациентам промежуточного и высокого риска после ТУР показана внутрипузырная БЦЖ-терапия или внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) для снижения количества рецидивов в течение 1 года или 3 лет соответственно [37, 40, 41, 42];
- Пациентам очень высокого риска показано выполнение ранней радикальной цистэктомии [14, 43, 44, 45].

Несмотря на такой разный подход к лечению пациентов, учитывающий некоторые характеристики опухолей, этого оказалось недостаточно – настоящие подходы к лечению НМИРМП не являются удовлетворительными и процент рецидивов с повторными трансуретральными оперативными вмешательствами остается достаточно высоким [14, 46, 47]. Внутрипузырная БЦЖ-терапия имеет грозные осложнения и не обеспечивает исчерпывающего результата – риск рецидива может достигать до 40% [48]. Ранняя радикальная цистэктомия, несмотря на мнение некоторых ученых об ее избыточности, также не может гарантировать результата, так как пятилетняя канцероспецифическая выживаемость у пациентов с НМИРМП не превышает 80% [49, 50, 51]. Кроме того, без учета онкологических аспектов, само оперативное вмешательство является тяжелым и инвалидизирующим и несет риски осложнений и смерти в раннем послеоперационном периоде [52].

Таким образом, становится очевидным, что необходимо усовершенствование терапевтических подходов при лечении НМИРМП для достижения приемлемых онкологических результатов и улучшения общей и канцероспецифической выживаемости пациентов.

1.3. Выбор метода оперативного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Одной из точек приложения усилий мирового онкоурологического сообщества для повышения эффективности лечения стало оперативное вмешательство, являющееся и лечебным и диагностическим у пациентов с НМИРМП – трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью.

Стандартный (традиционный) ТУР мочевого пузыря представляет из себя электрорезекцию экзофитной опухоли по частям, подлежащей стенке мочевого пузыря с захватом мышечного слоя и краев резекции (Рисунок 1) [53].

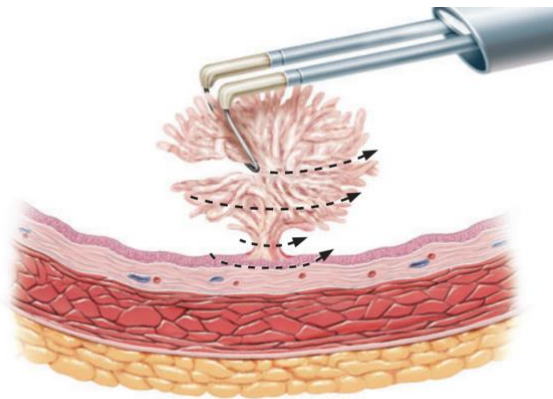


Рисунок 1 – Техника удаления экзофитной части опухоли при стандартной ТУР [54]

У данного метода оперативного вмешательства имеется ряд недостатков: множество артефактов в послеоперационном материале, фрагментация опухоли с нарушением принципа абластики, невозможность оценки всей линии кратера резекции и, как следствие, возможность недооценки стадии, наличие обтураторного рефлекса, перфорация стенки мочевого пузыря и обсеменение опухолевыми клетками [53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63]. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (еТУР) позволяет преодолеть вышеописанные недостатки и даже позволяет уменьшить количество оперативных вмешательств вследствие избавления от необходимости реТУР у ряда пациентов [53, 64].

Техника проведения еТУР и возможность использования лазерной энергии позволяют получать материал для гистологического исследования лучшего качества, не нарушая принцип абластики, как показано на Рисунках 2 и 3 [65, 66, 67].

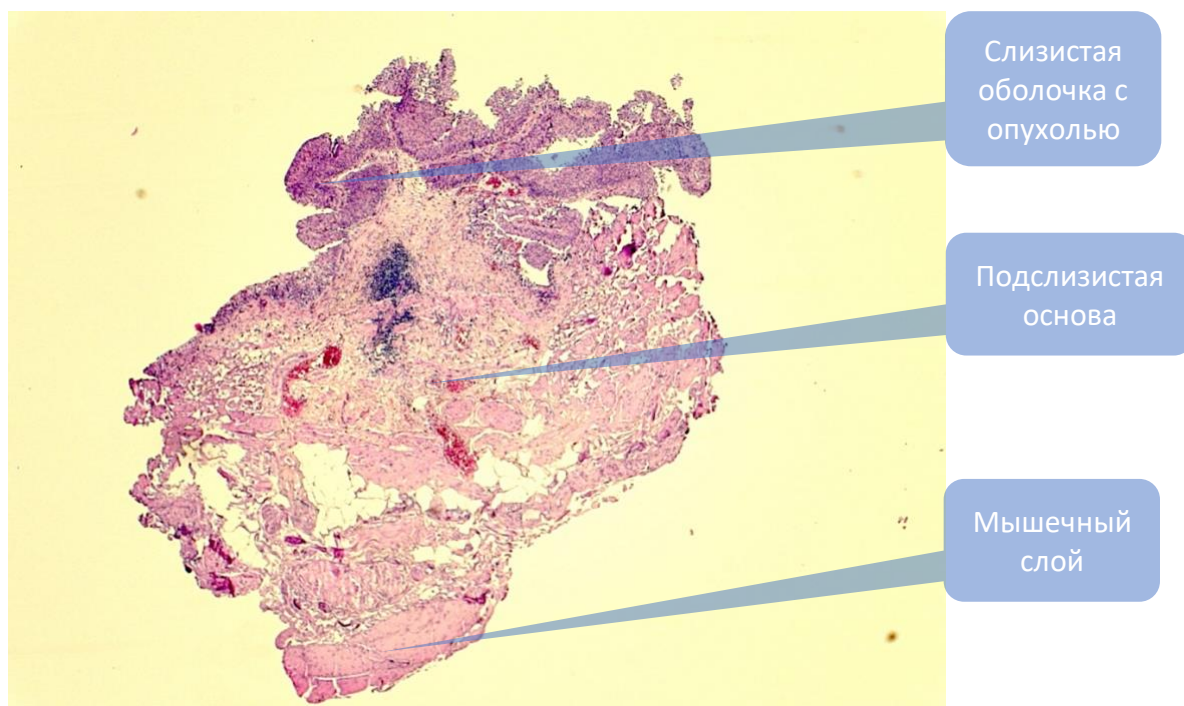


Рисунок 2 – Послеоперационный материал после еТУР с использованием гольмиевого лазера. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 20$ [53]

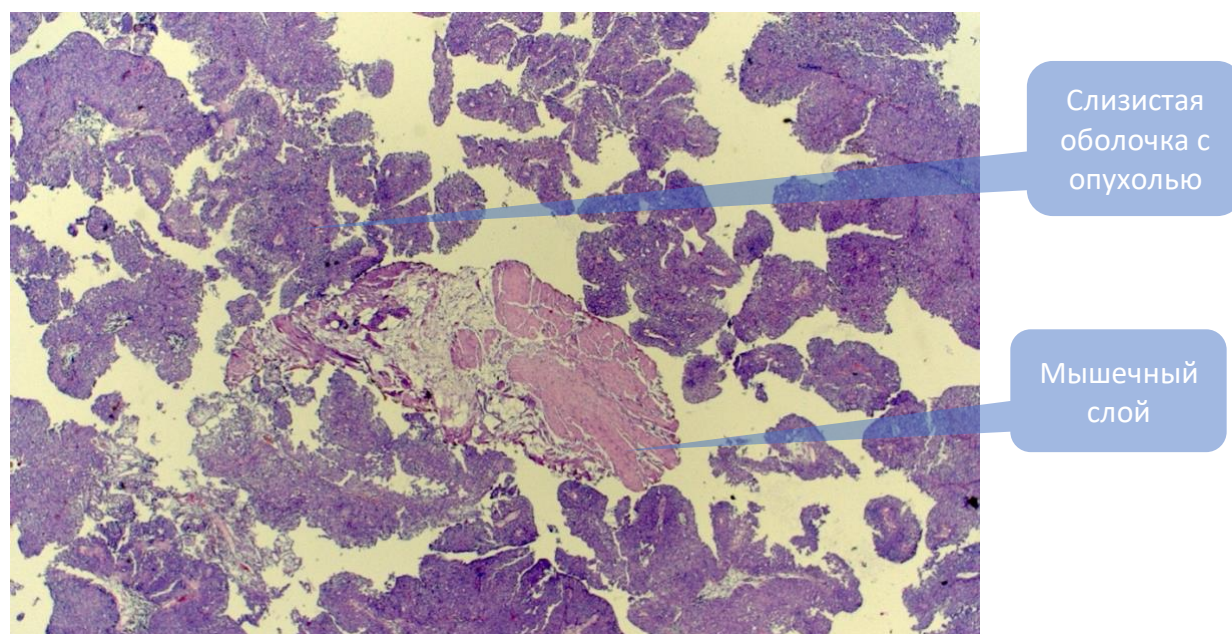


Рисунок 3 – Послеоперационный материал после сТУР с использованием биполярного электротока. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 20$ [53]

На Рисунке 2 отчетливо видна сохранившаяся структура резецированной стенки мочевого пузыря с опухолью, подслизистой основой и мышечным слоем. При таком методе оперативного вмешательства оценка горизонтального и вертикального краев резекции является более достоверной вследствие возможности опухоли иметь различную глубину инвазии на разных участках. После сТУР, как показано на Рисунке 3, невозможно с такой же достоверностью как после еТУР судить о глубине инвазии опухоли, провести субстадирование опухолей T1, так как и сама опухоль и подлежащая стенка мочевого пузыря значительно фрагментируются и подвергаются более сильному термическому повреждению. Вследствие этого и невозможности сопоставления опухоли к соответствующему ей участку подлежащей стенки мочевого пузыря возможна недооценка глубины инвазии.

Многие исследователи отмечают также и превосходство еТУР над сТУР в аспекте безопасности (периоперационные осложнения), эффективности (наличие образца мышцы-детрузора в послеоперационном материале), возможности применения различных источников энергии и лучших онкологических результатах после еТУР [63, 65, 66, 68-76].

Таким образом, внедрение в широкую практику еТУР несколько улучшило наши терапевтические возможности, однако, несмотря на это, результаты лечения НМИРМП не являются исчерпывающими. Кроме того, у еТУР также имеются свои недостатки: невозможность применения при больших опухолях (более 30 мм.) без модификаций, невозможность применения при расположении опухоли в области дна мочевого пузыря и при перерастянтом, гипотоничном мочевом пузыре у пациентов длительно страдающих ДГПЖ [67].

1.4. Современные теории патогенеза

Для лучшего понимания и, следовательно, обладания большими терапевтическими возможностями научное сообщество пришло к изучению самого процесса канцерогенеза, мутаций, приводящих к нему, опухолевых клеток, их

микроокружения и молекулярно-генетических особенностей рака мочевого пузыря.

Известно, что на человеческий организм внешние и внутренние факторы осуществляют как онкогенное, так и противоопухолевое воздействие. В здоровом организме за счет баланса этих факторов происходит нивелирование онкогенного воздействия и своевременное уничтожение патологических клеток. Противоопухолевую активность организма обеспечивают иммунитет, опухолевый супрессор белок ретинобластомы (ген RB1), интегральный мембранный белок 2В (ITM2B), рецепторы лизофосфатидной кислоты 6 (LPA6), рецептор мотилина (MLNR), кальций-связывающий белок 39 (CAB39L), ADP-рибозилирующий фактор, подобный GTP11 (ARL11) [9, 77]. К возникновению онкологического заболевания приводит не только абсолютное превалирование онкогенных факторов, воздействующих на организм человека, но и мутации в генах, кодирующих супрессоры онкогенеза, что приводит к дефициту противоопухолевой активности организма [77, 78].

В настоящее время принято считать, что мышечно-инвазивный и немышечно-инвазивный раки мочевого пузыря, несмотря на множество сходств, имеют значительные гистологические различия, различное клиническое течение и разные механизмы возникновения [79, 80, 81, 82]. Так, предложены 2 пути развития рака мочевого пузыря: папиллярный, который ведет к возникновению НМИРМП и непиллярный, исходом которого является МИРМП.

При папиллярном пути канцерогенеза происходит абсолютное увеличение количества онкогенных факторов, при котором запускаются механизмы гиперплазии в уротелии. Результатом этого является возникновение геномно-стабильных, неинвазивных опухолей, с низкой склонностью к рецидивированию, прогрессии и метастазированию. Среди мутаций, характерных при этом механизме канцерогенеза выделяют мутации в гене FGFR3 и в промоторе гена теломеразы обратной транскриптазы (TERT) [6, 83, 84, 85, 86, 87].

При непиллярном пути канцерогенеза происходит снижение противоопухолевой активности организма, связанное с мутациями в генах -

супрессорах опухолей и в генах, регулирующих механизмы репликации и репарации ДНК [88]. При этом запускаются механизмы дисплазии вследствие геномной нестабильности. Результатом такого процесса становится формирование геномно-нестабильных опухолей, склонных к инвазивному росту, рецидивированию и метастазированию. Характерными мутациями при таком пути канцерогенеза являются мутации, возникающие в различных генах-супрессорах онкогенеза: TP53, RB1, PTEN, p16 [5, 88, 89].

Таким образом, становится очевидно, что рак мочевого пузыря является совершенно гетерогенным заболеванием, с множеством различных механизмов онкогенеза. Вследствие этого стандартные терапевтические подходы могут и, зачастую, не оказываются эффективными и подходящими. Подробное изучение генетического материала в опухолевой ткани, мутаций, приводящих к таким изменениям, а также ДНК в метастатических очагах и в очагах пораженных лимфатических узлов дали возможность получить дополнительные данные, которые также позволяют лучше понять механизм канцерогенеза.

Так, например в мышечно-инвазивных опухолях с высоким риском прогрессирования обнаруживаются мутации RB1 и p16 (CDKN2A), гиперэкспрессия генов EGFR и HER2 и множество других сочетаний различных онкогенных механизмов [6, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96].

Кроме того, немышечно-инвазивные и мышечно-инвазивные опухоли низкой степени злокачественности, равно как и мышечно-инвазивные и немышечно-инвазивные опухоли высокой степени злокачественности имели между собой некоторые молекулярно-генетические сходства, что позволяет думать, что папиллярный и непиллярный пути канцерогенеза могут пересекаться. Этим и обусловлена вероятность прогрессирования немышечно-инвазивных форм до мышечно-инвазивных.

Таким образом, теории развития рака мочевого пузыря приносят некоторое понимание в природу заболевания, позволяют несколько лучше понимать пути развития патологического процесса, но не в состоянии давать исчерпывающие ответы и быть полноценными инструментами терапевтического арсенала.

1.5. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря

1.5.1. Характеристика различных молекулярно-генетических подтипов рака мочевого пузыря

Все вышеизложенные системы критериев, попытки стратификации рисков, однако, не показали достаточной точности, в связи с чем возникла необходимость дальнейшего изучения способов прогнозирования рецидивирования и прогрессии РМП в целом и НМИРМП в частности [35, 97].

Как известно, уротелий мочевого пузыря выполняет функцию водонепроницаемого барьера между тканями и выходящей мочой. Этот уникальный эпителий, находящийся в основном в состоянии покоя во время гомеостаза, быстро регенерирует в ответ на бактериальное или химическое повреждение. Спецификация правильных типов клеток во время развития и восстановления повреждений имеет решающее значение для функции тканей. Таких типов клеток в уротелии выделяют 4: поверхностные (люминальные) клетки, промежуточные клетки, базальные клетки и клетки-предшественники (стволовые клетки) [98]. Эти клетки отличаются между собой строением, функцией, расположением и экспрессией белковых молекул.

Клетки-предшественники происходят из эндодермы, как и весь уротелий, и обнаруживаются в эмбриональной уротелии и их наличие во взрослом уротелии дискутабельно [99, 100, 101]. Основная их функция – развитие в промежуточные и поверхностные клетки (клетки экспрессирующие уроплакин) [98, 99].

Базальные клетки, которые выстилают самые нижние слои вдоль базальной мембраны, составляют большинство (>80%) клеток в уротелии мочевого пузыря. Базальные клетки имеют наименьший размер (10 мкм в диаметре) и сохраняют соединения с базальной мембраной через полудесмосомы [102]. Базальные клетки могут быть идентифицированы с помощью рецепторов гиалуроновой кислоты (CD44) [101].

Существует две популяции базальных клеток: K5-BC экспрессируют тяжелоцепочечный цитокератин 5 (Krt5) и белок, связанный с трансформацией 63 (p63), но имеют минимальную или неопределяемую экспрессию белков уроплакина. Вторая популяция базальных клеток (K14-BC) экспрессирует Krt14, Krt15 и p63. Эти клетки являются типами клеток-предшественников, аналогичными тем, которые присутствуют в коже и дыхательных путях, и они стимулируют инвазию опухоли и распространение при ряде эпителиальных видов рака [103].

Промежуточные клетки (менее 10% уротелиальных клеток) располагаются между базальными и поверхностными (люминальными) клетками, обладают незначительным пролиферативным потенциалом и умеренной дифференцировкой [104, 105, 106]. Они отличаются меньшими размерами (~20 мкм в диаметре) и сохраняют связи с базальной мембраной через длинные тонкие цитоплазматические расширения [107, 108, 109]. Имеют грушеобразную форму. Большинство промежуточных клеток одноядерные, хотя они могут подвергаться неудачному цитокинезу для создания новых двухядерных ($2n+2n$) клеток, которые заменяют поверхностные клетки, когда они отмирают во время гомеостаза или после острой травмы [109].

Промежуточные клетки экспрессируют все основные уроплакины, белок Sonic hedgehog (Shh), p63, CK18, CD44 и CK5/6, при этом уровень экспрессируемых белков Krt5 и Krt14 является низким или неопределяемым [98, 104]. Недавний анализ одноклеточной РНК-секвенирования мочевого пузыря человека и мыши показал, что Sprt2f, возможно, является первым специфическим маркером промежуточных клеток [110].

Поверхностные (люминальные) клетки — это большие, терминально-дифференцированные, часто двухядерные, многогранные клетки, которые также называются «зонтичными клетками» из-за их морфологии. Они варьируются в диаметре от 50 до 150 мкм, в зависимости от объема мочи в мочевом пузыре, и могут охватывать до 50 подлежащих клеток [111]. Поверхностные клетки в основном отвечают за создание водонепроницаемого барьера уротелия из-за их

репертуара экспрессируемых поверхностных и межклеточных белков (уроплакинов и СК20) [106, 112]. Между соседними поверхностными клетками находятся плотные соединения, образованные клаудинами и оккуленами зоны 1 (Zo1), которые ограничивают параклеточный обмен растворенных веществ и ионов [113, 114]. Кроме того, эти клетки производят кристаллические бляшки, которые в дальнейшем способствуют барьерной функции [112]. Эти бляшки состоят из трансмембранных белков уроплакина (Upk1a, Upk1b, Upk2 и Upk3), которые собираются в асимметричные единичные мембраны, покрывающие эпителий [115, 116, 117]. Уроплакины перемещаются из эндоплазматического ретикулаума в апикальную поверхность S-клеток с помощью дискоидальных и/или фузиообразных везикул [118, 119]. Интересно, что это перекрытие увеличивается в ответ на наполнение мочевого пузыря, чтобы приспособиться к объемному расширению уротелия, и белки уроплакина затем возвращаются из мембраны в эндосомы для деградации, чтобы обеспечить сокращение мочевого пузыря после опорожнения [120, 121]. Генетические эксперименты на уроплакинах показали, что потеря этих белков приводит к неудачному образованию бляшек и нарушению барьерной функции [122, 123, 124].

При том, что уровень экспрессируемых белков у различных типов клеток уротелия специфичный, на уровне мРНК есть значительное перекрытие, что говорит о том, что трансляция белков регулируется другими механизмами [98]. В настоящее время считается, что опухоли развиваются либо из базальных, либо из промежуточных клеток, что определяет некоторые особенности опухолей на молекулярно-генетическом уровне [98]. Таким образом, различные клетки уротелия и развившиеся из них опухоли обладают своими особенностями. Ученые по всему миру давно изучали молекулярно-генетические особенности уротелиальной опухолевой ткани и были выявлены определенные закономерности, на основании которых было создано множество классификаций, которые имели значительные расхождения, что представляло большую трудность для унификации и валидации [125]. Таким образом накопленные знания и необходимость их внедрения в клиническую практику стали толчком для того, чтобы была

сформулирована единая классификация, учитывающая молекулярно-генетические особенности самой опухолевой ткани [35].

Работа над изучением биологической гетерогенности РМП ведется давно. Так, еще в 1992 году Fradet у. и соавторы отметили различия в антигенном составе и в ДНК [126]. Они изучали экспрессию муцинозного антигена М344 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 Т138, аутокринного фактора подвижности растворимых молекул (AMF) и фактора, стимулирующего коллагеназу в опухолевой ткани (TCSF) можно предположить о высоком злокачественном и метастатическом потенциале опухоли [35].

Наличие мутаций p53, по мнению авторов, являлось маркером на ответ на химиотерапию [35].

Авторами было выдвинуто предположение, что, изучая все типы РМП, можно улучшить результаты лечения, используя химиотерапию в совокупности с оперативным лечением у пациентов с определенным типом опухолей. Они также обнаружили связь между различными маркерами на поверхности опухолевых клеток и частотой рецидивирования и прогрессии [35].

С течением времени, накоплением знаний и усовершенствованием оборудования были найдены и другие маркеры и создавались различные классификации. Учитывая их многообразие и невозможность их сопоставления за счет различного количества подгрупп рассмотрим часть из них [35].

В 2007 году М. Burger с соавторами 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 2004г. со статусом FGFR3 позволял лучше спрогнозировать прогрессирование заболевания у пациентов с высокой степенью

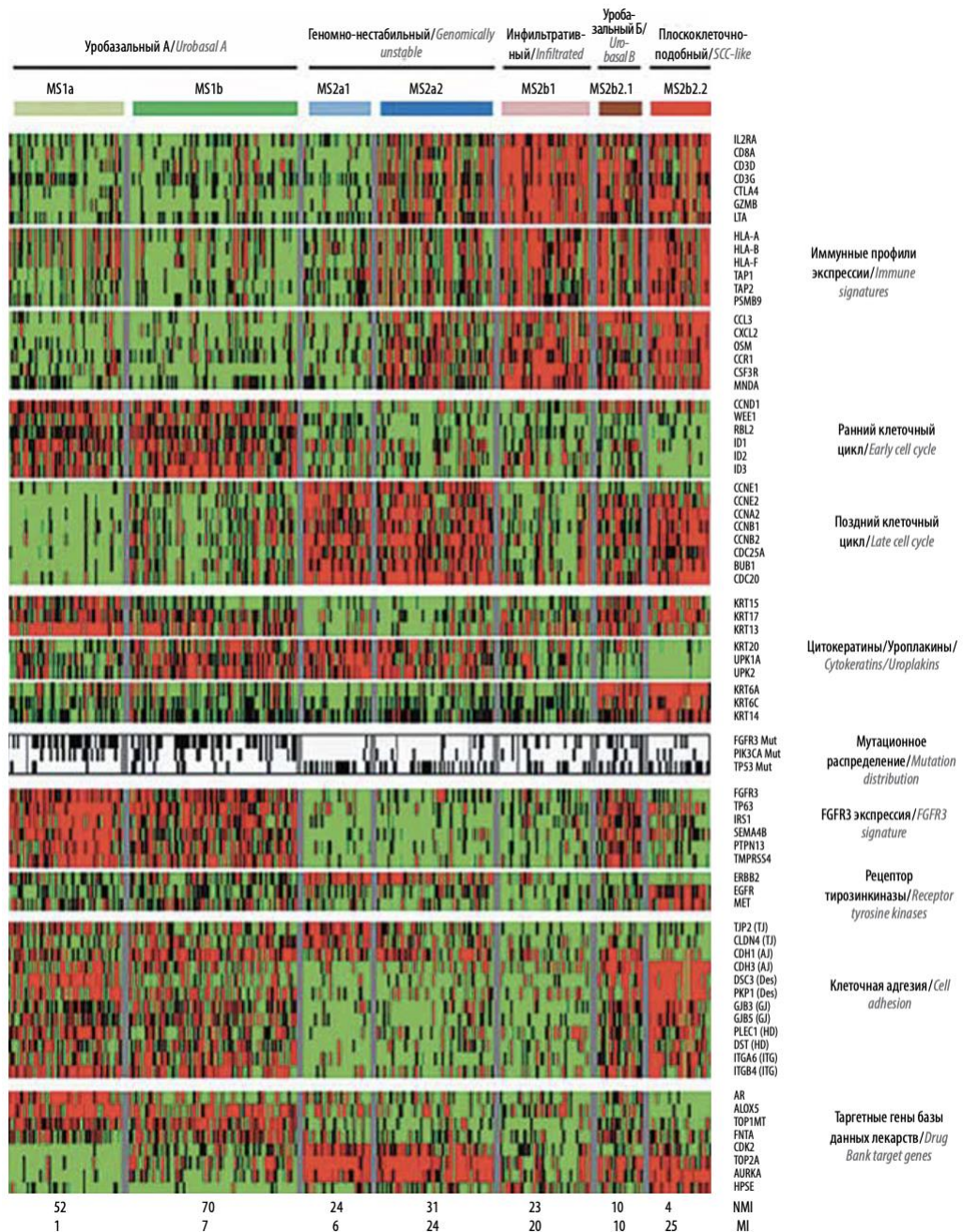
злокачественности [127]. Прогностическая значимость FGFR3 отметили также другие команды ученых во главе с van Rhijn BW [35, 128, 129].

Еще одно исследование, связанное с определением факторов риска прогрессии, было проведено N. Frisrup с соавторами в 2012г., где была доказана диагностическая значимость в прогрессировании заболевания с неинвазивных форм до инвазивных белка катепсина E, маспина, polo-подобной киназы 1 (Plk1) и сурвивина [35, 130].

Наконец, когда стало очевидно, что молекулярно-генетические характеристики непосредственно влияли на рецидивирование и прогрессию, Sultan S. Alkhateeb с коллегами провели исследование, в котором оценивали прогностическую значимость молекулярных маркеров с критериями EORTC [131]. Авторы отметили прогностическую значимость циклина D1, матриксной металлопротеазы 9 (MMP9), белков Bcl-2 и p21 в рецидивировании и прогрессии заболевания [35].

Таким образом, всему урологическому сообществу стало очевидно, что назревает необходимость в создании новой классификации на основании молекулярно-генетических факторов [35].

В 2012 году Sjödaahl G с коллегами провели исследование, в котором изучался генотип и экспрессируемые на поверхности опухоли маркеры [132]. На основании своих данных ученые классифицировали все образцы на 7 кластеров (MS1a, MS1b, MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1, MS2b2.2), которые в дальнейшем объединили в 5 молекулярных подтипа: уробазальный А, геномно-нестабильный, уробазальный В, плоскоклеточноподобный и инфильтративный [35].



Примечание: Красный-высокая экспрессия, зеленый-низкая экспрессия, черный-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.

Рисунок 4 – Выдержки из идентифицированных профилей экспрессии генов [132, 133]

Как видно из рисунка, различные подгруппы экспрессируют на поверхности различные белки, что позволяет их идентифицировать при помощи

иммуногистохимического анализа (Рисунок 5) и имеют различный прогноз (Рисунок 6) [35].

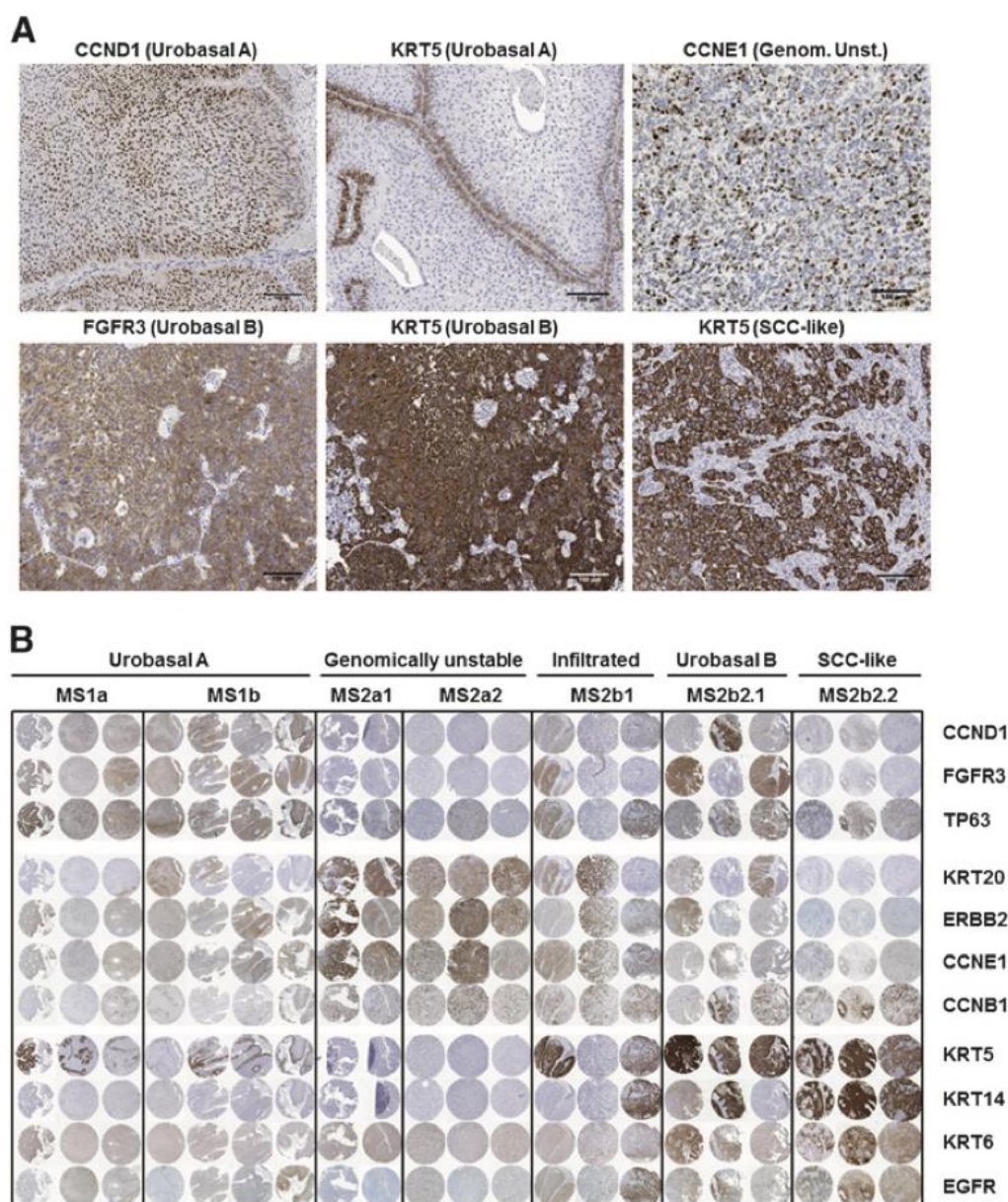


Рисунок 5 – Иммуногистохимическая картина: А – белковая экспрессия специфичных для подтипа маркеров. Для уробазальной В группы показан один и тот же случай как для окрашивания FGFR3, так и для KRT5; В – ядра, окрашенные 11 специфичными для подтипа маркерами. Репрезентативные случаи показаны для каждого из исходных 7 кластеров опухолей. Адаптировано из [132]

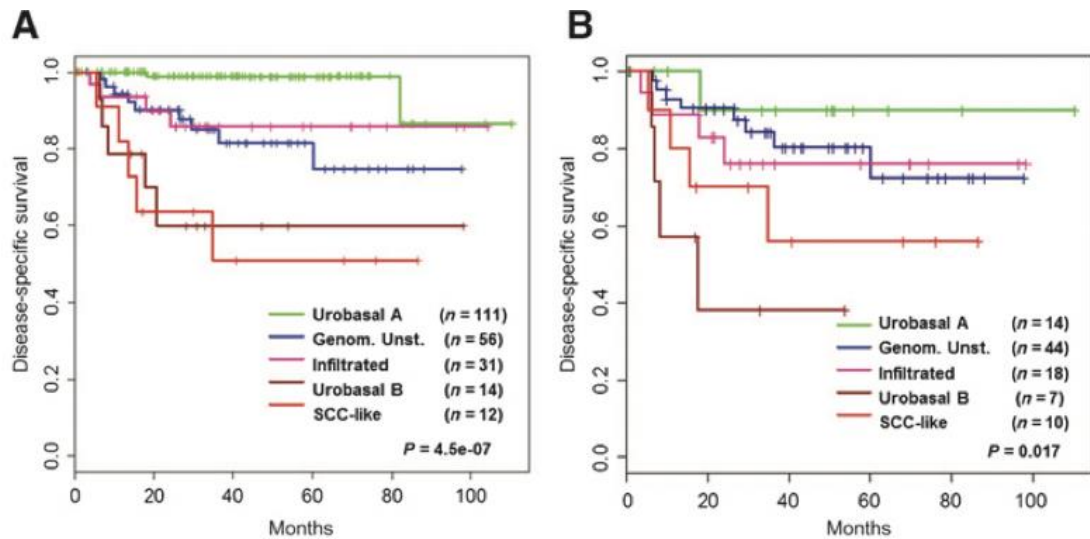


Рисунок 6 – Кривые Каплана–Мейера: А – включая все стадии и степени G; В – включая только опухоли G3. Значения P в соответствии с логарифмическим ранговым тестом. Адаптировано из [132]

Также вызывает интерес распределение по стадиям и степеням злокачественности опухолей различных подгрупп, как указано на Рисунке 7.

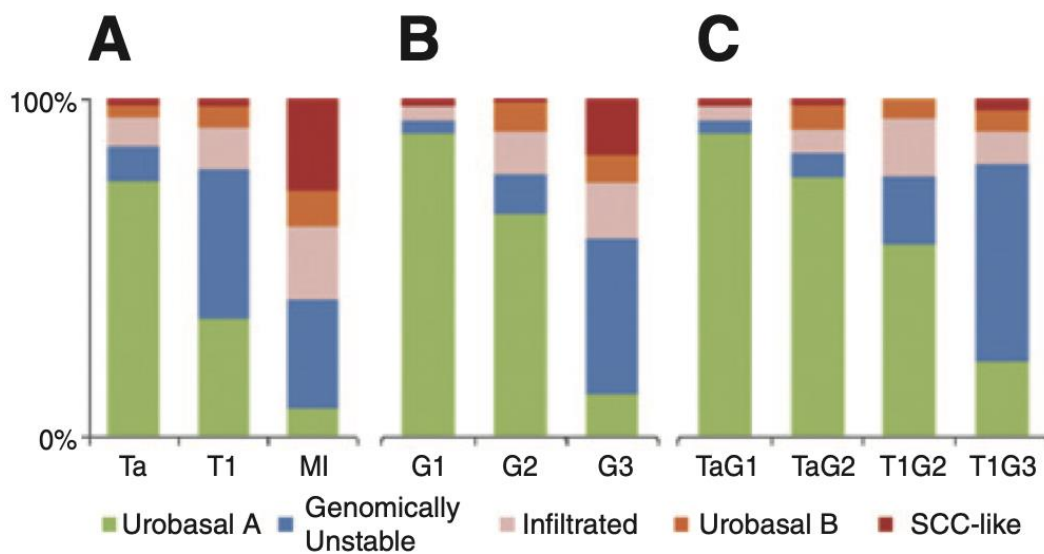


Рисунок 7 – Молекулярный подтип и патологическая стадия/степень: А – состав опухолей Ta, T1 и мышечно-инвазивных опухолей (MI) в зависимости от молекулярного подтипа; В – состав опухолей G1, G2 и G3 в отношении молекулярных подтипов; С – состав опухолей НМИРМП различной стадии /степени злокачественности по отношению к молекулярному подтипу.

Адаптировано из [132]

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 все больше ученых по всему миру [35].

В исследовании Hedegaard et al., посвященном изучению молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, ученые проводили РНК-секвенирование образцов опухолей от 460 пациентов из европейских стран и выделили 3 класса опухолей, большинство из которых имели люминальные характеристики [6]. 1 класс соответствовал уробазальному А классу из исследования Sjödaahl и коллег [132, 134]. Опухоли данного класса соответствовали люминальному классу, имели хороший прогноз, низкий риск рецидивирования и прогрессии, были вызваны мутацией FGFR3, проявляли гиперэкспрессию ERBB3, регуляторов раннего клеточного цикла (CCND1), развивались по RAS/RAF/MAPK пути патогенеза. Онкогенез опухолей 1 класса происходил по папиллярному пути. Данный класс опухолей редко переходил в мышечно-инвазивную стадию. 2 класс также имел люминальные признаки и соответствовал геномно-нестабильному классу из исследования Sjödaahl и коллег. Данный класс опухолей имел высокий риск рецидивирования и прогрессии, характеризовался мутацией TP 53 или RB1, ERCC2 мутациями, APOBEC мутациями, гиперэкспрессией поздних регуляторов клеточного цикла, факторов транскрипции, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT). Опухоли данного класса прогрессируют до мышечно-инвазивных стадий по непиллярному пути. 3 класс соответствовал базально-плоскоклеточному типу, имел высокие показатели рецидивирования и прогрессии. Характерным для данного класса является наличие FGFR3 мутации. Согласно авторам, данный класс недостаточно изучен и вероятным путем прогрессирования опухолей данного класса является их переход в опухоли 2 класса с дальнейшей трансформацией в мышечно-инвазивные опухоли.

Идея перехода опухолевых клеток из одних подтипов в другие также нашла свое подтверждение в исследовании Warrick и коллег, проведенного в 2022 году. Согласно ученым, одной из ведущих ролей в иммунной неоднородности и

пластичности линий в опухолевых клетках играет FOXA1 [135]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что проведение ИГХ-исследования с FOXA1 при планировании системного лечения необходимо проводить для решения возможности применения иммунотерапии и его целесообразности.

В 2018 году Tan TZ и соавторы провели крупный когортный метаанализ из 2411 образцов опухолей [136]. Ими было выделено 6 молекулярных подтипов рака мочевого пузыря: нейроподобный, HER2-подобный, папиллярный, люминальный, мезенхимальный и плоскоклеточный. Каждый из подтипов характеризовался определёнными мутациями, экспрессией определенных молекул на поверхности клеток, различным ответом на определенные терапевтические мероприятия и манипуляции и разным потенциалом в отношении рецидива и прогрессии. На Рисунке 8 отражена общая выживаемость в зависимости от молекулярного типа рака [35].

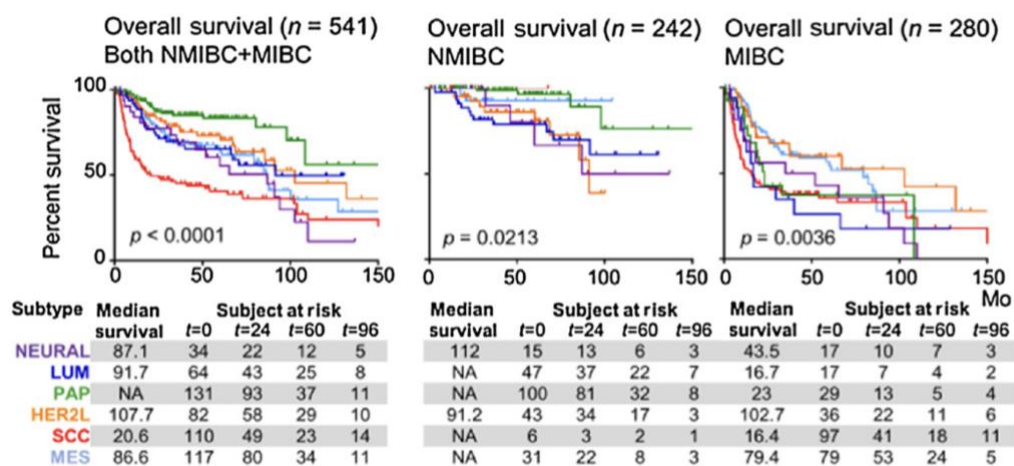


Рисунок 8 – Кривые Каплан-Мейера. Адаптировано из [136] Общая выживаемость в группе НМИРМП+МИРМП (слева), в группе НМИРМП (в центре) и в группе МИРМП (справа). Ниже представлена медиана выживаемости в тех же группах

Результатом своей работы авторы посчитали разделение РМП на 6 молекулярных подтипов с различными особенностями, однако данная классификация не стала всеобщей. Для разрешения данной проблемы была вызвана группа для создания консенсуса по молекулярной классификации МИРМП во главе

с А. Камоч. Авторы консенсуса определили 6 типов рака мочевого пузыря, среди которых: люминальный папиллярный, люминальный неспецифический, люминальный нестабильный, стромальный, базальный/плоскоклеточный и нейроэндокриноподобный (Рисунок 9) [5].

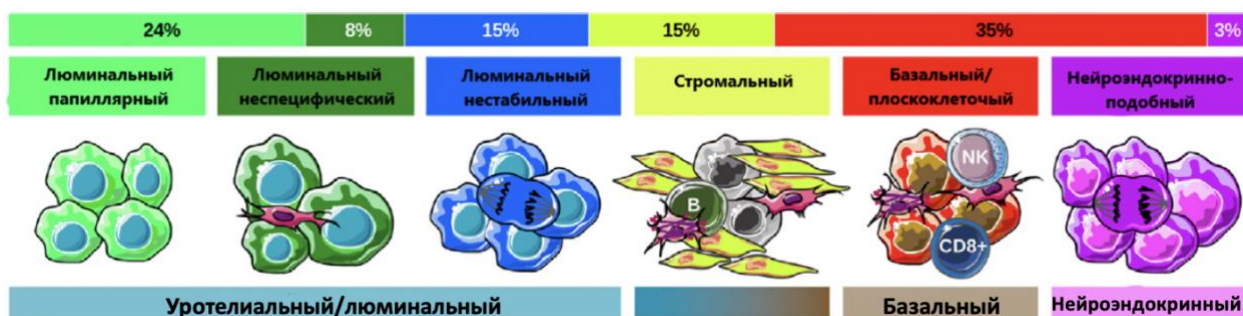


Рисунок 9 – Молекулярный подтипы МИРМП: 1 строка – распределение по подтипам; 2 строка – название подтипов; 3 строка – ткань происхождения опухоли. Адаптировано из [5]

Авторы также указывают на различные молекулярные маркеры при разных типах, генетическую гетерогенность и разный прогноз при различных типах рака мочевого пузыря (Рисунок 10), среди которых самый неблагоприятный при нейроэндокриноподобном типе [35].

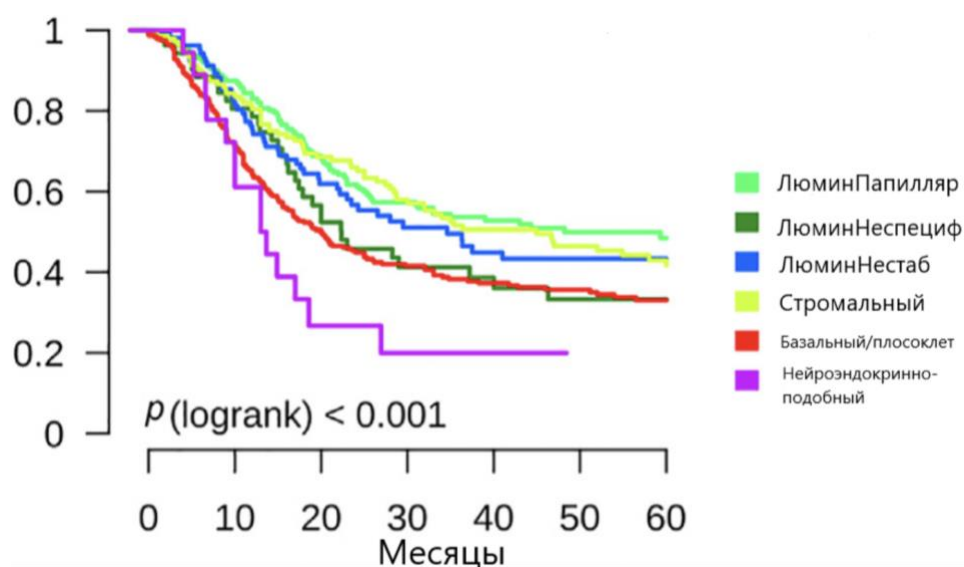


Рисунок 10 – Кривые Каплан-Мейера [5, 14]. Общая выживаемость при разных молекулярных подтипах

Люминальные опухоли встречались в 47% случаев и подразделялись на 3 типа: папиллярный (24%), неспецифический (8%) и нестабильный (15%). Считается, что развитие таких типов опухолей происходит по папиллярному пути [137]. Для этих типов опухолей характерна экспрессия PPARG, GATA3, FOXA1, ESR2 и маркеров UPK1A, UPK2, KRT20 и уроплакинов [5, 138].

Люминальные папиллярные опухоли являлись самым часто встречающимся типом люминальных опухолей и выделялись наиболее благоприятным прогнозом. Наиболее характерной мутацией является мутация гена FGFR3. Данные опухоли соответствовали уробазальному типу опухолей из классификации Sjödaahl и коллег и являлись резистентными к системной химиотерапии в большинстве случаев, однако механизм резистентности не до конца изучен [132, 139].

Люминальные неспецифические опухоли характеризовались мутациями ELF3 и PPARG. Данные опухоли соответствовали инфильтративному типу из классификации Sjödaahl и коллег и характеризовались низкой общей выживаемостью.

Люминальные нестабильные опухоли обладали худшим прогнозом среди люминальных опухолей. Характерными мутациями являлись ERCC2, TP53, гиперэкспрессия HER2, индуцированные белками APOBEC. Данные опухоли соответствовали геномно-нестабильному типу из классификации Sjödaahl и коллег.

Стромальные опухоли характеризовались инфильтрацией опухолевой такни стромальными и иммунными компонентами. Определенных характеристик для этого класса опухолей не было выявлено и данные опухоли требуют дальнейшего изучения.

Базально-плоскоклеточные опухоли характеризовались одноименной дифференцировкой опухолевых клеток. При таких опухолях была выявлена гиперэкспрессия KRT 5/6, KRT 14, CD 44, повышение активности HIF1A, STAT-активация и мутации RB1, TP53, EGFR-мутации [140].

Нейроэндокриноподобные опухоли являлись самыми редкими опухолями с худшим по сравнению с другими типами прогнозом. При этих типах опухолей выявлялись мутации TP53 и RB1. При сочетании этих мутаций прогноз был хуже,

чем при наличии одной из них [89, 141]. Нейроэндокриноподобные опухоли изучены недостаточно вследствие их нечастой встречаемости. В настоящее время существует мнение, что эти опухоли развиваются из уротелиальных клеток, однако процессы, которые приводят к этому недостаточно изучены [142].

Как отметили сами авторы, единая классификация, созданная ими в консенсусе, обеспечит в дальнейшем улучшение результатов лечения и возможность персонализированного подхода при лечении каждого пациента [35].

1.5.2. Потенциальные терапевтические возможности в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака мочевого пузыря

Молекулярная классификация рака мочевого пузыря имеет также прикладную пользу при лечении РМП. Так, согласно R. Seiler с коллегами, люминальные опухоли имеют хорошую общую выживаемость как с неoadьювантной химиотерапией, так и без нее, тогда как применение неoadьювантной химиотерапии при базальном типе рака значительно увеличивало показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению только с хирургическим лечением [35, 143].

W. Choi с соавторами 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) обладали устойчивостью к неoadьювантной химиотерапии. Вдобавок к вышесказанному, клетки опухоли, в которых изначально не наблюдалась такая мутация и которые после химиотерапии проявляли резистентность, приобретали p53-подобный фенотип. Эти данные могут стать основой для разработки в будущем таргетной терапии, как считают авторы [138]. Такие данные были получены и в исследовании D.J. McConkey и др., в котором пациенты с МИРМП получали неoadьювантную дозозависимую химиотерапию в режиме четырех циклов метотрексат+винбластин+доксорубин+цисплатин и бевцизумаб [144]. Регрессия до T0 и T1

наблюдались в 38% и 53% соответственно. Отмечено, что лучший ответ наблюдался в подгруппе базального типа, по сравнению с люминальным и p53-подобным (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 [35].

Аналогичные данные были получены и другой группой ученых во главе с A. Neschi относительно ответа на неoadъювантную терапию пембролизумабом с или без радикальной цистэктомии. 2-летняя выживаемость без прогрессии в группе базального подтипа была 100%, тогда как в группе нейроэндокриноподобного рака всего лишь 33% [35, 145].

В исследовании G. Basile и коллег, где также изучалось влияние неoadъювантной и адъювантной химиотерапии пембролизумабом у пациентов с МИРМП, предикторами хорошего ответа на терапию являлся базально-плоскоклеточный подтип РМП и экспрессия на поверхности опухолевых клеток PD-L1 [35, 146].

C. Bontoux и соавторы оценили ИГХ-исследование с панелью из 8 антител как инструмент для классификации опухолей [147]. Авторы пришли к выводу, что антитела к CK5/6, CK14, GATA3 и FOXA1 имеют значительную ценность для классификации опухолей и ИГХ-исследование с ними является первым шагом к переходу к персонифицированной медицине.

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

Однозначно можно утверждать, что молекулярно-генетическая гетерогенность рака мочевого пузыря непосредственно влияет на течение заболевания. Признанная на консенсусе молекулярно-генетическая классификация рака мочевого пузыря – это шаг в будущее, где каждый пациент с данным заболеванием будет получать именно то лечение, которое эффективно именно у него и будет возможно предсказать рецидивирование и/или прогрессию заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для широкого внедрения в

клиническую практику молекулярно-генетической классификации рака мочевого пузыря [35].

1.6. Заключение

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря как показано в данном обзоре литературы является важной проблемой для здравоохранения. Хотя именно неинвазивные формы рака не приводят, обычно, к смерти пациентов, довольно частое рецидивирование и прогрессия заболевания требуют регулярного наблюдения, что является весьма ресурсоемким для системы здравоохранения и, учитывая регулярные инвазивные процедуры (цистоскопии, ФДТ, внутривезикулярная химиотерапия или БЦЖ-терапия), небезопасным в плане развития осложнений. Несмотря на все вышеизложенные меры и значительное улучшение вследствие их результатов лечения, нельзя утверждать, что проблема исчерпывающе решена и не требует доработки. Кроме того, развитие инвазивных форм рака мочевого пузыря несет в себе ряд рисков для пациентов. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря обладает худшим прогнозом по общей и канцер-специфической выживаемости, а оперативное вмешательство по поводу данного заболевания является тяжелым и инвалидизирующим вмешательством. Вследствие вышеизложенного очевидно, что целесообразнее для врачебного сообщества и безопаснее для пациента является подход недопущения развития инвазивных форм рака мочевого пузыря путем улучшения методов диагностики и лечения неммышечно-инвазивных стадий.

Работа в направлении улучшения онкологических результатов лечения неммышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ведется непрерывно и давно. Внедрив удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком и внутривезикулярную химио-/БЦЖ-терапию в рутинную практику, мы увидели положительные сдвиги, однако возлагаемые надежды оправдались частично и результаты лечения, несмотря на улучшение, остаются неудовлетворительными.

Изучение биологических процессов, лежащих в основе онкогенеза, его путей, мутаций и других изменений в структуре генетического материала опухолевых

клеток, маркеров, репрезентируемых на поверхности опухолевых клеток, микроокружения опухолей, возможностей естественного иммунитета и выявление мишеней для таргетной терапии представляют собой более изящную и перспективную стратегию по борьбе с раком мочевого пузыря.

Безусловно очевидно, что тенденции ведут нас к персонифицированной медицине и применению подходящего лечения у конкретного пациента, у которого она будет самой эффективной и безопасной и будет позволять с большой точностью спрогнозировать поведение опухолей и прогноз для пациентов.

Данные методы стали возможными за счет накопления знаний и развития технологий. Так, например, в некоторых областях медицины персонифицированный подход с применением молекулярно-генетических маркеров (рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак) продемонстрировали свои преимущества. Для достижения таких результатов необходимо дальнейшее изучение роли молекулярно-генетических факторов в прогнозировании результатов лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и возможностей их применения для выбора терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Для диссертационной работы изучены истории болезней 2140 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. В диссертационной работе, согласно критериям отбора, представлены материалы обследования и опыт оперативного лечения 331 пациента с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в период с 2011 по 2021 год в урологическом отделении Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ города Москвы и отделения онкоурологии и отделения СКП ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» – клинических базах кафедры урологии и андрологии имени академика Н.А. Лопаткина Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, С.В. Котов).

Медиана послеоперационного наблюдения пациентов составила 36 месяцев.

Проведенное исследование является двухцентровым, статистическим, ретроспективно-проспективным, нерандомизированным. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (согласно выписке из протокола заседания ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 223 от «21» ноября 2022 г.).

Таблица 2 – Характеристика пациентов в зависимости от клинического центра

		Всего n = 331
сТУР, n (%)		297 (89,73)
еТУР, n (%)	Всего	34 (10,27)
	Биполярная	18 (5,44)
	Лазерная	16 (4,83)
ВПХТ в раннем послеоперационном периоде, n (%)	Всего	214 (64,65)
	Доксорубицин	170 (51,36)
	Митомицин С	44 (13,29)
ФДТ, n (%)		37 (11,18)

Продолжение Таблицы 2

СНОМП, n (%)	80 (24,17)
ИГХ-исследование, n (%)	162 (48,94)

Диссертационная работа состоит из двух частей.

Первая часть – ретроспективный анализ историй болезней пациентов с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с оценкой эффективности и безопасности лечения с применением внутривезикулярной химиотерапии, без его применения, с применением фотодинамической терапии, частоты рецидивов и прогрессий после проведенного оперативного вмешательства.

Вторая часть – ретроспективно-проспективный анализ лечения пациентов с применением различных методик оперативного лечения, сравнение результатов лечения пациентов, проведение ИГХ-исследований для определения молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, оценка факторов риска рецидивов и прогрессий, сравнение частоты рецидивов и прогрессий заболевания у пациентов в зависимости от молекулярно-генетических подтипов [148, 149].

2.2. Критерии включения, невключения и исключения

Критерии включения в исследование:

- наличие первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (сТa, сТ1);
- согласие пациентов на проведение оперативного лечения в объеме стандартной трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью или трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря единым блоком;
- подписанное добровольное информированное согласие на исследование [148].

Критерии невключения в исследование:

- наличие МИРМП, местно-распространенный или метастатический РМП;

- наличие уротелиального рака верхних мочевыводящих путей;
- наличие сопутствующей карциномы in situ (Tis) по данным патогистологического исследования;
- наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании [148].

Критерии исключения из исследования:

- наличие доброкачественной опухоли мочевого пузыря или сопутствующей карциномы in situ (Tis) по данным патогистологического исследования;
- добровольный отказ пациента от продолжения участия в диссертационном исследовании;
- невозможность связаться с пациентом для проведения опроса, физикального и инструментального обследования [148].

2.3. Проведенное лечение

Всем пациентам при первичном лечении выполнялась трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУР МП) с дальнейшим гистологическим изучением послеоперационного материала. Части пациентов после ТУР МП выполнялась фотодинамическая терапия (ФДТ). Другая часть пациентов сразу после ТУР МП в течение первых суток после оперативного вмешательства подвергалась внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ), в то время как лечение некоторых пациентов ограничивалось только проведением оперативного вмешательства с налаживанием в течение первых суток после оперативного вмешательства системы непрерывного орошения мочевого пузыря (СНОМП).

Необходимо отметить, что оперативное вмешательство также отличалось по технике выполнения: части пациентов выполнялась стандартная ТУР МП (сТУР), а другой части - ТУР МП единым блоком (еТУР)). Точное количество пациентов, получивших конкретное лечение подробно описано ниже. В данной части

остановимся на подробной характеристике различных терапевтических подходов, примененных к пациентам.

Рассмотрим методику сТУР с ВПХТ. Пациент укладывался в литотомическое положение, производилась обработка наружных гениталий, операционного поля. Резектоскоп проводился по уретре в мочевой пузырь, при этом производился осмотр уретры и шейки мочевого пузыря на предмет признаков опухолевого роста. Производилась оценка емкости мочевого пузыря, цистоскопия: треугольник Льюто, устья мочеточников, боковые, передняя и задняя стенки мочевого пузыря, дно мочевого пузыря [9]. После обнаружения опухоли петля резектоскопа располагалась за опухолью и производилась послойная электрорезекция образования и подлежащей стенки с вовлечением мышечного слоя путем втяжения петли в кожу. В дальнейшем производилось извлечение фрагментов опухоли для последующего гистологического исследования, гемостаз путем коагуляции кровоточащих сосудов и повторная цистоскопия. В мочевой пузырь устанавливался двухходовой уретральный катетер Фолея, производилось промывание мочевого пузыря с оценкой функции катетера, промывных вод на предмет наличия крови. При отсутствии интраоперационной перфорации мочевого пузыря и активной гематурии по уретральному катетеру пациенту вводился в полость мочевого пузыря химиопрепарат с экспозицией 60 минут. В качестве химиопрепарата использовался доксорубин (50мг) или митомицин (40мг). Перед введением в полость мочевого пузыря химиопрепарат разводился 40 мл изотонического раствора хлорида натрия в случае с митомицином и 50 мл изотонического раствора хлорида натрия в случае с доксорубицином. В послеоперационном периоде в течение 6 недель пациентам аналогичным образом проводилась внутривезикулярная химиотерапия 1 раз в неделю с экспозицией 60 минут или внутривезикулярная БЦЖ-терапия при наличии показаний.

При выполнении сТУР с дальнейшим налаживанием СНОМП оперативное вмешательство производилось аналогичным образом, однако внутривезикулярная химиотерапия не производилась. Вместо этого пациентам устанавливался трехходовой уретральный катетер, по которому производилось постоянное

орошение мочевого пузыря изотоническим раствором хлорида натрия в течение 24 часов после оперативного вмешательства.

Методика выполнения сТУР с фотодинамической терапией не отличался от сТУР с ВПХТ в плане техники выполнения оперативного вмешательства, однако предварительно, перед оперативным вмешательством производилась катетеризация мочевого пузыря двухходовым уретральным катетером Фолея, в полость мочевого пузыря вводился препарат Аласенс (1,5 мг), предварительно разведенного в изотоническом растворе натрия хлорида согласно инструкции. Экспозиция препарата для фотосенсибилизации составляла 2 часа. В полость мочевого пузыря устанавливалась система доставки лазерного излучения TF-C20 и производилась фотодинамическая терапия длиной волны 630 нм. Мощность лазерного излучения на конце оптического волокна 1000 мВт, время воздействия 10 минут. Методика проведения сТУР аналогична вышеописанному. Фотодинамическая терапия производилась перед и сразу после оперативного вмешательства. После произведения фотодинамической терапии производилась оценка реакции на введение фармпрепарата, наличие болевого синдрома и дизурии. После операции мочевого пузыря дренировался двухходовым уретральным катетером Фолея.

Как еТУР с налаживанием СНОМП, так и еТУР с фотодинамической терапией производился по методике, описанной выше. Отличия проявляются только в технике оперативного вмешательства. Особенностью еТУР являлось удаление опухолей вместе со стенкой мочевого пузыря единым блоком. Для этого вместо послойной резекции опухоли и подлежащей стенки мочевого пузыря производились циркулярные разрезы стенки мочевого пузыря вокруг опухоли отступя 5 мм от основания силой лазерной энергии или биполярного электротока с последующим иссечением опухоли и стенки мочевого пузыря без нарушения целостности удаляемого препарата. Все остальные этапы лечения при еТУР с ВПХТ, с фотодинамической терапией и с наложением системы постоянного орошения мочевого пузыря не отличались от аналогичных, применяемых с сТУР и описанных выше.

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 [149]. При невозможности выполнения цистоскопий пациентам выполнялось магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевыводящей системы.

2.4. Характеристика групп пациентов

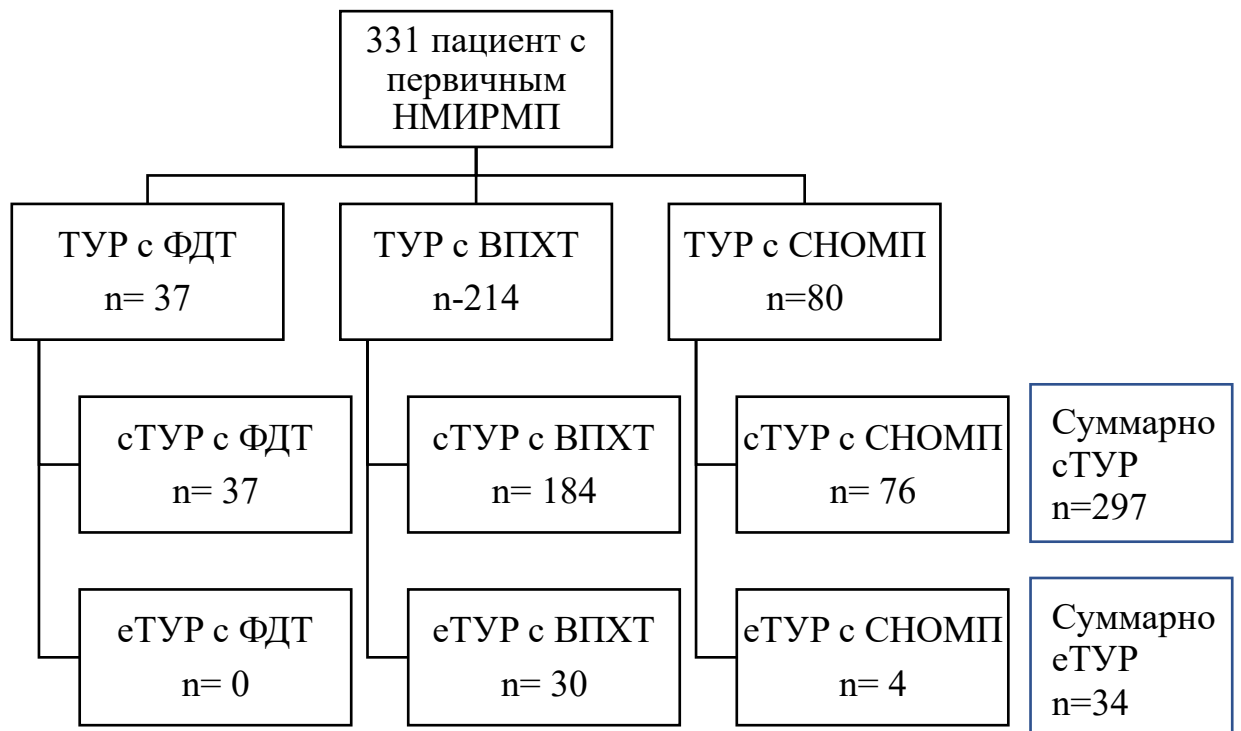


Рисунок 11 – Дизайн исследования

331 пациент (93 женщины и 238 мужчин) в возрасте от 28 до 92 лет, получавших лечение по поводу первичного НМИРМП, как указано на Рисунке 11, группировались по различным критериям для выявления всех возможных факторов, влияющих на прогноз заболевания. В дальнейшем также проводилось ИГХ-исследование для определения молекулярно-генетических характеристик опухолей. С учетом всех других факторов, влияющих на прогноз заболевания, проводился анализ течения заболевания для выявления значимости молекулярно-генетических факторов.

В группу пациентов, получивших после оперативного вмешательства ФДТ вошли 37 пациентов (14 женщин и 23 мужчины). Всем пациентам был выполнен сТУР. Возраст пациентов составил от 28 до 80 лет, медиана возраста составила 66 лет. Все оперативные вмешательства были выполнены с применением биполярного электротока.

В группу пациентов, получивших после оперативного вмешательства ВПХТ вошли 214 пациентов (60 женщин и 154 мужчины). Возраст пациентов составил от 28 до 92 лет, медиана возраста составила 67 лет. 184 пациентам выполнен сТУР с применением биполярного электротока, 30 пациентам выполнен еТУР (16 пациентам – силой биполярного электротока, 14 пациентам – с применением лазерной энергии). 170 пациентов после хирургического лечения получили в рамках ВПХТ препарат доксорубицина, 44 пациента получили препарат митомицина-С.

В группу пациентов, с налаживанием СНОМП после оперативного вмешательства вошли 80 пациентов (19 женщин и 61 мужчина). Возраст пациентов составил от 30 до 87 лет, медиана возраста 67 лет. 76 пациентам выполнен сТУР с применением биполярного электротока, 4 пациентам выполнен еТУР (2 пациентам силой биполярного электротока, 2 пациентам – силой лазерной энергии).

Для анализа всех поставленных задач исследования и влияния каждого фактора на прогноз заболевания пациенты группировались в различных вариантах при изучении и анализе влияния различных факторов.

2.5. Патоморфологический и иммуногистохимические методы

Весь послеоперационный материал фиксировался в 10% забуференном растворе формалина сразу после оперативного вмешательства (рН = 7,2; от 24 до 48 часов). Далее проводилась стандартная гистологическая проводка материала, заливка в парафин по стандартной методике, изготавливались гистологические срезы 4–6×10–6м ($\approx 5 \mu\text{m}$) с окраской по стандартной методике гематоксилином и эозином.

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 иммуностейнера BenchMark XT (Ventanatm – Roche, Швейцария) с использованием стандартных протоколов (температура инкубации 37 градусов, время инкубации 20 минут), панели детекции DAB Universal ultraView (Ventanatm – Roche, Швейцария) и первичных моноклональных антител, указанных в Таблице 3 [149].

Таблица 3 – Антитела, использованные при ИГХ

<i>Мишень антитела</i>	<i>Клон</i>	<i>Хост</i>	<i>Разведение</i>	<i>Производитель</i>
Сytokeratin 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 3 [149].

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 [149].

2.6. Методы статистической обработки результатов исследования

Необходимое число исследуемых для проведения анализа влияния различных факторов на рецидивирование и прогрессию немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на этапе планирования было определено с помощью z-теста для модели логистического регрессионного анализа (программное обеспечение G*Power 3.1.9.6) при заданной мощности исследования 90% и уровне значимости 0,05 [67]. Минимальный объем пациентов для исследования составил 140 человек.

Для снижения вероятности ошибки второго рода нами было принято решение об увеличении размера выборки.

Обработка и анализ массива статистически данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц “Microsoft Office Excel 2016” (Microsoft Corporation, США), пакета прикладных программ “IBM SPSS Statistics 26” (IBM, США) и программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Информация, полученная в процессе исследования, вносилась в электронную базу данных посредством программы “Microsoft Office Excel”, разработанную автором, далее применяли методы вариационной статистики [148].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей [148].

При нормальном распределении количественных показателей для двух независимых выборок использовался t -критерий Стьюдента. Сравнение количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни при анализе двух групп и критерия Краскела-Уоллиса при сравнении трех и более групп [148].

Сравнение двух независимых групп по качественным признакам производили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) и его модификаций (поправка Йетса при значениях меньше 10, двусторонний точный критерий Фишера при значениях меньше 5). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с

вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t [148].

Для изучения длительности безрецидивной выживаемости, выживаемости без прогрессии больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после ТУР мочевого пузыря был применен анализ по Каплан-Мейеру [149].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

3.1. Результаты проведенного лечения

В исследование включен 331 пациент, получивших лечение по поводу первичного НМИРМП в период с 2011 по 2021 годы в виде ТУР МП с последующим наблюдением. 197 пациентов проходили лечение в урологическом отделении Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ города Москвы, 134 пациента - в отделении онкоурологии и отделении СКП ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». С целью оценки факторов, влияющих на прогноз заболевания, пациенты будут группированы в различных комбинациях и проведен однофакторный и многофакторный анализы всех аспектов лечения для выявления их значения и значения молекулярно-генетических факторов в рецидивировании и прогрессии заболевания [149].

В Таблицах 4 и 5 указаны характеристики и результаты лечения пациентов.

Таблица 4 – Описательная статистика количественных переменных [149]

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
Возраст, лет	67,00	59,00 – 72,00	28,00	92,00
Время операции, мин	30,00	20,00 – 45,00	6,00	150,00
Количество опухолей, n	1,00	1,00 – 2,00	1,00	11,00
Размеры опухолей, мм	20,00	15,00 – 30,00	2,00	100,00

Таблица 5 – Описательная статистика категориальных 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

Продолжение Таблицы 5

Осложнения по Клавьену	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
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

3.2. Влияние различных факторов на прогноз заболевания

С целью удобства оценки влияния различных факторов на развитие рецидивов и прогрессирование заболевания разделим пациентов на группы [149]:

- с развитием рецидива и без развития рецидива
- с прогрессированием заболевания и без прогрессирования заболевания.

Рассмотрим влияние на рецидив различных факторов [149]:

- 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, тогда как у 169 (51,1%) пациентов рецидив не выявлен.

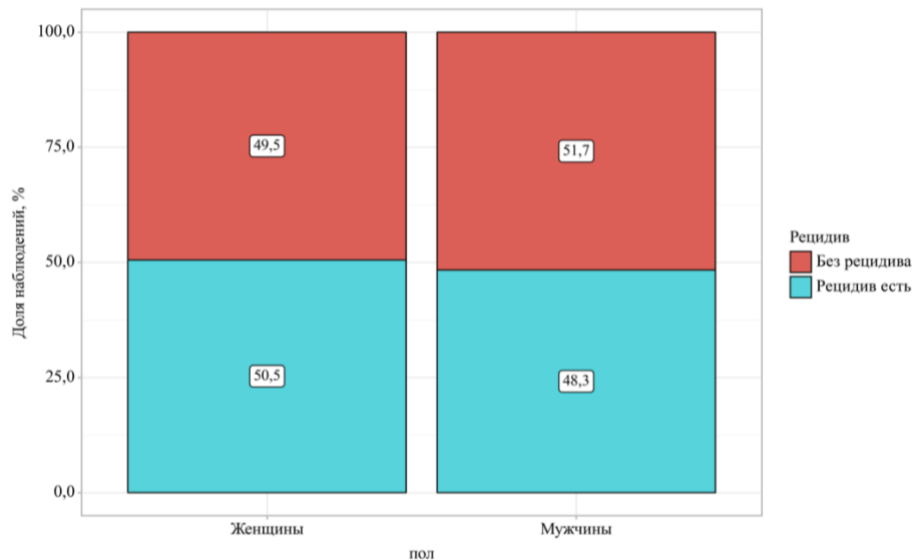


Рисунок 12 – Распределение по рецидиву в зависимости от пола

При анализе распределения по рецидиву в зависимости от пола нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,717$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [150]. Среди 93 женщин у 47 (50,5%) выявлен рецидив, а у 46 (49,5%) – нет, среди 238 мужчин у 123 (51,7%) не выявлено рецидива, а у 115 (48,3%) - выявлен, как указано на Рисунке 12.

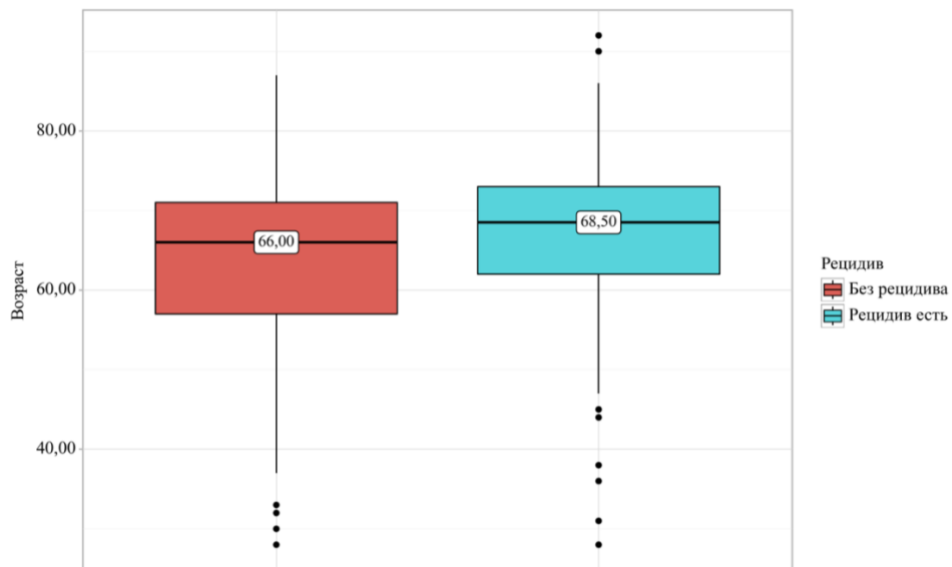


Рисунок 13 – Распределение по возрасту в зависимости от рецидива

При оценке распределения по возрасту в зависимости от рецидива нами были выявлены статистически значимые различия – в группе с рецидивом средний

возраст пациентов был выше ($p = 0,007$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Медиана возраста пациентов в группе без рецидива составлял 66 (57–71) лет, а среди пациентов с рецидивом – 68,5 (62–73) лет, что отражено на Рисунке 13 [149].

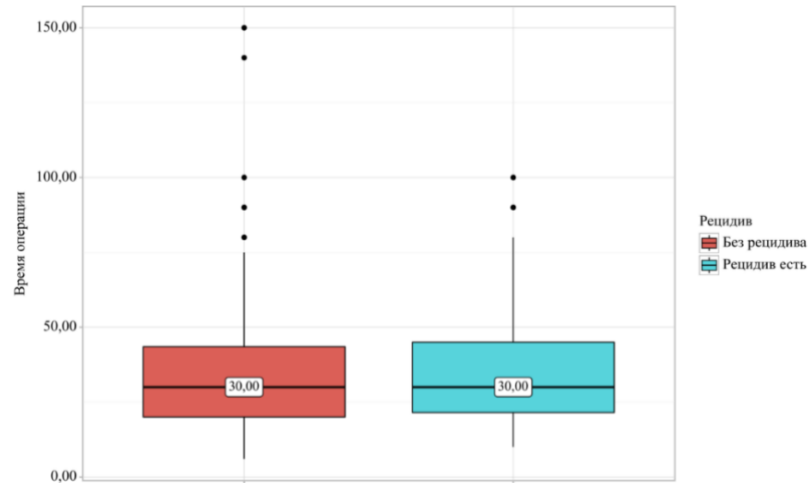


Рисунок 14 – Распределение по времени операции в зависимости от рецидива

При анализе рецидива в зависимости от времени операции не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,522$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) [150, 151]. Медиана времени операции среди пациентов без рецидива составляла 30 (20–43,5) минут, так же как среди пациентов с рецидивом – 30 (21,5–45) минут, как показано на Рисунке 14.

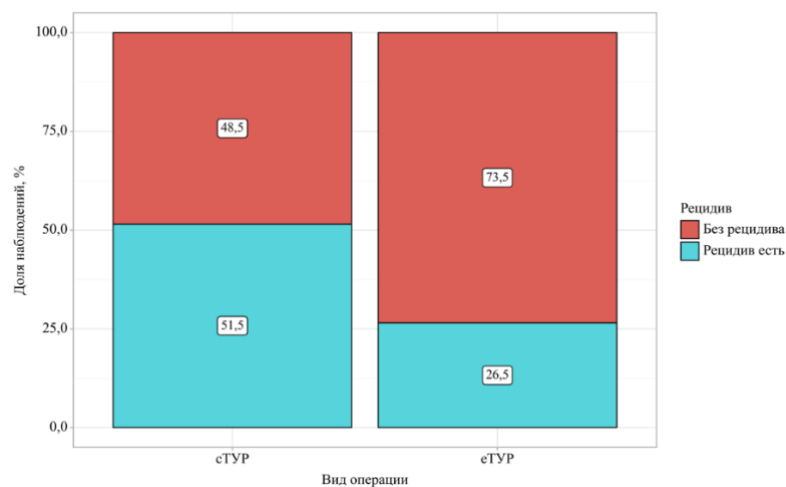


Рисунок 15 – Распределение по рецидиву в зависимости от вида оперативного вмешательства

При анализе рецидива в зависимости от вида операции нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,006$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [150]. Среди 34 пациентов, которым выполнено еТУР, у 25 (73,5%) пациентов рецидива не выявлено, а у 9 (26,5%) – выявлен, тогда как среди 297 пациентов, которым выполнено сТУР у 144 (48,5%) не выявлено рецидива а у 153 (51,5%) – выявлен, что продемонстрировано на Рисунке 15. Шансы пациентов после еТУР на рецидив были ниже в 2,951 раза. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,339; 95% ДИ: 0,153–0,750).

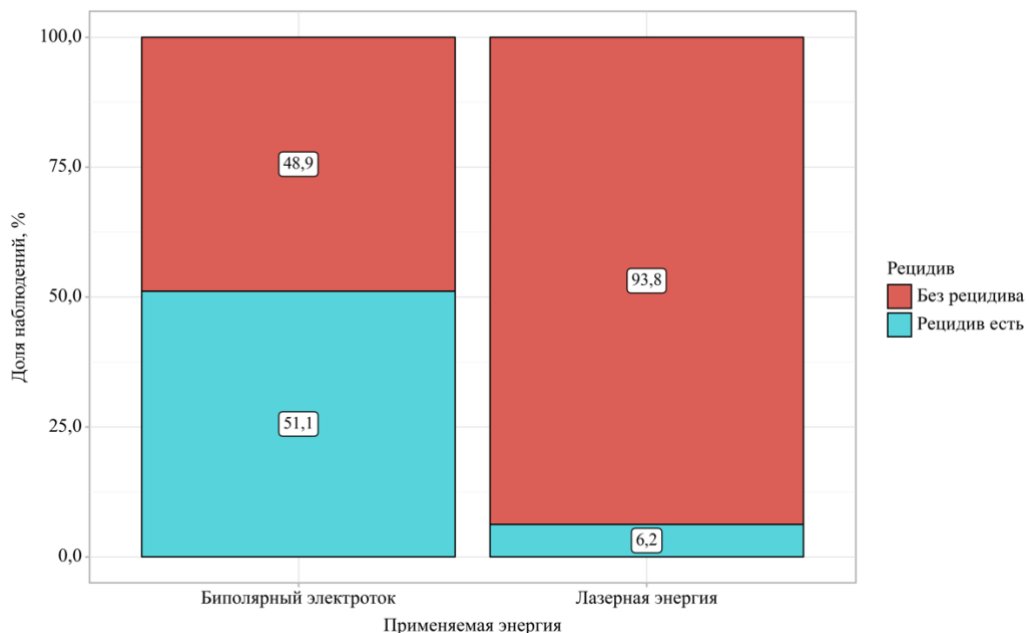


Рисунок 16 – Распределение по рецидиву в зависимости от примененной энергии

Исходя из полученных данных при сопоставлении рецидива в зависимости от примененной энергии, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Точный критерий Фишера) [150]. Среди 16 пациентов, оперированных с помощью лазерной энергии у 15 (93,8%) не выявлено рецидива, а у 1 (6,2%) – выявлен, тогда как среди 315 пациентов, оперированных с помощью биполярного электротока, у 154 (48,9%) не выявлено рецидива, а у 161 (51,1%) – выявлен, как показано на Рисунке 16. Шансы пациентов, оперированных с помощью лазерной энергии (гольмиевый и тулиеый лазеры), на рецидив были

ниже в 15,682 раз. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,064; 95% ДИ: 0,008–0,498).

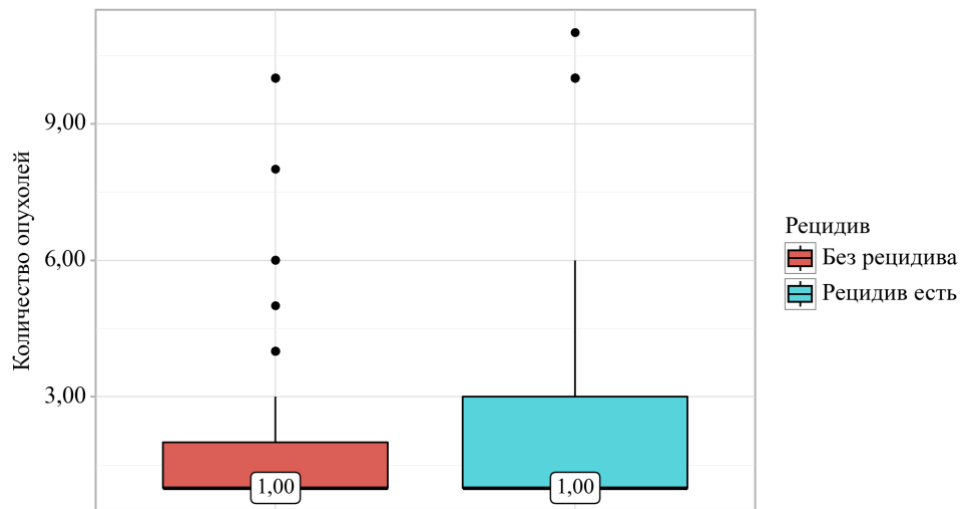


Рисунок 17 – Распределение по количеству опухолей в зависимости от рецидива

Согласно полученным данным при анализе рецидива в зависимости от количества опухолей, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни) [152]. Хотя медиана количества опухолей в группах с рецидивом и без была одинаковой, разброс по количеству был больше в группе с рецидивом заболевания ($Q_1 - Q_3$ в группе без рецидива был 1–2, в группе с рецидивом – 1–3).

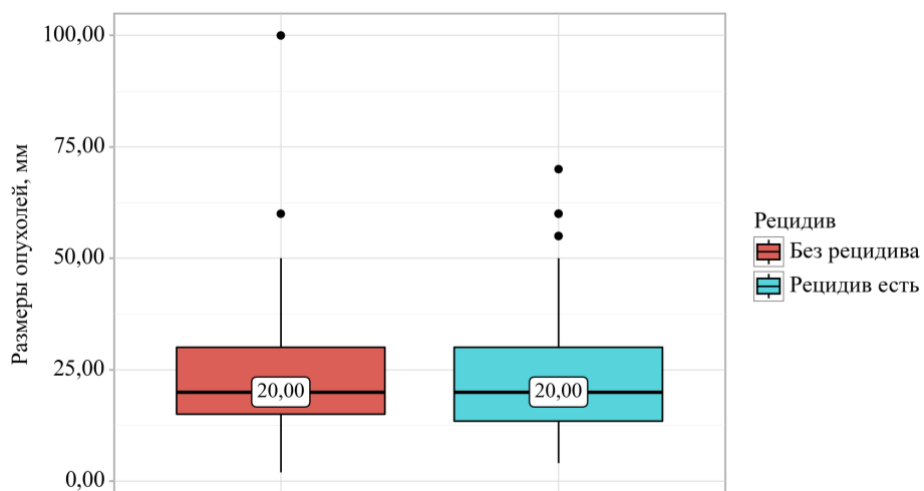
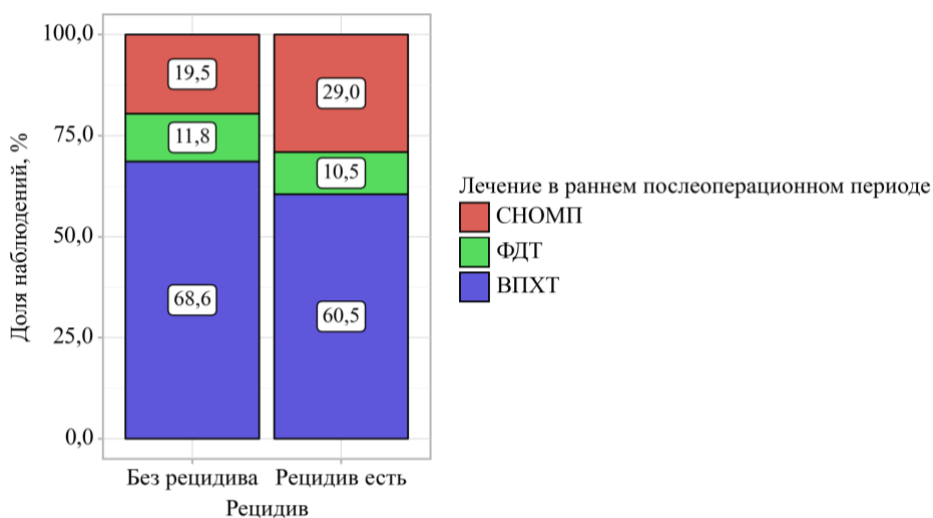
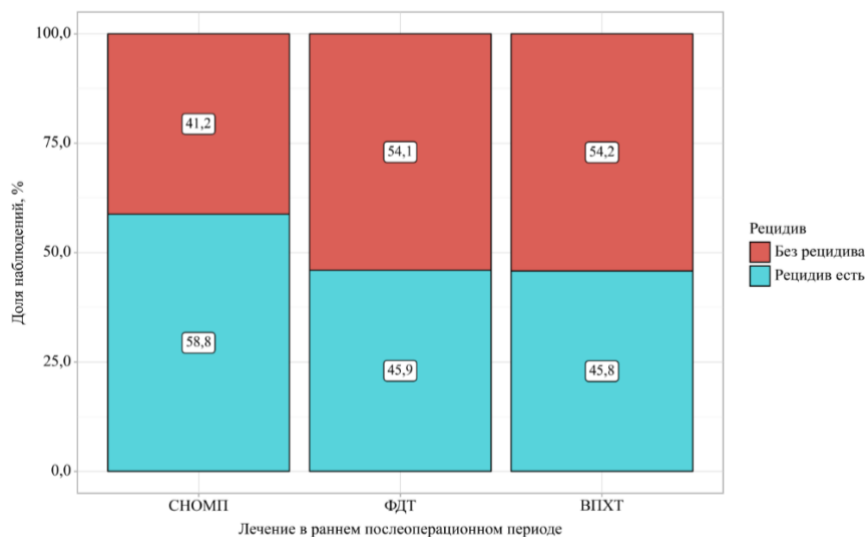


Рисунок 18 – Распределение по размерам опухолей в зависимости от рецидива

При сравнении рецидива в зависимости от размеров опухолей нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,561$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) [150]. Медиана размеров опухолей среди пациентов без рецидива составлял 20 (15–30) миллиметров, так же как среди пациентов с рецидивом – 20 (13,5–30) миллиметров, как показано на Рисунке 18.



А



Б

Рисунок 19 – Распределение по лечению в раннем послеоперационном периоде в зависимости от рецидива (А); Распределение по рецидиву в зависимости от лечения в раннем послеоперационном периоде (Б)

При анализе рецидива в зависимости от лечения в раннем послеоперационном периоде не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,131$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [150]. Среди 80

пациентов, которым налажена СНОМП, у 33 (41,2%) пациентов рецидива не выявлено, а у 47 (58,8%) – выявлен. Среди 37 пациентов, получивших ФДТ в раннем послеоперационном периоде у 20 (54,1%) пациентов рецидив не выявлен, а у 17 (45,9%) пациентов – выявлен. В то же время среди 214 пациентов с ВПХТ в раннем послеоперационном периоде у 116 (54,2%) рецидив не выявлен, а у 98 (45,8%) – выявлен, как указано на Рисунке 19Б. Также на Рисунке 19А указана доля пациентов с разным лечением в раннем послеоперационном периоде в зависимости от наличия рецидива.

Однако нами также проведен многофакторный анализ влияния факторов на рецидив заболевания, по результатам которых проведение ВПХТ в раннем послеоперационном периоде уменьшает вероятность рецидива в 1,494 раза (ОШ =0,669; 95%ДИ: 0,453–0,990) ($p=0,044$).

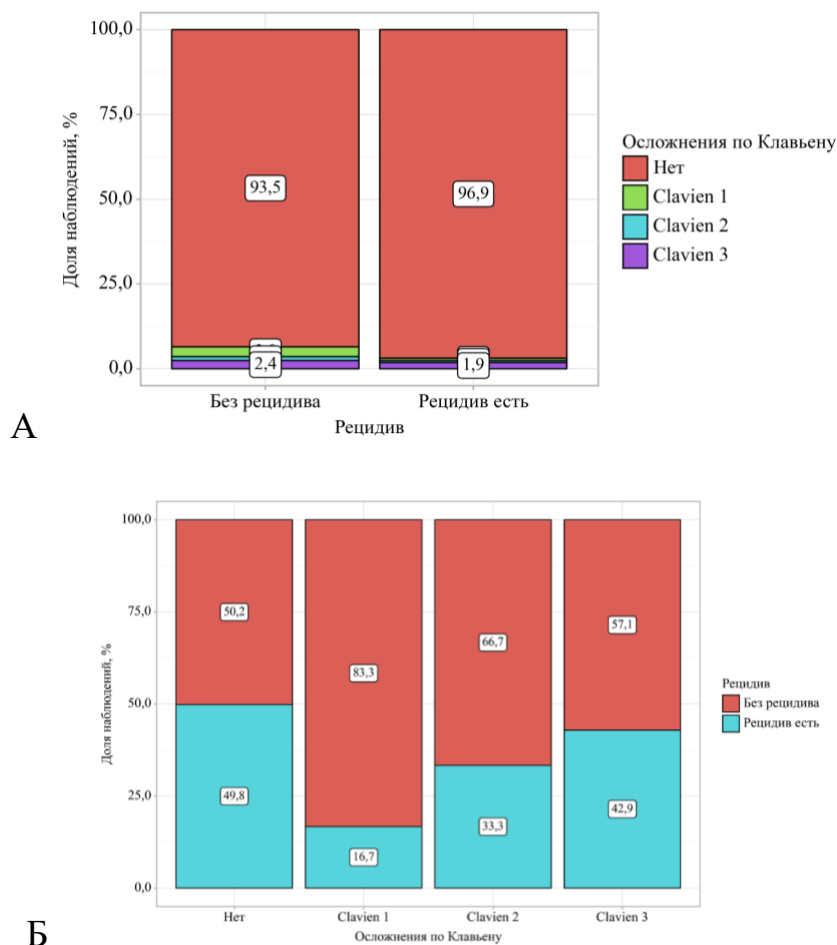


Рисунок 20 – Распределение по профилю осложнений в зависимости от рецидива (А); Распределение по рецидиву в зависимости от послеоперационных осложнений (Б)

При сопоставлении рецидива в зависимости от осложнений по Clavien, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,392$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [150]. Среди 315 пациентов без осложнений у 158 (50,2%) не выявлено рецидива, а у 157 (49,8%) – выявлен. Среди 6 пациентами по Clavien 1 класса у 5 (83,3%) не выявлено рецидива, у 1 (16,7%) – выявлен. Среди 3 пациентов с осложнениями 2 класса у 2 (66,7%) – не выявлено рецидива, а у 1 (33,3%) – выявлен. Среди 7 пациентов с осложнениями 3 класса у 4 (57,1%) не выявлено рецидива, а у 3 (42,9%) – выявлен, как указано на Рисунке 20Б. Также на Рисунке 20А указана доля пациентов с разными послеоперационными осложнениями в зависимости от наличия рецидива.

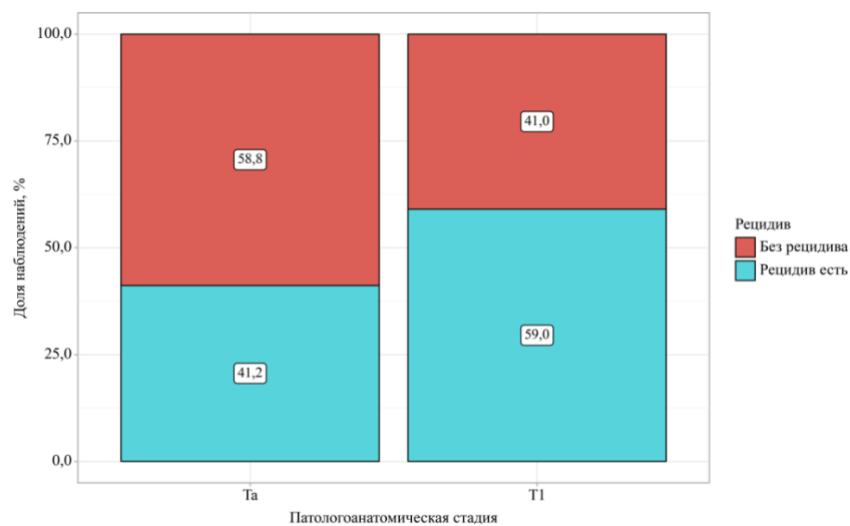


Рисунок 21 – Распределение по рецидиву в зависимости от T-стадии

В результате сравнения рецидива в зависимости от патологоанатомической стадии, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди 187 пациентов со стадией T0 у 110 (58,8%) рецидива не выявлено а у 77 (41,2%) выявлен рецидив, тогда как у 144 пациентов со стадией T1 у 59 (41%) не выявлено рецидива а у 85 (59%) – рецидив выявлен, что видно на Рисунке 21. Шансы у пациентов со стадией T1 на рецидив есть были выше в 2,058 раза. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,323–3,201) [149, 150].

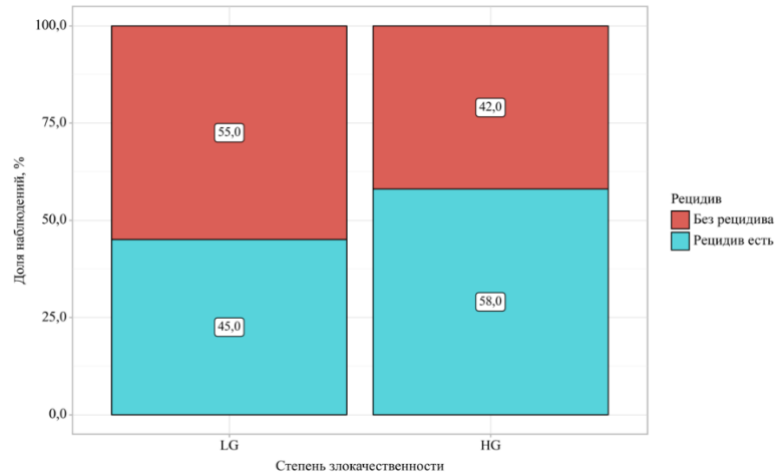


Рисунок 22 – Распределение по рецидиву в зависимости от степени злокачественности

При анализе рецидива в зависимости от степени злокачественности, были выявлены существенные различия ($p = 0,03$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [151]. Среди 231 пациентов с опухолями низкой степени злокачественности у 27 (55%) не выявлено рецидива а у 104 (45%) – выявлен, тогда как среди 100 пациентов с опухолями высокой степени злокачественности у 42 (42%) не выявлено рецидива а у 58 (58%) – выявлен рецидив, как на Рисунке 22. Шансы у пациентов с высокой степенью злокачественности опухолей на рецидив были выше в 1,686 раза. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,050–2,710).

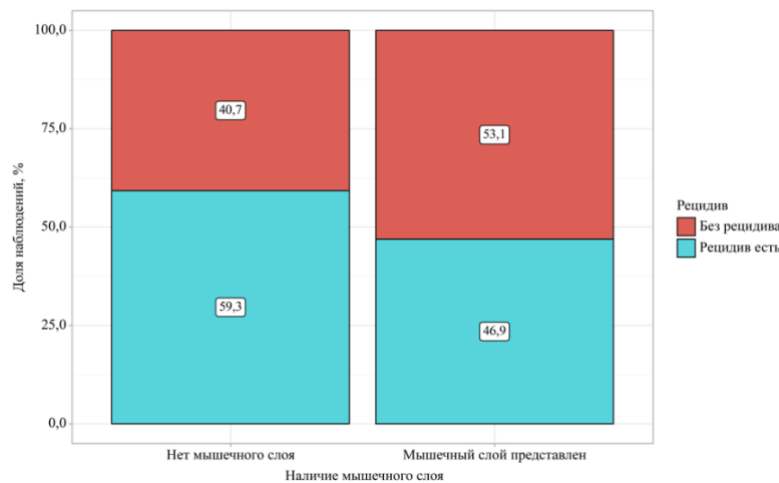


Рисунок 23 – Распределение по рецидиву в зависимости от наличия мышечного слоя в послеоперационном препарате

При анализе рецидива в зависимости от наличия мышечного слоя, были выявлены различия, которые не являлись статистически значимыми ($p = 0,097$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди 54 пациентов без мышечного слоя в послеоперационном препарате у 22 (40,7%) не выявлено рецидива а у 32 (59,3%) выявлен, тогда как среди 277 пациентов с представленным мышечным слоем в препарате у 147 (53,1%) не выявлено рецидива а у 130 (46,9%) - выявлен, что отражено на Рисунке 23. Шансы у пациентов, у которых в послеоперационном материале мышечный слой присутствовал, на рецидив были ниже в 1,645 раза, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,608; 95% ДИ: 0,336 – 1,099).

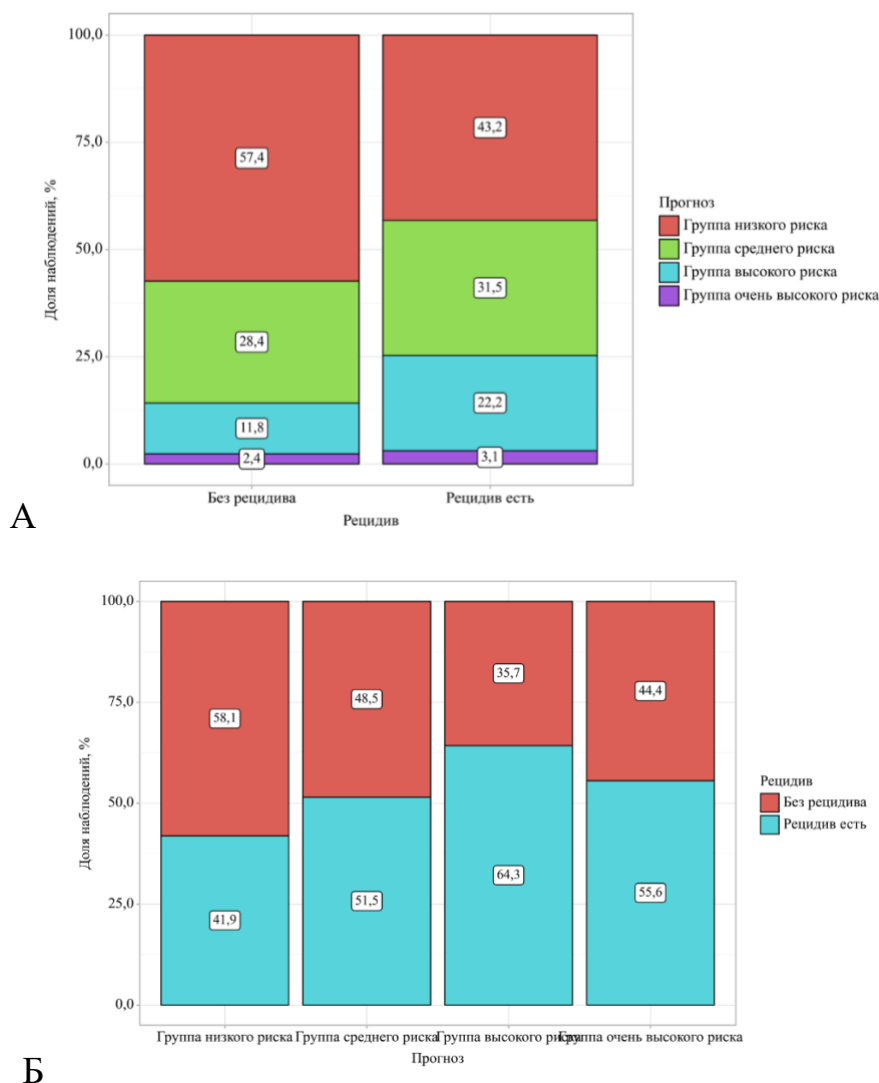


Рисунок 24 – Распределение по группам риска согласно прогностической модели EORTC 2006г. в зависимости от рецидива (А); 24 – распределение по рецидиву в зависимости от группы риска по прогностической модели EORTC 2006г. (Б)

При оценке рецидива в зависимости от прогноза, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,029$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) [150]. 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, как продемонстрировано на Рисунке 24Б. Также на Рисунке 24А указана доля пациентов с разным прогнозом по модели EORTC 2006г. в зависимости от наличия рецидива.

При анализе влияния различных факторов, влиявших на развитие прогрессии заболевания не выявлено статистически значимых отличий, как указано в Таблице 6.

Таблица 6 – Влияние различных факторов на прогрессирование заболевания

Фактор		Без прогрессии	С прогрессией	Р 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, Ме (Q1-Q3), лет		67 (59–72)	67 (62,5–71)	0,924	U–критерий Манна–Уитни
Время операции, Ме (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		

Продолжение Таблицы 6

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
Лечение в послеоперационном периоде, n (%)	СНОМП	72 (90)	8 (10)	0,148	Хи-квадрат Пирсона
	ФДТ	33 (89,2)	4 (10,8)		
	ВПХТ	204 (95,3)	10 (4,7)		
Осложнения по Clavien, n (%)	Без осложнений	293 (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	178 (95,2)	9 (4,8)	0,121	Точный критерий Фишера
	T1	131 (91)	13 (9)		
Степень злокачественности, n (%)	LG	218 (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	259 (93,5)	18 (6,5)		
Прогноз по модели EORTC 2006г., n (%)	Низкий риск	161 (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)		

Также для качественной оценки влияния различных факторов на развитие рецидива и прогрессии заболевания нами выполнен многофакторный анализ, результаты которого представлены на Рисунках 25 и 26.

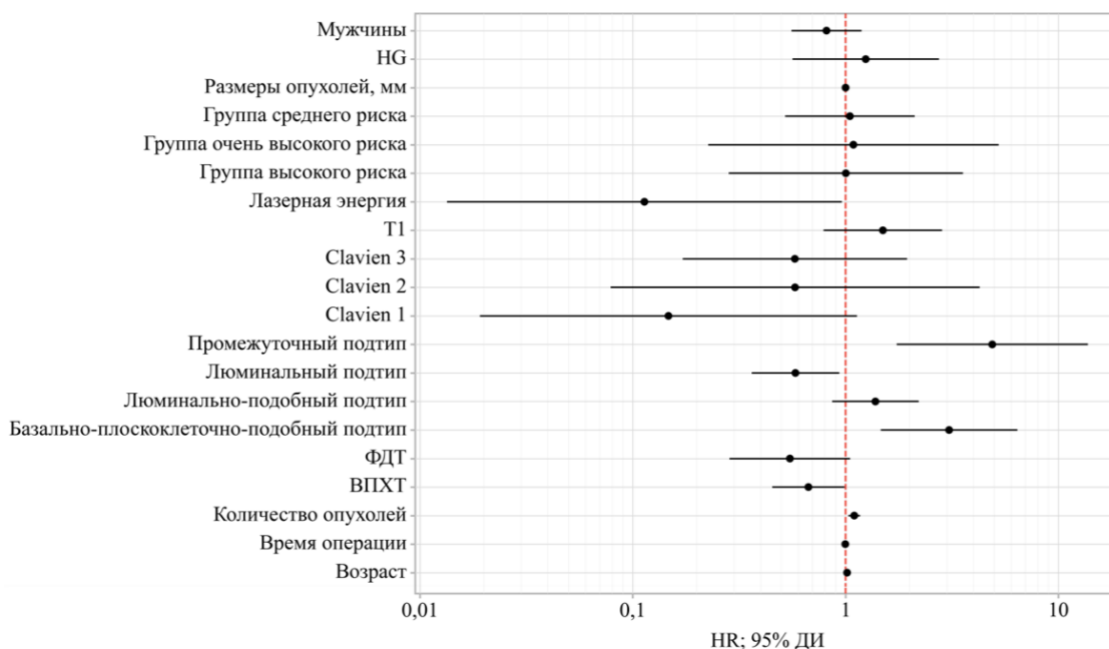


Рисунок 25 – Многофакторный анализ влияния на рецидив НМИРМП

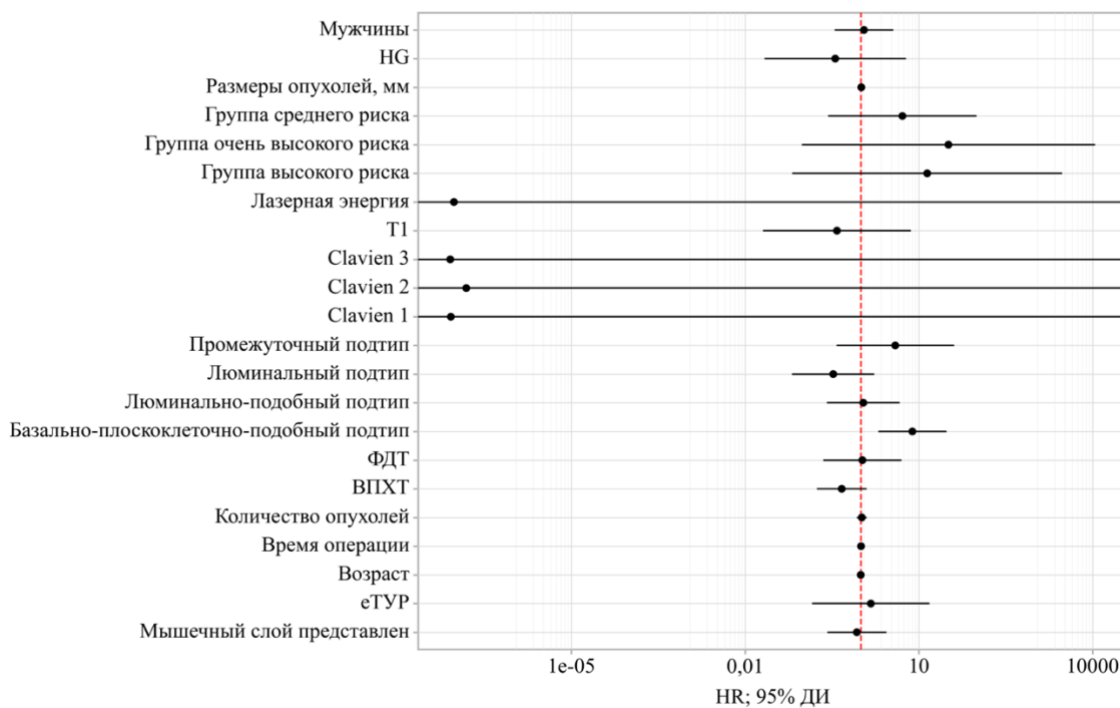


Рисунок 26 – Многофакторный анализ влияния на прогрессию НМИРМП

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования

Пример послеоперационного материала с окраской по стандартной методике гематоксилином и эозином перед проведением ИГХ -исследования представлен на Рисунке 27.

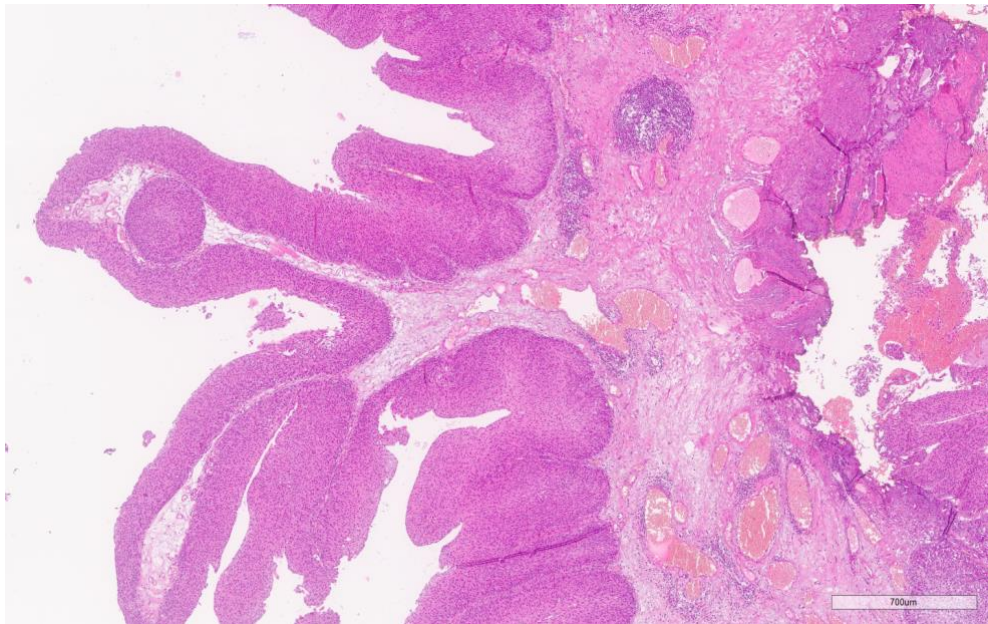


Рисунок 27 – Неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома low grade – пример гистологической картины. Окраска гематоскилин и эозин. Увеличение $\times 20$

Основные паттерны окрашивания приведены на Рисунке 28, вариативность окрашивания промежуточных и люминально-подобных опухолей на CK5/6 и GATA3 продемонстрирована на Рисунках 29 и 30 соответственно.

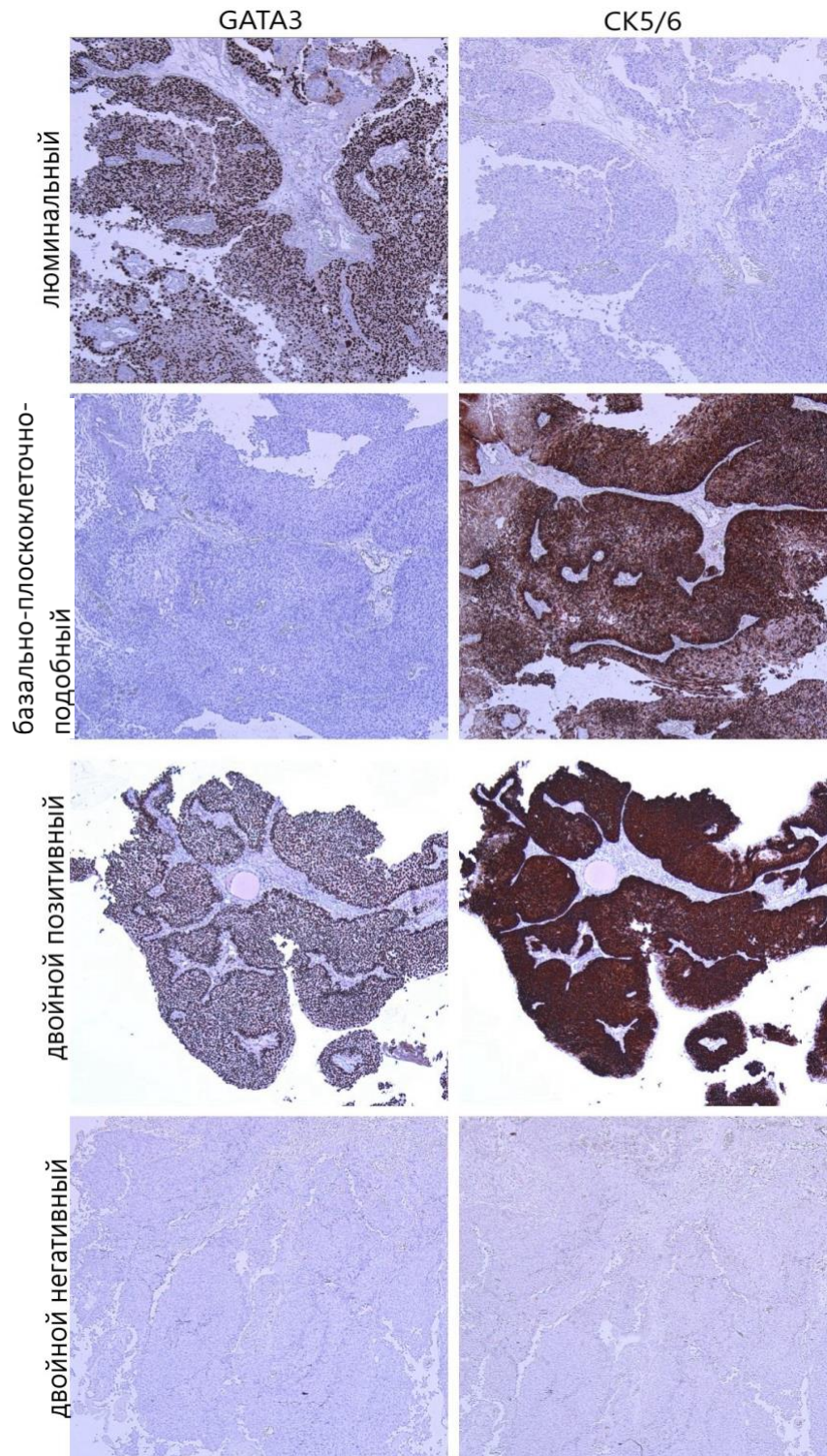


Рисунок 28 – Варианты окрашивания различных молекулярных подтипов неинвазивных уротелиальных карцином. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к GATA3 и CK5/6. Увеличение $\times 50$

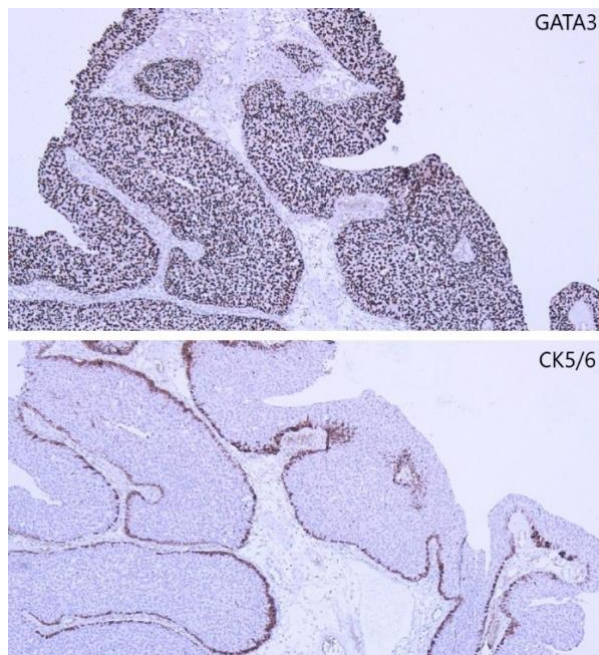


Рисунок 29 – Вариативный иммунофенотип промежуточного подтипа опухоли: положительное цитоплазматическое окрашивание клеток базального слоя эпителиального пласта с CK5/6 при наличии диффузного ядерного окрашивания клеток опухоли с GATA3. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к GATA3 и CK5/6. Увеличение $\times 50$

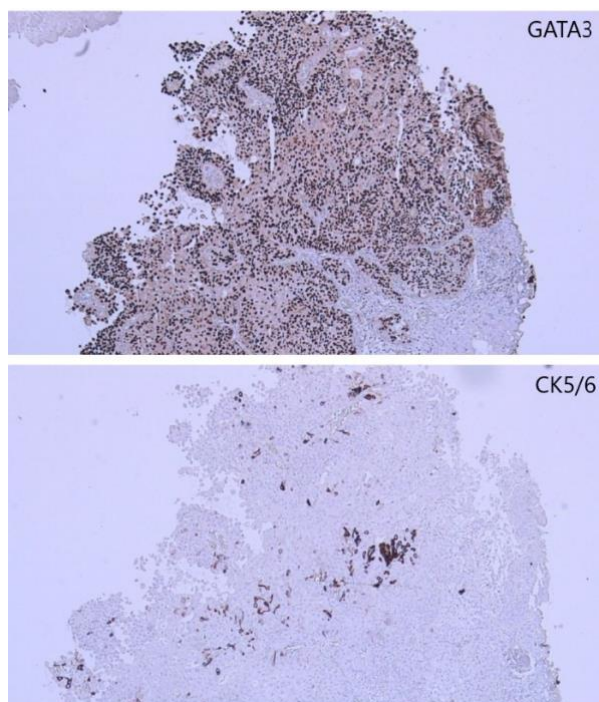
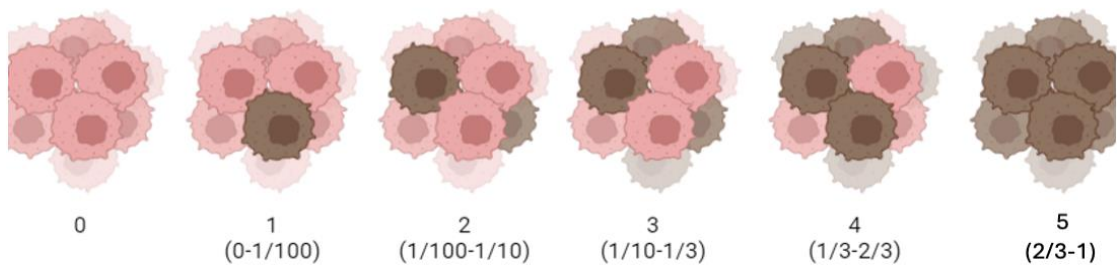


Рисунок 30 – Вариативный иммунофенотип люминально-подобного подтипа опухоли: положительное цитоплазматическое окрашивание менее 10% позитивно окрашенных клеток по всей толще эпителиального пласта с антителом к CK5/6 при наличии диффузного ядерного окрашивания клеток опухоли с GATA3. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к GATA3 и CK5/6. Увеличение $\times 50$

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). Ожидаемые паттерны окрашивания приведены на Рисунке 31, основные варианты окрашивания опухолевых образцов продемонстрированы на Рисунке 32.

Доля клеток с окрашенными ядрами окрашивания (Proportion score - PS)



Интенсивность окрашивания (Intensity score - IS)

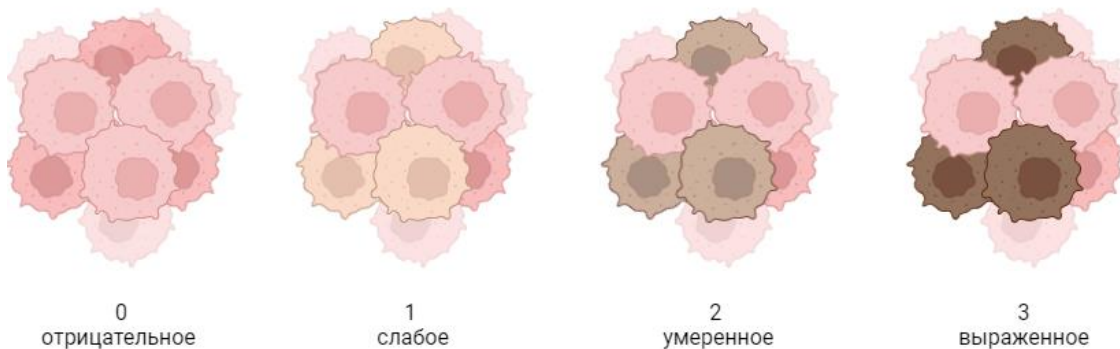


Рисунок 31 – Шкала оценки окрашивания опухолевой ткани с антителом к FOXA1

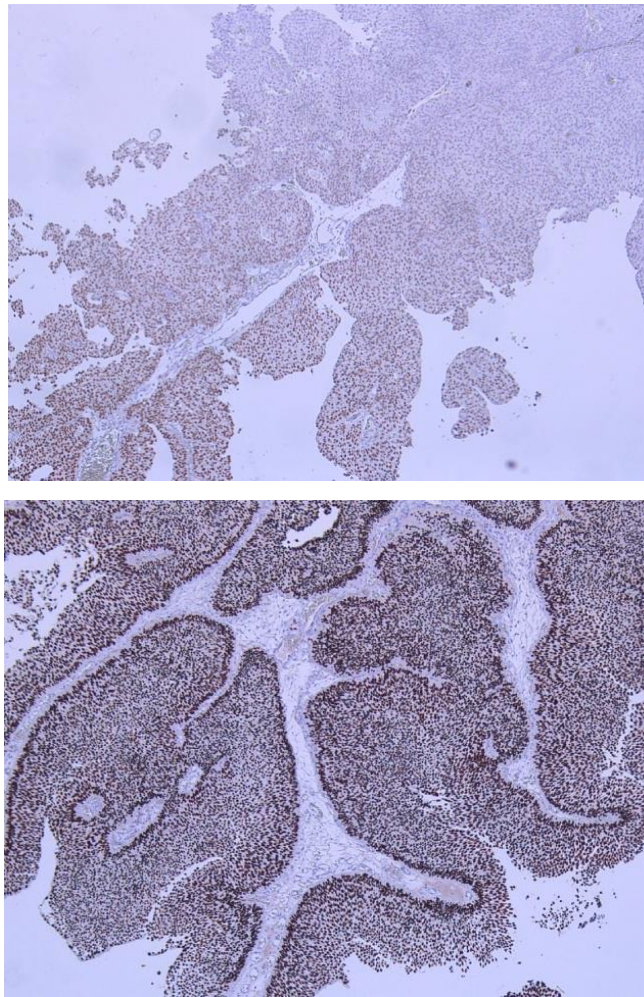


Рисунок 32 – Основные варианты окрашивания клеток уротелиальной карциномы с антителом к FOXA1. Сверху – умеренная интенсивность (2+), снизу – высокая интенсивность (3+). Увеличение $\times 50$

Таким образом проведено ИГХ-исследование послеоперационного материала 162 пациентов по ранее описанной методике. Результаты ИГХ-исследования представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты ИГХ-исследования

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

3.4. Влияние молекулярно-генетических факторов на прогноз заболевания

Нами проведен анализ прогноза заболевания в зависимости от молекулярно-генетических подтипов.

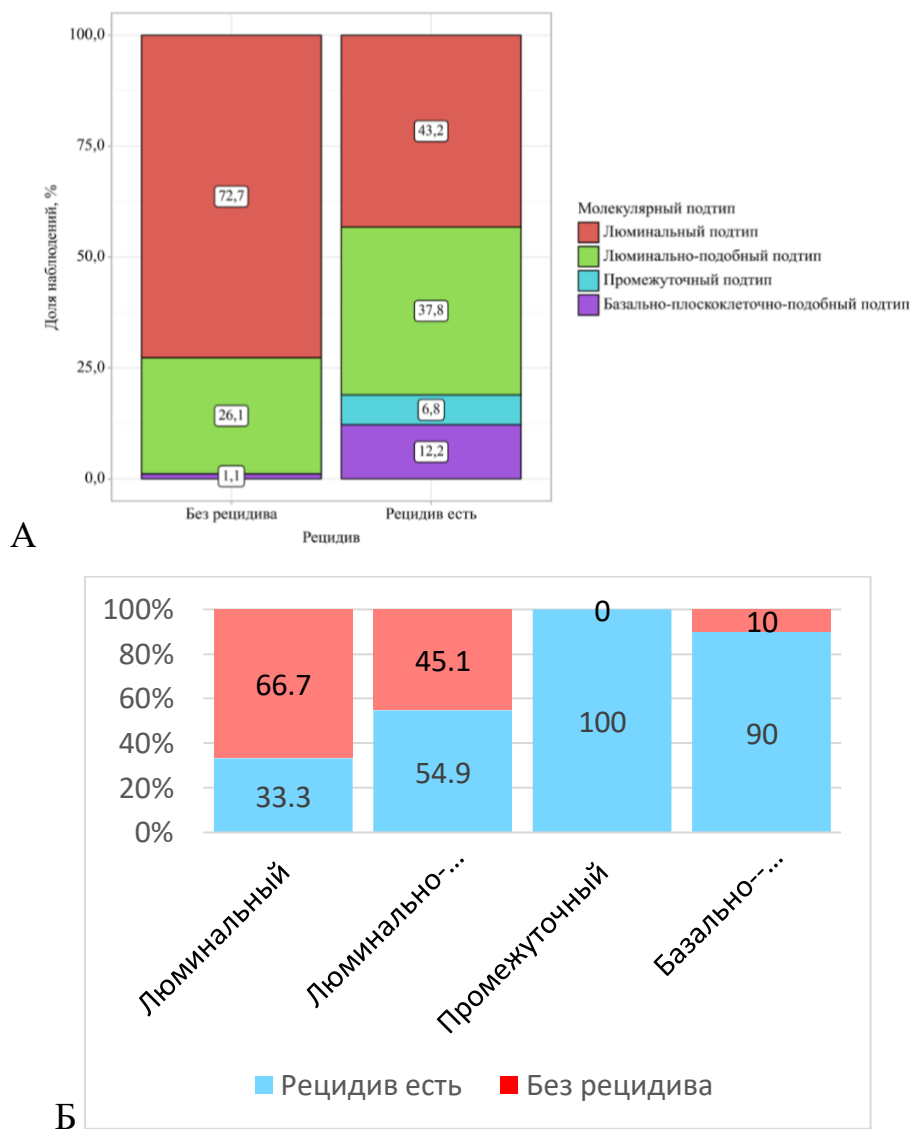


Рисунок 33 – Распределение по молекулярно-генетическим подтипам в зависимости от рецидива (А); Распределение по рецидиву в зависимости от молекулярно-генетического подтипа (Б)

Согласно полученным данным при оценке рецидива в зависимости от молекулярно-генетического подтипа, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди 96 пациентов с люминальным подтипом опухолей у 64 (66,7%) не выявлено

рецидива, а у 32 (33,3%) – выявлен. Среди 51 пациента с люминально-подобными опухолями у 23 (45,1%) не выявлено рецидива, а у 28 (54,9%) – выявлен. Среди всех 5 (100%) пациентов с промежуточным подтипом выявлен рецидив. Среди 10 пациентов с базально-плоскоклеточно-подобным подтипом у 1 (10%) не выявлено рецидива, а у 9 (90%) – выявлен, как видно из Рисунка 33Б. На Рисунке 33А показано распределение по различным молекулярно-генетическим подтипам среди пациентов с рецидивом и без.

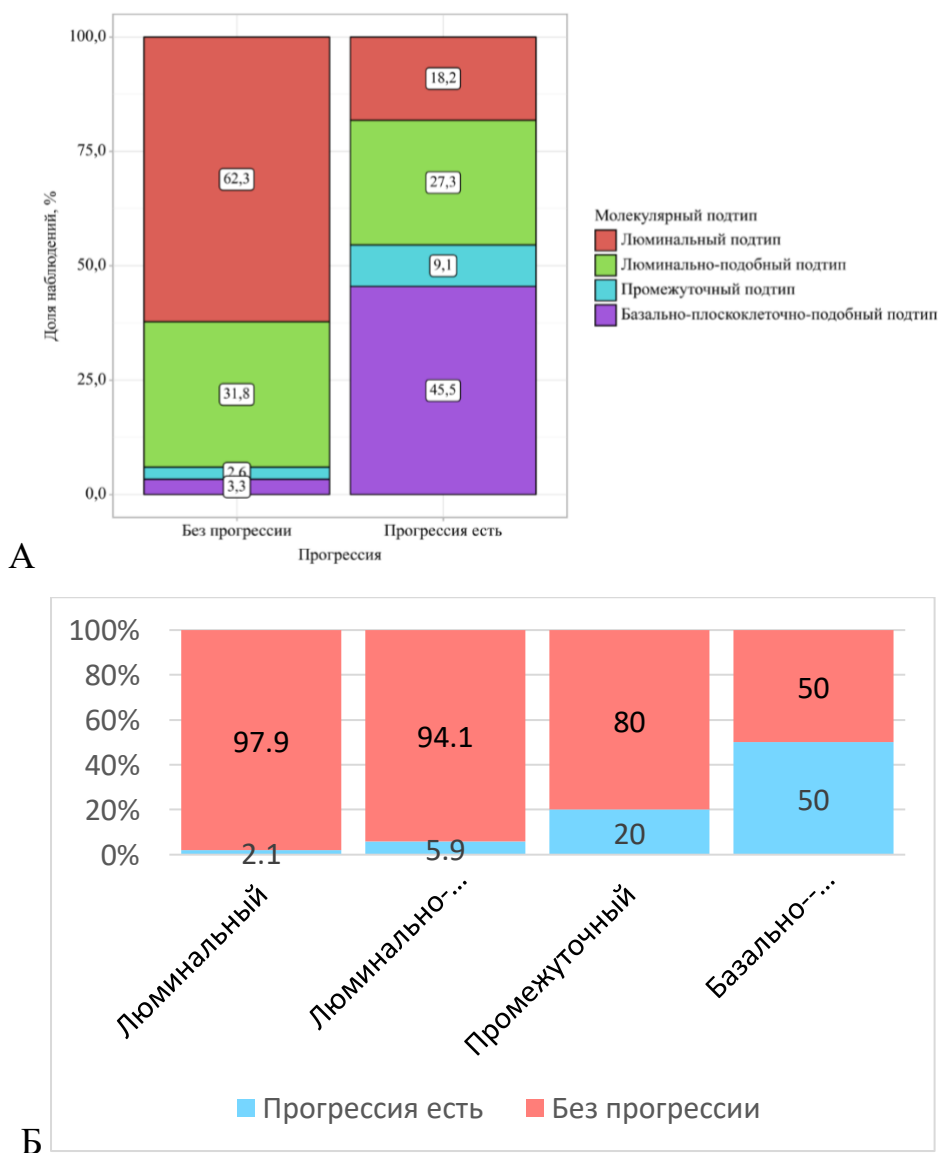


Рисунок 34 – Распределение по молекулярно-генетическим подтипам в зависимости от прогрессии (А); Распределение по прогрессии в зависимости от молекулярно-генетического подтипа (Б)

Исходя из полученных данных при оценке прогрессии в зависимости от молекулярно-генетического подтипа, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди 96 пациентов с люминальным подтипом опухолей у 94 (97,9%) не выявлено прогрессии, а у 2 (2,1%) – выявлена. Среди 51 пациента с люминально-подобными опухолями у 48 (94,1%) не выявлено прогрессии, а у 3 (5,9%) – выявлена. Среди 5 пациентов с промежуточным подтипом у 4 (80%) не выявлено прогрессии, а у 1 (20%) - выявлена. Среди 10 пациентов с базально-плоскоклеточно-подобным подтипом у 5 (50%) не выявлено прогрессии, а у 5 (50%) – выявлена, как видно из Рисунка 34Б. На Рисунке 34А показано распределение по различным молекулярно-генетическим подтипам среди пациентов с прогрессией и без.

Также был проведен анализ безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии среди пациентов с различными молекулярно-генетическими подтипами НМИРМП, как указано на Рисунке 35.

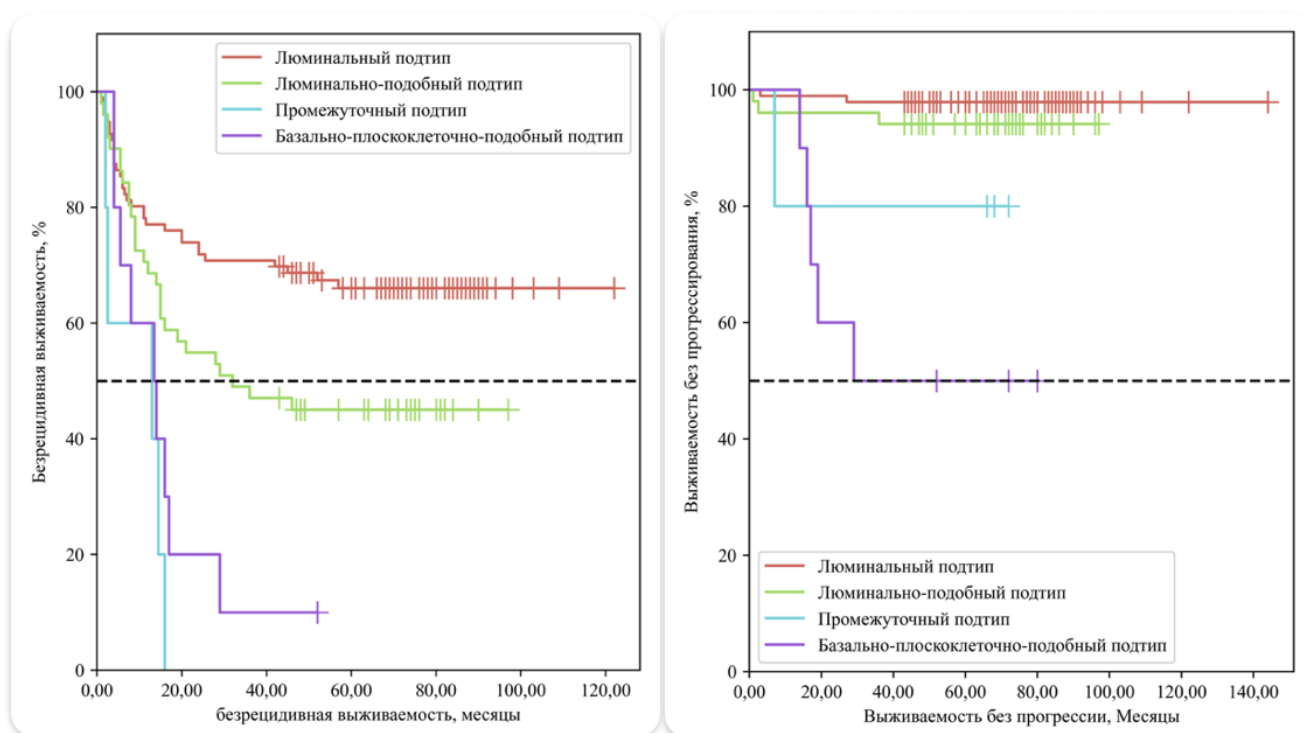


Рисунок 35 – Кривые Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии в зависимости от молекулярно-генетических подтипов ($p < 0,001$) (используемый метод: тест отношения правдоподобия)

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

3.5. Разработка калькулятора риска рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов

Для определения значимости молекулярно-генетических подтипов в прогнозировании онкологических результатов пациентов с НМИРМП нами выполнен также многофакторный анализ факторов, влияющих на рецидив и прогрессию заболевания [35]. Так, проводился расчет клинических, предоперационных и патогистологических показателей 162 пациентов, которые вошли в исследование согласно критериям включения, невключения и исключения проводимого исследования и которым проводилось ИГХ-исследование, а также послеоперационных показателей, в том числе анализа результатов ИГХ-исследования [153]. Все пациенты были подвергнуты оперативному лечению – трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью с последующим послеоперационным лечением (ВПХТ или наложение СНМП). Исследовалось влияние следующих факторов на развитие рецидива НМИРМП [149]:

- 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 (ВПХТ или налаживание СНОМП);
- патологоанатомическая Т-стадия;
- степень злокачественности опухолей;
- наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате;
- молекулярно-генетические подтипы НМИРМП;
- прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC.

Таблица 8 – Описательная статистика количественных переменных

Показатели	$M \pm SD$	Me	$Q_1 - Q_3$	Min	Max
Возраст, лет	$65,6 \pm 1,2$	67	59 – 72	30	90
Время операции, мин	$40,6 \pm 19,4$	35	30 – 50	10	100
Количество опухолей	$2,2 \pm 2,4$	1	1 – 2	1	10
Размеры опухолей, мм	$25,2 \pm 13,3$	20	16 – 30	4	100
Время до рецидива, мес.	$13,3 \pm 12,6$	9	4 – 16	1	57
Время до прогрессии, мес.	$15,6 \pm 11,7$	16	3 – 27	1	36

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение.

Среди исследованных 162 образцов люминальный подтип выявлен у 96 (59,3%) пациентов, у 51 (31,5%) пациента – люминально-подобный, у 5 (3,1%) – промежуточный, а у 10 (6,2%) – базально-плоскоклеточно-подобный.

Среди 162 пациентов 40 (24,7%) были женщинами, 122 (75,3%) – мужчинами. Медиана возраста составила 67 [59; 72] лет. Медиана времени операции составила 35 [30; 50] минут. У 154 (95,1% (95% ДИ - 90,5 – 97,8)) пациентов не выявлено интраоперационных осложнений, у 2 (1,2% (95% ДИ - 0,1 – 4,4)) пациентов выявлены осложнения Clavien 1, у 1 (0,6% (95% ДИ - 0,0 – 3,4)) пациента выявлено осложнение Clavien 2, у 5 (3,1% (95% ДИ - 1,0 – 7,1)) пациентов выявлены осложнения Clavien 3. Среди 162 пациентов 135 (83,3%) пациентам выполнен сТУР, в то время как 27 (16,7%) пациентам – еТУР. Также при оперативном

вмешательстве 14 (8,6%) пациентам использована лазерная энергия, а у 148 (91,4%) пациентов – биполярный электроток. Медиана количества опухолей составила 1 [1; 2] опухоль, размера опухолей – 20 [16; 30] миллиметров.

Таблица 9 – Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	40	24,7	18,3 – 32,1
	Мужчины	122	75,3	67,9 – 81,7
Осложнения по Клавьену	Нет	154	95,1	90,5 – 97,8
	Clavien 1	2	1,2	0,1 – 4,4
	Clavien 2	1	0,6	0,0 – 3,4
	Clavien 3	5	3,1	1,0 – 7,1
Вид операции	сТУР	135	83,3	76,4 – 88,6
	еТУР	27	16,7	11,4 – 23,6
Применяемая энергия	Биполярный электроток	148	91,4	85,9 – 95,2
	Лазерная энергия	14	8,6	4,8 – 14,1
Послеоперационное лечение	СНОМП	47	29,0	22,2 – 36,7
	ВПХТ	115	71,0	63,3 – 77,8
Патологоанатомическая стадия	Ta	94	58,0	50,0 – 65,7
	T1	68	42,0	34,3 – 50,0
Степень злокачественности	LG	122	75,3	67,9 – 81,7
	HG	40	24,7	18,3 – 32,1
Наличие мышечного слоя	Нет мышечного слоя	15	9,3	5,3 – 14,8
	Мышечный слой представлен	147	90,7	85,2 – 94,7
Прогноз по EORTC 2006г.	Группа низкого риска	87	53,7	45,7 – 61,6
	Группа среднего риска	43	26,5	19,9 – 34,0
	Группа высокого риска	25	15,4	10,2 – 21,9
	Группа очень высокого риска	7	4,3	1,8 – 8,7
Молекулярный подтип	Люминальный подтип	96	59,3	51,3 – 66,9
	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
Рецидив	Без рецидива	88	54,3	46,3 – 62,2
	Рецидив есть	74	45,7	37,8 – 53,7
Прогрессия	Без прогрессии	151	93,2	88,2 – 96,6
	Прогрессия есть	11	6,8	3,4 – 11,8

В послеоперационном периоде 115 (71%) проведена ВПХТ, а 47 (29%) пациентам налажена СНОМП. По данным проведенного гистологического изучения у 94 (58%) пациентов выявлена стадия T_a, у 68 (42%) пациентов – T₁. Низкая степень злокачественности (LG) выявлена у 122 (75,3%) пациентов, а высокая (HG) – у 40 (24,7%). Мышечный слой представлен в послеоперационном препарате 147 (90,7%) пациентов, тогда как у 15 (9,3%) – его не обнаружено [149].

Также проведена стратификация пациентов на группы риска по прогностической модели EORTC 2006г.:

- 87 (53,7%) пациентов относились к группе низкого риска;
- 43 (26,5%) пациента относились к группе среднего риска;
- 25 (15,4%) пациентов относились к группе высокого риска;
- 7 (4,3%) пациентов относились к группе очень высокого риска.

Рецидив был у 74 пациентов (45,7%), а прогрессия у 11 человек (6,8%). На Рисунках 36 и 37 приведены функции выживаемости, оцененные методом Каплана-Мейера.

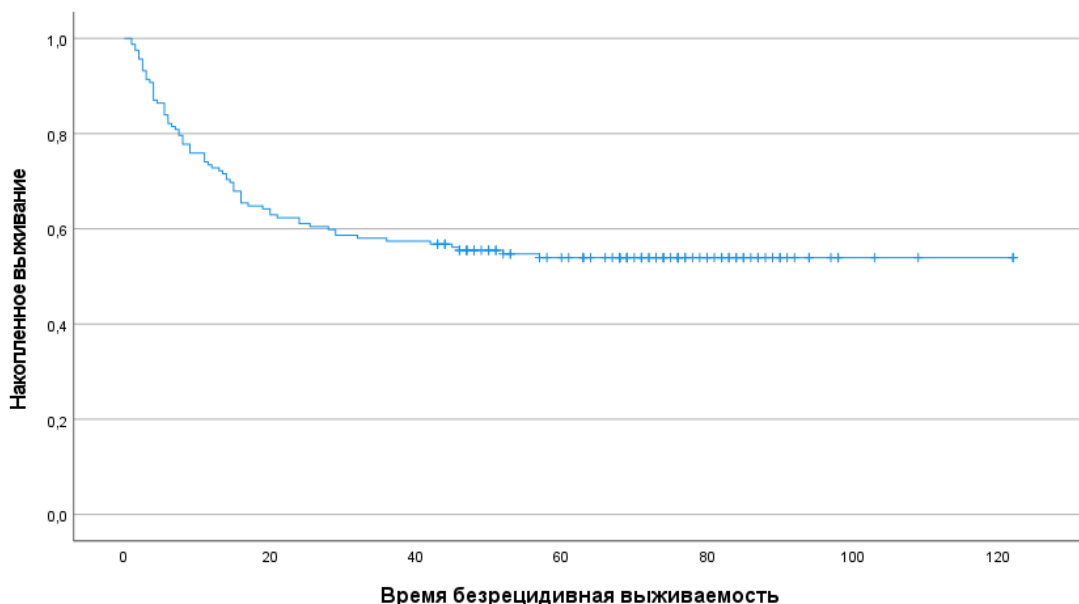


Рисунок 36 – Кривая Каплан-Мейер общей безрецидивной выживаемости пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

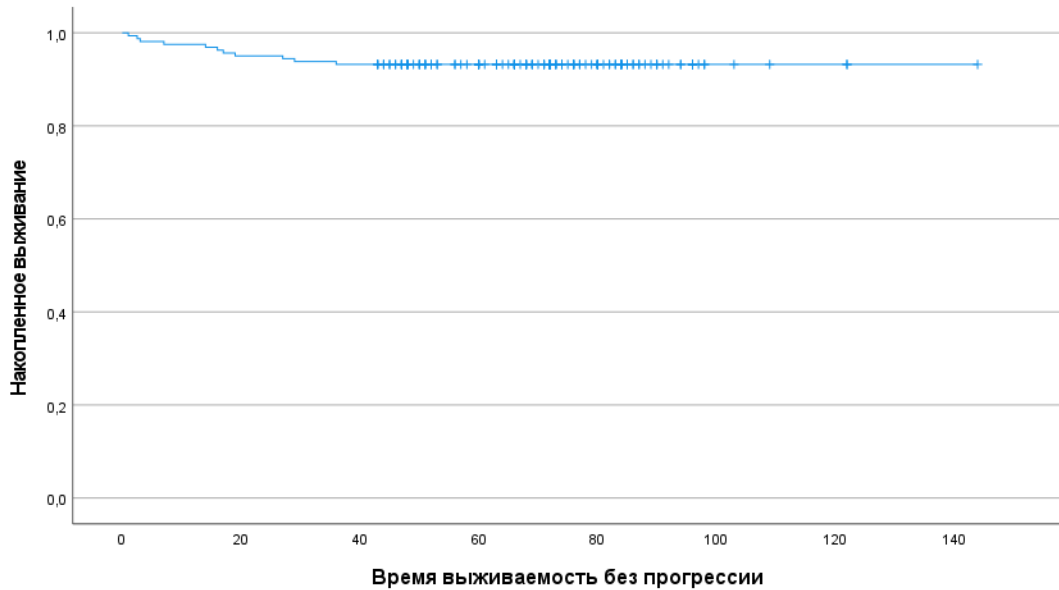


Рисунок 37 – Кривая Каплан-Мейер общей выживаемости без прогрессии пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

Следующим этапом был проведен статистический анализ взаимосвязей между зависимой переменной (отсутствие рецидива и прогрессии) и клиническими, предоперационными и патогистологическими показателями. По результатам проведенного анализа были выявлены факторы, статистически значимо влияющие на безрецидивную выживаемость и на выживаемость без прогрессии [153].

Для анализа взаимосвязи с категориальными факторами строились и анализировались частоты и проценты в таблицах сопряженности, выводился критерий независимости Хи-квадрат Пирсона. Для анализа взаимосвязи с количественными факторами они первоначально категоризовались на две группы (выше и ниже медианного значения), затем также использовался анализ таблиц сопряженности. Для всех категориальных исходных и преобразованных в категориальные переменных с двумя категориями рассчитывались относительные показатели риска рецидива и/или прогрессии: отношения шансов и его доверительный интервал [153].

Также мы проводили анализ влияния факторов на выживаемость (возникновение рецидива с учетом времени) методом Каплана-Мейера: строили оценку функции выживаемости и рассчитывали лог-ранговый тест.

Результаты анализа влияния факторов на безрецидивную выживаемость представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Анализ влияния факторов на безрецидивную выживаемость

Фактор		Пациентов с рецидивом		р-значение тест хи-квадрат	р-значение логранговый тест
		N	%		
Пол	мужской	57	46,7	0,642	0,735
	женский	17	42,5		
Возраст, лет	< 68	35	39,3	0,073	0,061
	68 и старше	39	53,4		
Патологоанатомическая стадия	Ta	40	31,3	<0,001	<0,001
	T1	34	100,0		
Вид операции	сТУР	67	49,6	0,024	0,028
	еТУР	7	25,9		
Послеоперационное лечение	СНОМП	23	48,9	0,556	0,555
	ВПХТ	51	44,3		
Наличие мышечного слоя	Нет	6	40,0	0,643	0,573
	Да	68	46,3		
Молекулярный подтип	Люминальный	32	33,3	<0,001	<0,001
	Люминально-подобный	28	54,9		
	Промежуточный или базально-плоскоклеточный	14	93,3		
Степень злокачественности	LG	48	39,3	0,005	0,007
	HG	26	65,0		
Количество опухолей	1	38	38	0,013	0,005
	2 и более	36	58,1		
Время операции	<=30 мин	31	41,3	0,426	0,233
	30 более мин	40	47,6		
Размеры опухолей, мм	<= 30	57	43,8	0,664	0,572
	31 и более	14	48,8		

На уровне статистической тенденции ($0,05 < p < 0,1$) на риск рецидива влияет возраст. Количество рецидивов с возрастом старше 68 лет выше: отношение шансов (ОШ) равно 1,77 с 95% доверительным интервалом (ДИ) от 0,946 до 3,311 [154].

Проведенный анализ позволил выявить факторы, достоверно значимо влияющих на возникновение рецидива ($p < 0,05$): патологоанатомическая стадия, вид операции, молекулярный подтип, степень злокачественности после первичной операции, количество опухолей.

На Рисунках 38-43 представлены функции выживаемости в зависимости от выявленных факторов (различия статистически значимы по логранговому критерию при $p < 0,05$ или на уровне статистической тенденции при $0,05 < p < 0,1$).

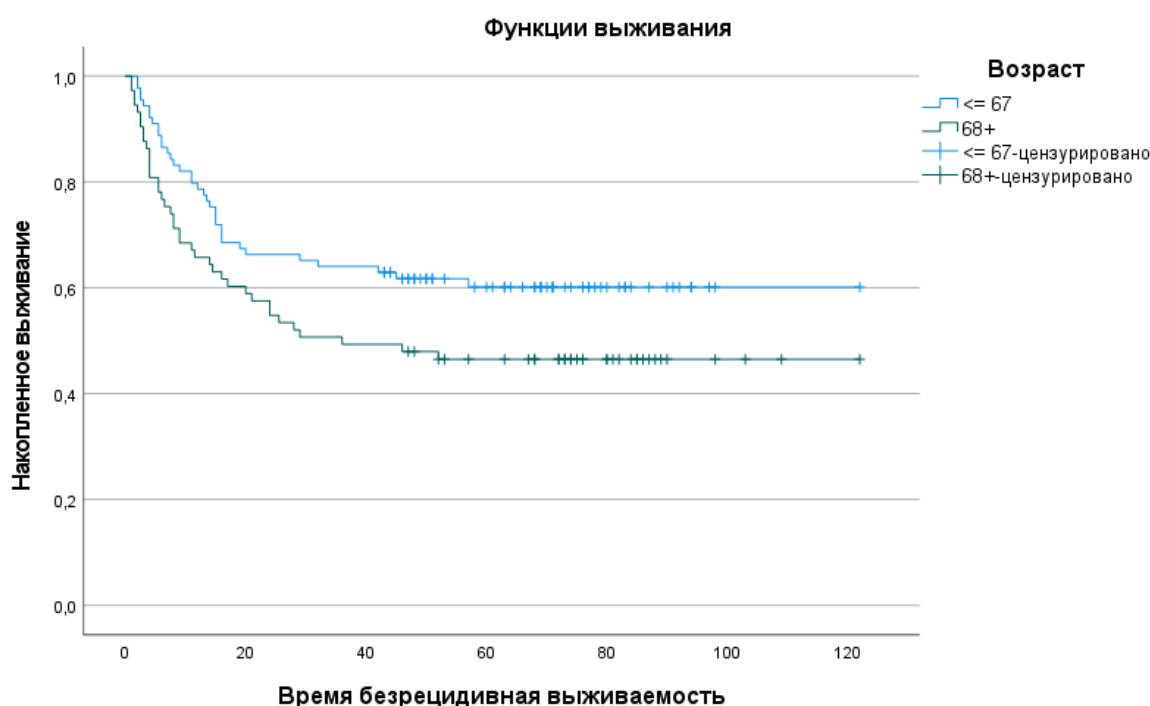


Рисунок 38 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от возраста пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

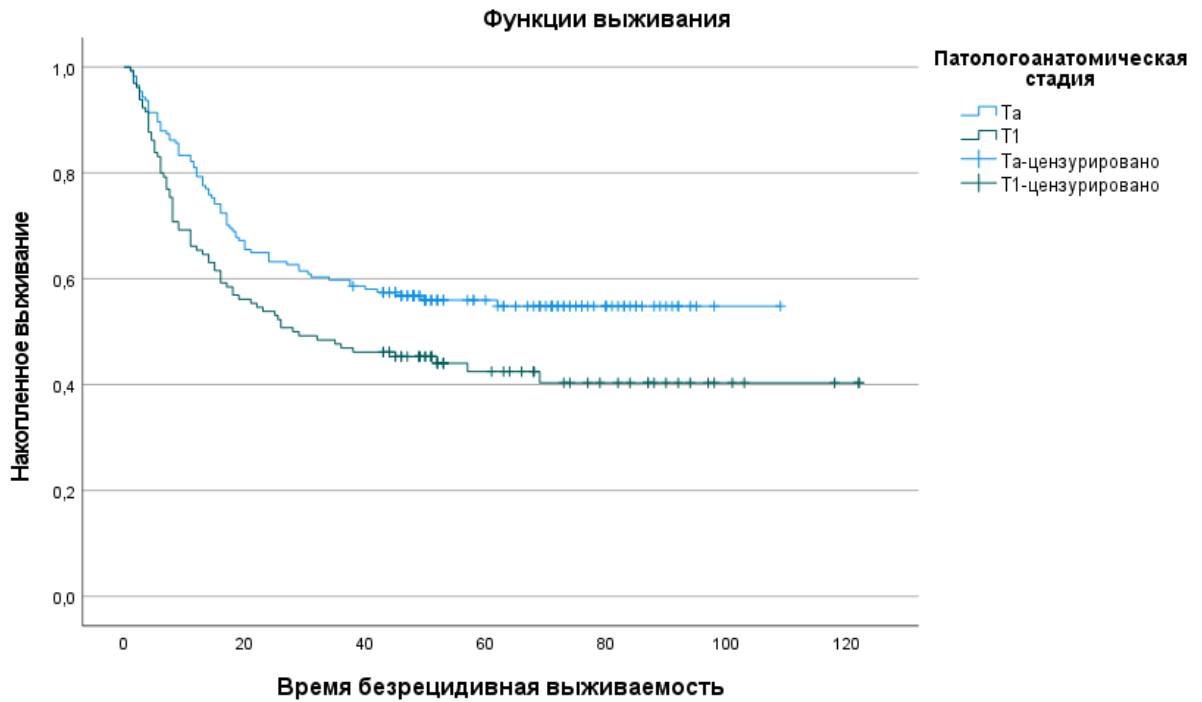


Рисунок 39 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от патологоанатомической стадии пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

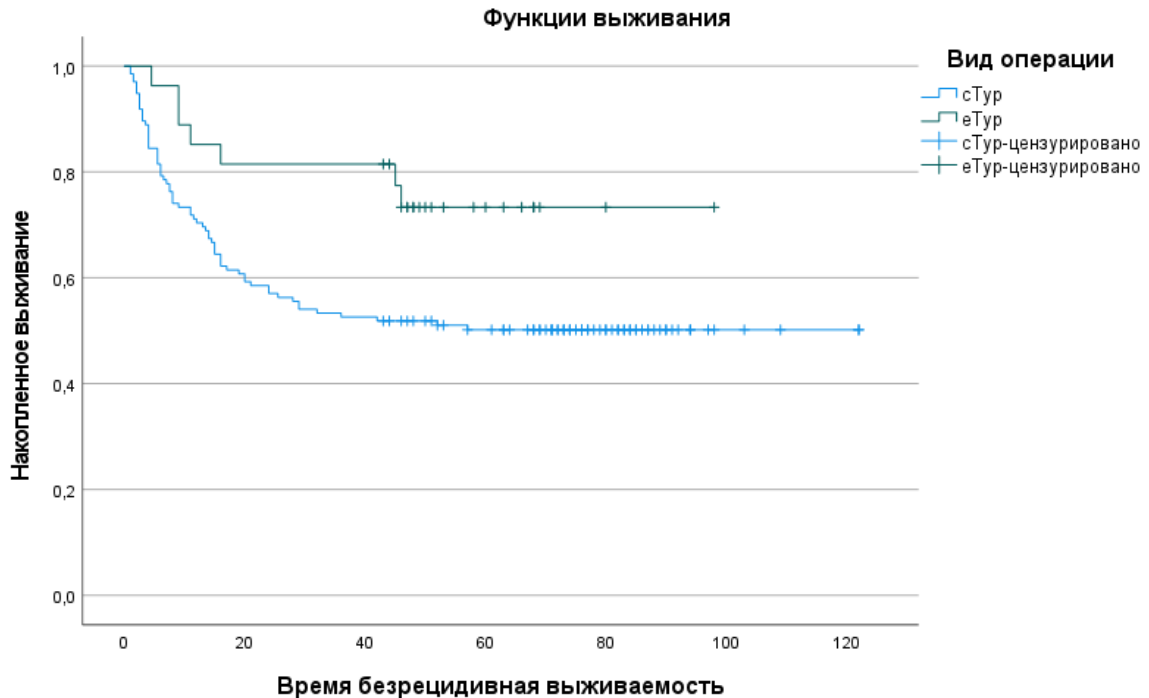


Рисунок 40 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от вида операции пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

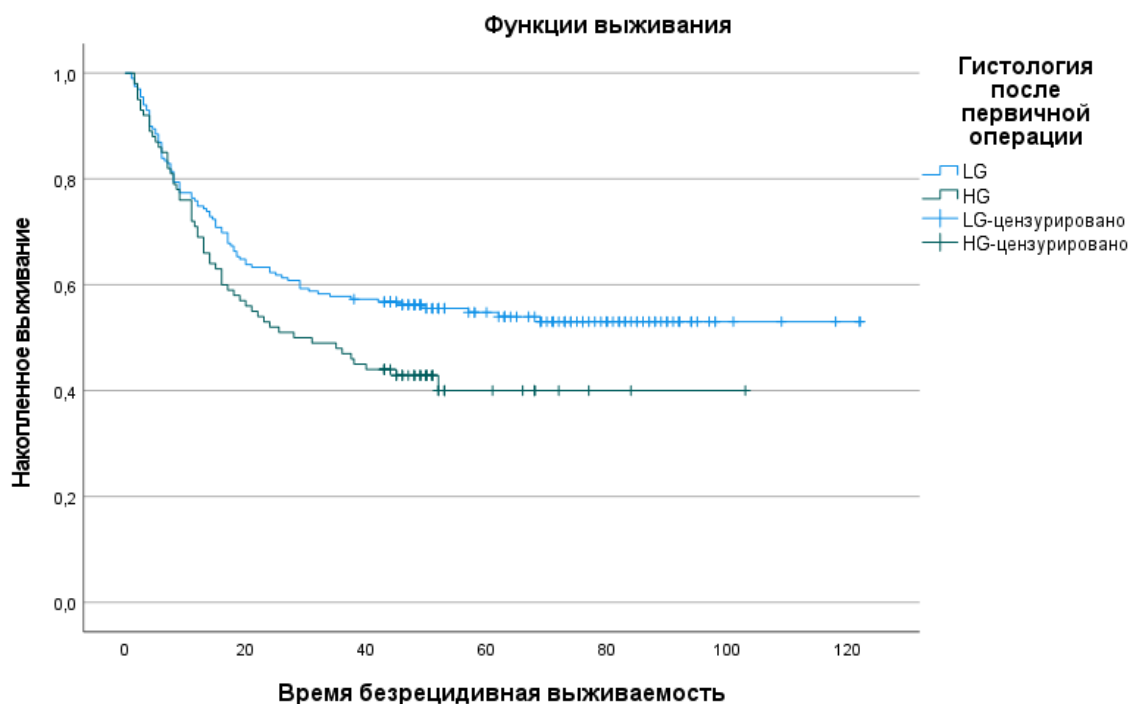


Рисунок 41 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от степени злокачественности пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

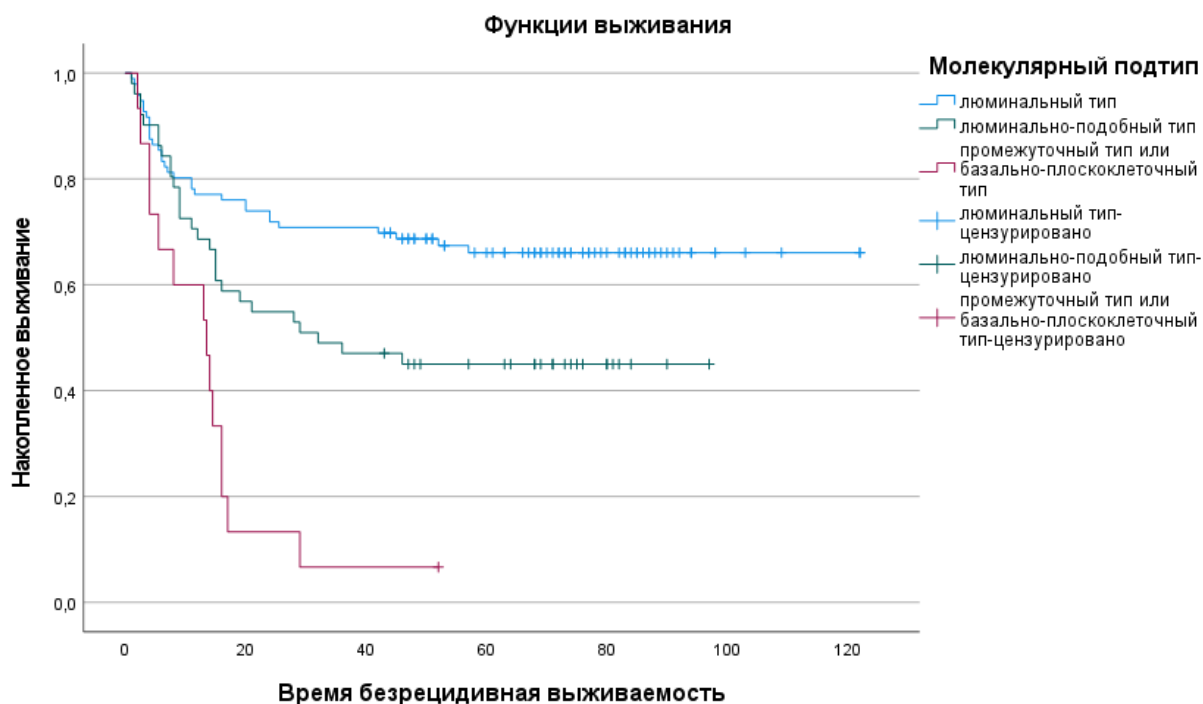


Рисунок 42 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярного подтипа пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

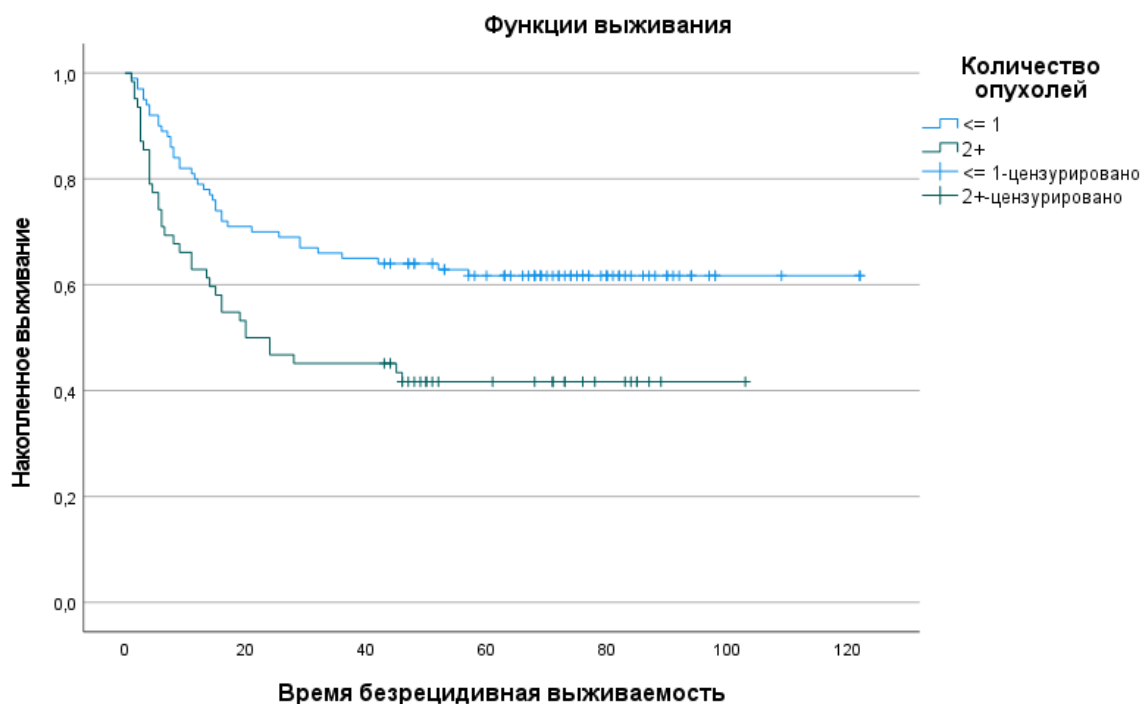


Рисунок 43 – Кривая Каплан-Мейер безрецидивной выживаемости в зависимости от количества опухолей пациентов, которым выполнено ИГХ-исследование

Результаты анализа влияния факторов на выживаемость без прогрессии представлены в Таблице 11. Из-за малого числа случаев прогрессии не удалось обнаружить статистически значимого влияния факторов, кроме патологоанатомической стадии и молекулярного подтипа.

Таблица 11 – Анализ влияния факторов на выживаемость без прогрессии

Фактор	Пациентов с прогрессией		р-значение тест хи-квадрат	р-значение логранговый тест	
	N	%			
Пол	мужской	22	9,0	0,049	0,052
	женский	0	0,0		
Возраст, лет	< 68	6	6,7	0,978	0,960
	68 и старше	5	6,8		
Патологоанатомическая стадия	Ta	4	3,1	<0,001	<0,001
	T1	7	20,6		
Вид операции	сТУР	11	8,1	0,124	0,131
	еТУР	0	0,0		
Послеоперационное лечение	СНОМП	6	12,8	0,055	0,048
	ВПХТ	5	4,4		

Продолжение Таблицы 11

Наличие мышечного слоя	Нет	1	6,7	0,984	0,974
	Да	10	6,8		
Молекулярный подтип	Люминальный	2	2,1	<0,001	<0,001
	Люминально-подобный	3	5,9		
	Промежуточный или базально-плоскоклеточный	6	40,0		
Степень злокачественности	LG	7	5,7	0,352	0,349
	HG	4	10,0		
Количество опухолей	1	7	7,0	0,893	0,905
	2 и более	4	6,5		
Время операции	≤30 мин	3	4,0	0,171	0,168
	30 более мин	8	9,5		
Размеры опухолей, мм	≤ 30	7	5,4	0,107	0,102
	31 и более	4	13,8		

Следующим этапом статистического анализа было моделирование зависимости вероятности наступления рецидива от статистически значимо влияющих факторов риска в Таблице 10. Использовались две математические модели: модель логистической регрессии (логит-модель) и модель регрессии Кокса, учитывающая время наступление рецидива. Наилучший прогностический результат показала модель логистической регрессии. Модель строилась пошаговым методом включения переменных на основе изменения критерия правдоподобия модели [149].

Поскольку значения всех факторов (независимые переменные) в модели логистической регрессии были сгруппированы в Таблице 12 приведена кодировка параметров полученной модели логистической регрессии [149].

Таблица 12 – Кодировка независимых переменных в полученной модели логистической регрессии

Фактор	Категории	Кол-во	Код	
Молекулярный подтип X1	Люминальный (1)	96	0	0
	Люминально-подобный (2)	51	1	0
	Промежуточный или базально-плоскоклеточный (3)	15	0	1
Возраст X2	<67 (1)	100	0	
	68 и более (2)	62	1	
Количество опухолей X3	1 (1)	100	0	
	2 и более (2)	62	1	
Патологоанатомическая стадия X4	Ta (1)	94	0	
	T1 (2)	68	1	

В Таблице 13 приведены значения коэффициентов полученной логистической регрессии, уравнение получилось статистически значимы и значимы все коэффициенты на уровне $p < 0,05$. В итоговое уравнение логистической регрессии вошли такие факторы как молекулярный подтип, возраст, патологоанатомическая стадия, количество опухолей [149].

При люминально-подобном молекулярном типе риск рецидива в среднем в 2,9 раз выше, чем при люминальном. При промежуточном или базально-плоскоклеточном риск выше в 37,2 раза по сравнению с люминальным типом. Пациенты с возрастом старше 67 лет имеют соотношение шансов рецидива по сравнению с группой до 67 лет включительно в 2,1 раза выше. При количестве опухолей от 2 и более шанс рецидива увеличивается в 2,5 раза. При патологоанатомической стадии T1 соотношение шансов рецидива составляет 2,8 по сравнению с теми, у кого стадия Ta [149].

Таблица 13 – Коэффициенты модели логистической регрессии

	Коэффициент В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	р- значение	Exp(B)
константа	-1,928	0,404	22,809	0,000	0,145
X1_2	1,074	0,385	7,791	0,005	2,926
X1_3	3,617	1,092	10,975	0,001	37,243
X2_2	0,756	0,365	4,283	0,038	2,131
X3_2	0,906	0,374	5,861	0,015	2,474
X4_2	1,037	0,368	7,947	0,005	2,820

Таким образом, было получено уравнение для расчета вероятности наступления рецидива, которое можно записать формулой:

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

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

X_{i_j} – значения исходных независимых переменных из Таблицы 12.

Данную формулу можно использовать для расчета вероятности рецидива НМИРМП, что позволяет прогнозировать прогноз заболевания и выбирать необходимые стратегии лечения.

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 44 [153].

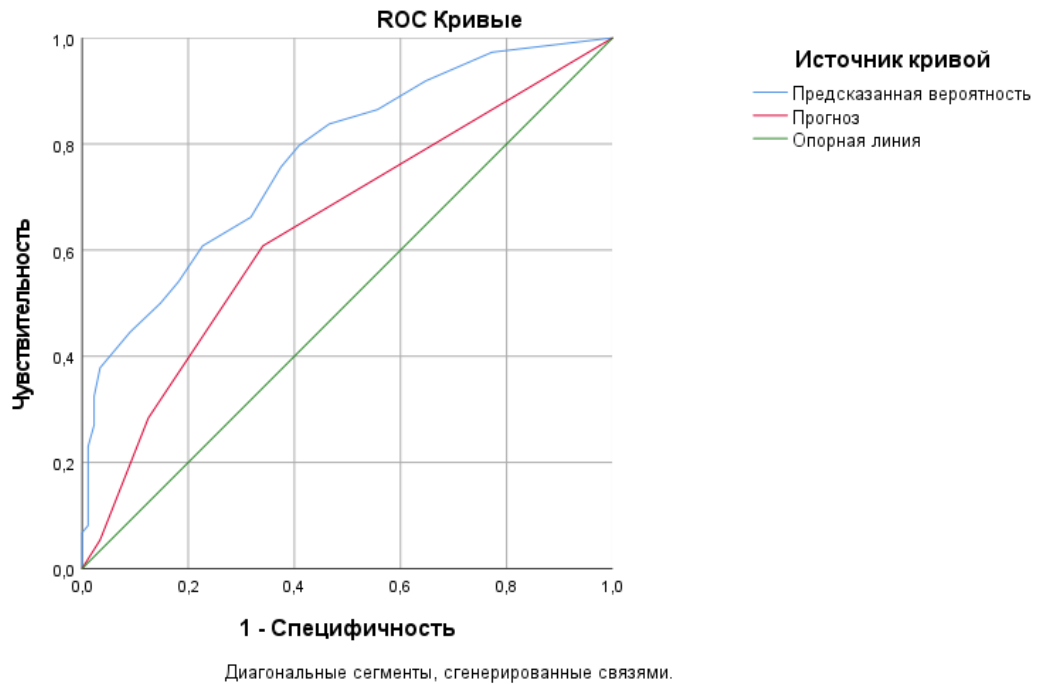


Рисунок 44 – ROC-кривая построенной многофакторной модели прогноза рецидива по сравнению с прогнозом по EORTC 2006г.

Из Рисунка 44 видно, что площадь под кривой AUC для полученной модели составила 0,774 с 95%-доверительным интервал 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 [149, 153].

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что разработанный калькулятор риска рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов превосходит прогностическую модель EORTC 2006г.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Оценка распространенности различных молекулярно-генетических подтипов немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В настоящее время все больше ученых обращают внимание на молекулярно-генетические особенности рака мочевого пузыря, считая, что секрет успешной борьбы против нее в детальном и всеобъемлющем изучении биологии опухоли. В связи с этим написано большое количество работ по данной тематике и отдельных классификаций на основе молекулярно-генетических особенностей рака мочевого пузыря [35, 133].

Так, Sia Viborg Lindskrog с соавторами провели комплексную мультиомную работу по изучению немышечно-инвазивных опухолей 834 пациентов [155]. Среди 511 пациентов, стратифицированных по транскриптомному классу выявлено 4 класса: 1 класс с 186 (36,4%) пациентами, 2а класс с 205 (40,1%) пациентами, 2б класс с 77 (15,1%) пациентами и 3 класс с 43 (8,4%) пациентами. Также в зависимости от класса опухоли экспрессировали различные антигены на поверхности клеток, имели различный прогноз и ответ на лечение.

Sjödahl Gottfrid и коллектив из университета Lund проводили комплексную оценку мутаций и подтвердили результаты с помощью ИГХ-исследования 308 образцов опухолей (МИРМП+НМИРМП) [132]. Авторы выделили 5 классов: уробазальный А, геномно-нестабильный, инфильтративный, уробазальный В и плоскоклеточно-подобный с различным прогнозом.

В исследовании С. Bontoux и коллег, где проводилось ИГХ-исследование 187 как мышечно-инвазивных, так и немышечно-инвазивных опухолей с помощью панели из восьми антител, среди которых значимыми авторами назвали антитела к СК5/6, СК14, GATA3 и FOXA1 [147]. По полученным результатам к кластеру [СК5/6 СК14]– [GATA3 FOXA1]+ отнесено 46 (24,6%) образцов, к кластеру [СК5/6 СК14]+[GATA3 FOXA1]– отнесено 24 (12,8%) образцов, а остальные 117 (62,6%) были отнесены к категории «не классифицируемые» в связи с рядом причин: 23

(12,3%) опухоли не экспрессировали никакого антигена из панели, 3 (1,6%) экспрессировали все антигены, 23 (12,3%) экспрессировали 3 из 4 антигенов, 39 (20,9%) экспрессировали только 1 антиген и 29 (15,5%) экспрессировали GATA3 или FOXA1 с CK5/6 или CK14 или имели недостающие данные. Авторы считают, что ИГХ-исследование с антигенами к 4 вышеперечисленным белкам имеет критическое значение для классификации опухолей.

Первой нашей задачей была оценка молекулярно-генетических различий среди немышечно-инвазивных опухолей, для чего нами выполнено ИГХ-исследование послеоперационного материала пациентов с НМИРМП. В ходе нашего исследования получены данные, подтверждающие работы коллег. Так, среди 162 опухолей, с которыми проводили ИГХ-исследование, 96 (59,3%) имели люминальные характеристики, 10 (6,2%) имели базально-плоскоклеточно-подобные характеристики, а остальные 56 (34,4%) не могли быть однозначно отнесены к одному из вышеперечисленных классов. После ИГХ-исследования с антителами к FOXA1 51 (31,5%) опухоль была отнесена к люминально-подобным опухолям, а 5 (3,1%) – промежуточным.

В связи с тем, что на данный момент нет консенсуса, существует много разных молекулярно-генетических классификаций немышечно-инвазивных опухолей.

Почти все исследования как мышечно-инвазивных, так и немышечно-инвазивных, подтверждают, что большая часть опухолей являются люминальными или люминально-подобными, а меньшая часть – базально-плоскоклеточно-подобными что также подтверждается в нашем исследовании. Кроме того, наш метод классификации и прогнозирования по сравнению с другими, обладает заметно меньшей стоимостью, что позволит внедрить его в будущем в рутинную практику.

4.2. Оценка влияния метода удаления опухоли и других факторов на риски рецидива и прогрессии заболевания

Анализ влияния периоперационных факторов на онкологические результаты проводится давно и уже есть некоторые результаты. Так, Rolevich A. и коллеги в своей работе отметили отсутствие влияния пола пациентов, размеров опухолей и времени оперативного вмешательства, а Yu-Peng Wu и коллеги в 2016 году в ходе метаанализа пришли к выводу о том, что среди пациентов после eТУР рецидивы встречались реже, чем у пациентов после cТУР [65, 156]. Такие же результаты были у Nan Yang с соавторами по результатам другого метаанализа [69]. Применение лазерной энергии также снижает вероятность развития рецидива согласно результатам исследования Н.И. Сорокина и коллег [70].

Мы также проводили анализ периоперационных факторов с целью выявления их влияния на прогноз заболевания. Исследовались такие факторы как 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 T-стадия, степень злокачественности опухолей, наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате и прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC 2006г. [149].

При изучении результатов нами не выявлено статистически значимого влияния пола пациентов (среди 93 женщин у 47 (50,5%) выявлен рецидив а у 46 (49,5%) – нет, среди 238 мужчин у 123 (51,7%) не выявлено рецидива, а у 115 (48,3%) - выявлен ($p = 0,717$)), времени оперативного вмешательства (медиана времени операции среди пациентов без рецидива составлял 30 (20–43,5) минут, так же как среди пациентов с рецидивом – 30 (21,5–45) минут ($p = 0,522$)), размеров опухолей (медиана размеров опухолей среди пациентов без рецидива составлял 20 (15–30) миллиметров, так же как среди пациентов с рецидивом – 20 (13,5–30)

миллиметров ($p = 0,561$)), осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде (среди 315 пациентов без осложнений у 158 (50,2%) не выявлено рецидива, а у 157 (49,8%) – выявлен, среди 6 пациентов с осложнениями по Clavien 1 класса у 5 (83,3%) не выявлено рецидива, у 1 (16,7%) – выявлен, среди 3 пациентов с осложнениями 2 класса у 2 (66,7%) – не выявлено рецидива, а у 1 (33,3%) – выявлен, а среди 7 пациентов с осложнениями 3 класса у 4 (57,1%) не выявлено рецидива, а у 3 (42,9%) – выявлен ($p = 0,392$)) и наличия мышечного слоя в послеоперационном препарате (среди 54 пациентов без мышечного слоя в послеоперационном препарате у 22 (40,7%) не выявлено рецидива а у 32 (59,3%) выявлен, тогда как среди 277 пациентов с представленным мышечным слоем в препарате у 147 (53,1%) не выявлено рецидива а у 130 (46,9%) - выявлен ($p = 0,097$)) на прогноз заболевания. Наши данные не противоречат данным коллег. Мы считаем, что нивелирование влияния данных факторов связано с совершенствованием современных протоколов лечения и наблюдения пациентов с НМИРМП.

По нашим данным значимое влияние на рецидив заболевания имели возраст пациентов, вид оперативного вмешательства, применяемая энергия, количество опухолей, патологоанатомическая Т-стадия, степень злокачественности опухолей и прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC 2006г ($p < 0,05$), что продемонстрировано результатами нашего исследования.

Также значимое влияние на рецидив оказало проведение ВПХТ в раннем послеоперационном периоде. Хотя по результатам однофакторного анализа не выявлено значимой разницы между проведением ВПХТ, ФДТ и налаживанием СНОМП (среди 80 пациентов, которым налажена СНОМП, у 33 (41,2%) пациентов рецидива не выявлено, а у 47 (58,8%) – выявлен, среди 37 пациентов, получивших ФДТ в раннем послеоперационном периоде у 20 (54,1%) пациентов рецидив не выявлен, а у 17 (45,9%) пациентов – выявлен, в то же время среди 214 пациентов с ВПХТ в раннем послеоперационном периоде у 116 (54,2%) рецидив не выявлен, а у 98 (45,8%) – выявлен ($p = 0,131$)), по результатам многофакторного анализа проведение ВПХТ уменьшало вероятность развития рецидива (проведение ВПХТ

в раннем послеоперационном периоде уменьшает вероятность рецидива в 1,494 раза (ОШ =0,669; 95%ДИ: 0,453–0,990) ($p=0,044$)), что продемонстрировано на Рисунке 25.

Таким образом, из полученных данных следует, что вероятность рецидива увеличивается с возрастом пациентов и с увеличением количества опухолей. Также eTUR, оперативное вмешательство, проводимое с помощью лазерной энергии, низкая степень злокачественности, проведение в раннем послеоперационном периоде ВПХТ, стадия Ta и низкая степень злокачественности опухоли уменьшают вероятность рецидива заболевания. Кроме того, прогноз по модели EORTC 2006 года позволяет довольно точно судить о вероятности рецидива. Данные, полученные нами, не противоречат нашим предыдущим данным [53, 157]. Мировые данные также согласуются с нашими [69, 70, 72, 73].

В ходе нашего исследования мы также анализировали влияние всех факторов на прогрессию заболевания. По нашим данным на прогрессию заболевания не влияет ни один из пероиперационных факторов, анализированных нами. Это может объясняться гипотезой, согласно которой МИРМП и НМИРМП являются не разными стадиями одного заболевания, а совокупностью гетерогенных заболеваний с различным патогенезом и схожими клиническими проявлениями [158].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о факторах, имеющих влияние на прогноз заболевания и о возможных точках приложения усилий для улучшения результатов лечения.

4.3. Оценка корреляции количества рецидивов и прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря от молекулярно-генетических характеристик

Учитывая роль различных факторов на прогноз заболевания и наличие молекулярно-генетических различий среди НМИРМП, становится актуальным изучение влияния различных молекулярно-генетических подтипов НМИРМП на

рецидивирование и прогрессию заболевания. В связи с этим не является удивительным что ученые изучают данный вопрос. Например, Jakob Hedegaard и соавторы, изучая НМИРМП, провели транскриптомный анализ 460 образцов опухолей и пришли к выводу, что данные опухоли можно разделить на несколько классов с различным прогнозом. Авторы выделили 3 класса с базальными или люминальными характеристиками в зависимости от результатов ИГХ-исследования и провели анализ мутаций, после которого люминальные опухоли были разбиты на 2 класса: люминальные опухоли с высоким риском и низким риском. Авторы отметили, что опухоли с базальными характеристиками чаще рецидивировали и имели тенденции к прогрессии заболевания [6].

Работа Gottfrid Sjodahl и ученых из университета Lund, описанная выше, кроме разделения опухолей на 5 подтипов также различный прогноз заболевания в зависимости от подтипа опухоли [132]. Так, плоскоклеточно-подобные опухоли обладали выраженными базальными свойствами и имели худший прогноз в отношении безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессии. Подтип уробазальных А опухолей обладал люминальными характеристиками выраженными люминальными свойствами и не имели тенденции к рецидивированию и прогрессии. Геномно-нестабильные, инфильтративные и уробазальные В опухоли обладали и базальными и люминальными характеристиками, однако прогноз уробазальных В опухолей был хуже.

Также 4 подтипа НМИРМП по ранее упомянутой классификации Sia Viborg Lindskrog и коллег обладали различным прогнозом [155]. Опухоли 1 класса имели яркие люминальные признаки и реже рецидивировали и прогрессировали, тогда как опухоли 3 класса имели базальные свойства и худший прогноз. Опухоли 2 класса разделялись на классы 2a и 2b, которые имели и люминальные и базальные признаки.

Для оценки влияния молекулярно-генетических характеристик на прогноз заболевания мы проводили анализ рецидивов и прогрессий НМИРМП у пациентов в зависимости от молекулярно-генетических подтипов. По нашим данным у пациентов с люминальными опухолями реже встречались рецидивы и прогрессии

опухолей ($p < 0,001$) [149]. Люминально-подобные, промежуточные и базально-плоскоклеточно-подобные опухоли были ассоциированы с частым рецидивированием (в 1,9, 6,642 и 4,219 раза чаще чем при люминальных опухолях соответственно), однако люминально-подобные опухоли редко прогрессировали ($p < 0,001$). Промежуточные и базально-плоскоклеточные опухоли были также ассоциированы с прогрессией заболевания ($p < 0,001$). Так, риск прогрессии при базально-плоскоклеточно-подобном подтипе был выше в 6,793 раз ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты с люминальными опухолями обладали лучшим прогнозом, пациенты с люминально-подобными опухолями были подвержены рецидивированию, однако прогрессия опухолей встречалась редко. Пациенты с промежуточными и базально-плоскоклеточными опухолями были часто подвержены рецидивированию опухолей и прогрессии. Наши данные совпадают с данным коллег, исследующих молекулярно-генетические особенности РМП: люминальные опухоли обладают лучшим прогнозом, базально-плоскоклеточно-подобные опухоли ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [5, 6, 132, 136, 133, 147, 149, 155].

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что при помощи ИГХ-исследования опухолей после ТУР мочевого пузыря с антителами к GATA3, CK5/6 и FOXA1 можно классифицировать опухоли на различные подтипы с разными характеристиками и различным прогнозом, что может помочь в подборе лечения в зависимости от молекулярно-генетических особенностей самой опухолевой ткани, что приближает нас к персонализированной медицине, основой которой является молекулярно-генетическое типирование опухолей.

Нами для данного способа диагностики получен патент на изобретение: «Способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения». Патент на изобретение № 2846496, заявка № 2024135528 от 27.11.2024 г. [159].

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

Прогностическая модель EORTC 2006г. по данным исследования E. Xylinas и коллег обладала плохим прогностическим потенциалом (0,597 и 0,662) [160]. В нашем исследовании площадь под кривой AUC для данной модели составила 0,643 с 95% доверительным интервалом от 0,557 до 0,728, что подтверждает мировые данные [149].

Модель прогнозирования, полученная нами ранее, при пороге отсечения вероятности 0,5 предсказывает 77,3% наступивших рецидивов (чувствительность модели) и 60,8% не наступивших рецидивов (специфичность модели), при этом общая прогностическая способность модели удовлетворительная и составляет около 70%, как показано в Таблице 14 [149].

Таблица 14 – Классификационная способность построенной модели [153]

Наблюдался ли рецидив	Предсказание по модели		
	Рецидив предсказан		Процент правильных предсказаний
	да	нет	
да	68	20	77,3
нет	29	45	60,8
Всего			69,8
Примечание: при пороговой вероятности отсечения 0,5.			

На основе прогностической модели написана программа: модель прогнозирования рецидивирования на основе молекулярно-генетических факторов.

Программа содержит код на языке синтаксиса IBM SPSS Statistics для расчетов полученной модели, исходную выборку для обучения и калькулятор

скоринга пациентов в MS Excel на основе построенной модели. Тип ЭВМ: ПК
Язык: Синтаксис IBM SPSS Statistics 26.0, MS Excel ОС: Windows 7\8\10\11 [154].

Для данной программы получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик» № 2025685766 от 26.09.2025 г. [161].

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
z								
Вероятность рецидива								
0,1270								

Необходимо для каждого признака проставить значения 1 или 0

Рисунок 45 – 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%. Данный калькулятор по результатам ROC-анализа на 20% 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 45.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая частое рецидивирование и вероятность прогрессии заболевания, необходимость регулярного наблюдения и инвазивных процедур, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря является важной социально-экономической проблемой. Одним из наиболее актуальных направлений в изучении рака мочевого пузыря является усовершенствование настоящих протоколов лечения и разработка новых подходов, учитывающих биологию опухоли, ее микроокружение, мутации, приводящие к ее развитию и другие молекулярно-генетические особенности как для лечения, так и для диагностики и прогнозирования течения заболевания. В настоящее время уже имеются значительные достижения в учете молекулярно-генетических характеристик мышечно-инвазивных опухолей. Так, в 2020 году вышел в свет консенсус по классификации мышечно-инвазивных опухолей по молекулярно-генетическим характеристикам, где обобщены все имеющиеся данные и произведена унификация существующих классификаций. В данной классификации показаны отличия разных типов опухолей, подходящее к различным типам эффективное лечение и прогноз течения заболевания в зависимости от молекулярно-генетического подтипа. Таким образом, создание аналогичной классификации для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря позволит улучшить онкологические результаты. Также важным аспектом является возможность внедрения классификации рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик в рутинную практику. Для этого способ классификации должен быть достаточно точным, надежным и недорогим для системы здравоохранения. По данным литературы, методом определения молекулярно-генетических характеристик опухолей удовлетворяющим вышеописанным критериям является иммуногистохимическое исследование.

На первом этапе исследования нами был выполнен ретроспективно-проспективный анализ лечения 331 пациента с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Задачей первого этапа было изучение всех аспектов лечения и их влияние на рецидив и прогрессию заболевания с медианой наблюдения 36 месяцев.

Были проанализированы следующие факторы: 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 T-стадия, степень злокачественности опухолей, наличие мышечного слоя в послеоперационном препарате на течение заболевания [149]. Также нами была проанализирована прогностическая модель EORTC 2006г. и корреляция ее данных с течением заболевания.

По результатам исследования не выявлено значимого влияния на рецидивирование заболевания пола пациентов, времени оперативного вмешательства, осложнений во время оперативного вмешательства или в раннем послеоперационном периоде, максимального размера опухолей и наличия мышечного слоя в послеоперационном препарате ($p > 0,05$) [149]. Так, среди 93 женщин у 47 (50,5%) выявлен рецидив, а у 46 (49,5%) – нет, среди 238 мужчин у 123 (51,7%) не выявлено рецидива, а у 115 (48,3%) – выявлен ($p = 0,717$). Медиана времени операции среди пациентов без рецидива составляла 30 (20–43,5) минут, так же как среди пациентов с рецидивом – 30 (21,5–45) минут ($p = 0,522$). Медиана размеров опухолей среди пациентов без рецидива составлял 20 (15–30) миллиметров, так же как среди пациентов с рецидивом – 20 (13,5–30) миллиметров ($p = 0,561$). (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди 315 пациентов без осложнений у 158 (50,2%) не выявлено рецидива, среди 6 пациентов с осложнениями по Clavien 1 класса у 5 (83,3%) не выявлено рецидива, среди 3 пациентов с осложнениями 2 класса у 2 (66,7%) – не выявлено рецидива, а среди 7 пациентов с осложнениями 3 класса у 4 (57,1%) не выявлено рецидива ($p = 0,392$). Среди 54 пациентов без мышечного слоя в послеоперационном препарате у 22 (40,7%) не выявлено рецидива а у 32 (59,3%) выявлен, тогда как среди 277 пациентов с представленным мышечным слоем в препарате у 147 (53,1%) не выявлено рецидива а у 130 (46,9%) - выявлен ($p = 0,097$). Шансы у пациентов, у

которых в послеоперационном материале мышечный слой присутствовал, на рецидив были ниже в 1,645 раза, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,608; 95% ДИ: 0,336–1,099).

По нашим данным возраст пациентов, вид оперативного вмешательства, применяемая энергия, количество опухолей, лечение в раннем послеоперационном периоде (ФДТ, ВПХТ или налаживание СНОМП), патологоанатомическая T-стадия, степень злокачественности опухолей и прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC 2006г. имели значимое влияние на развитие рецидива. Так, с увеличением возраста пациентов или количества опухолей, увеличивалась вероятность развития рецидива: у пациентов с возрастом выше 67 лет вероятность развития рецидива в 2,1 выше, чем у пациентов моложе 67 лет [149]. Медиана возраста пациентов в группе без рецидива составлял 66 (57–71) лет, а среди пациентов с рецидивом – 68,5 (62–73) лет ($p = 0,007$). Оперативное вмешательство также имело влияние на прогноз заболевания. Среди 34 пациентов, которым выполнено eТУР, у 25 (73,5%) пациентов рецидива не выявлено, а у 9 (26,5%) – выявлен, тогда как среди 297 пациентов, которым выполнено cТУР у 144 (48,5%) не выявлено рецидива а у 153 (51,5%) – выявлен ($p = 0,006$). Шансы пациентов после eТУР на рецидив были ниже в 2,951 раза. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,339; 95% ДИ: 0,153–0,750). Среди 16 пациентов, оперированных с помощью лазерной энергии у 15 (93,8%) не выявлено рецидива, а у 1 (6,2%) – выявлен, тогда как среди 315 пациентов, оперированных с помощью биполярного электротока, у 154 (48,9%) не выявлено рецидива, а у 161 (51,1%) – выявлен ($p < 0,001$). Шансы пациентов, оперированных с помощью лазерной энергии (гольмиевый и тулиеый лазеры), на рецидив были ниже в 15,682 раз. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,064; 95% ДИ: 0,008–0,498). Послеоперационное лечение пациентов тоже имело влияние на прогноз заболевания. Среди 80 пациентов, которым налажена СНОМП, у 33 (41,2%) пациентов рецидива не выявлено, а у 47 (58,8%) – выявлен. Среди 37 пациентов, получивших ФДТ в раннем послеоперационном периоде у 20 (54,1%) пациентов рецидив не выявлен, а у 17 (45,9%) пациентов – выявлен. В то же время среди 214

пациентов с ВПХТ в раннем послеоперационном периоде у 116 (54,2%) рецидив не выявлен, а у 98 (45,8%) – выявлен ($p = 0,131$). Однако нами также проведен многофакторный анализ влияния факторов на рецидив заболевания, по результатам которых проведение ВПХТ в раннем послеоперационном периоде уменьшает вероятность рецидива в 1,494 раза (ОШ =0,669; 95%ДИ: 0,453–0,990) ($p=0,044$).

Среди 187 пациентов со стадией Т_a у 110 (58,8%) рецидива не выявлено, а у 77 (41,2%) выявлен рецидив, тогда как у 144 пациентов со стадией Т₁ у 59 (41%) не выявлено рецидива, а у 85 (59%) – рецидив выявлен ($p = 0,001$). Шансы у пациентов со стадией Т₁ на рецидив были выше в 2,058 раза. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,323–3,201). Также среди 231 пациентов с опухолями низкой степени злокачественности у 27 (55%) не выявлено рецидива а у 104 (45%) – выявлен, тогда как среди 100 пациентов с опухолями высокой степени злокачественности у 42 (42%) не выявлено рецидива а у 58 (58%) – выявлен рецидив ($p = 0,03$). Шансы у пациентов с высокой степенью злокачественности опухолей на рецидив были выше в 1,686 раза. Различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,050–2,710).

Прогноз на течение заболевания по прогностической модели EORTC 2006г. также был ассоциирован с вероятностью рецидива.

На прогрессию НМИРМП значимо не влиял ни один из периоперационных факторов ($p>0,05$).

На втором этапе, в соответствии с задачами исследования, был выполнен проспективный анализ молекулярно-генетических подтипов НМИРМП с помощью ИГХ-исследования с антителами к GATA3, CK5/6 и FOXA1, наблюдение пациентов в послеоперационном периоде с повторными операционными вмешательствами при необходимости и анализ полученных результатов. При положительной реакции с антителами к GATA3, положительной реакции с антителами к FOXA1 с итоговым баллом 8 и отрицательной реакции с антителами к CK5/6 опухоль признавалась люминальной. При положительной реакции с антителами к CK5/6, отрицательной реакции с антителами к FOXA1 и отрицательной реакции с антителами к GATA3 опухоль признавалась базально-

плоскоклеточно-подобной. При одновременно положительной или отрицательной реакцией с антителами к GATA3 и CK5/6 решающую роль в определении подтипа играл результат реакции с антителами к FOXA1: при положительной реакции с итоговым баллом от 5 до 8 опухоль признавалась люминально-подобной, при реакции с итоговым баллом от 0 до 4 – промежуточной. По результатам ИГХ-исследования у большинства пациентов опухоли обладали люминальными признаками и были отнесены к люминальным и люминально-подобным опухолям 96 (59,3%) и 51 (31,5%) соответственно. Также были выявлены опухоли промежуточного и базально-плоскоклеточно-подобного подтипов – 5 (3,1%) и 10 (6,2%) соответственно. Полученные данные соответствовали мировым данным и не противоречили аналогичным исследованиям, проведенным как с мышечно-инвазивным, так и с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Далее пациенты были разделены на группы согласно молекулярно-генетическим подтипам, проведен сравнительный анализ прогноза заболевания и анализ влияния на молекулярно-генетических характеристик опухолей на рецидивирование и прогрессию заболевания. По нашим данным, люминальный подтип опухолей был ассоциирован с относительно благоприятным прогнозом и у пациентов с такими опухолями редко встречались рецидивы (32 (33,3%)) и прогрессия опухолей (2 (2,1%)) ($p < 0,001$). У пациентов с люминально-подобными, промежуточными и базально-плоскоклеточно-подобными опухолями значительно чаще встречались рецидивы – 28 (54,9%), 5 (100%) и 9 (90%) случаев соответственно ($p < 0,001$), однако люминально-подобные опухоли не были ассоциированы с прогрессией заболевания (3 (5,9%) случая), тогда как промежуточные (1 (20%) случай) и базально-плоскоклеточно-подобные (5 (50%) случаев) опухоли были ($p < 0,001$) [149]. Наши данные полностью соответствуют мировым данным и являются важным шагом для улучшения онкологических результатов лечения пациентов с НМИРМП.

Также нашей задачей являлась разработка модели прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических факторов. Нами проведен анализ всех периперационных данных и

молекулярно-генетических характеристик 162 пациентов для разработки калькулятора риска рецидива НМИРМП. Для определения значимости молекулярно-генетических подтипов в прогнозировании онкологических результатов пациентов с НМИРМП нами проведен расчет клинических, предоперационных и патогистологических показателей пациентов, которые вошли в исследование согласно критериям включения, невключения и исключения проводимого исследования и которым проводилось ИГХ-исследование, а также послеоперационных показателей, в том числе анализа результатов ИГХ-исследования. Далее был проведен статистический анализ взаимосвязей между зависимой переменной (отсутствие рецидива и прогрессии) и клиническими, предоперационными и патогистологическими показателями. По результатам проведенного анализа были выявлены факторы, статистически значимо влияющие на безрецидивную выживаемость и на выживаемость без прогрессии. Таким образом определены факторы, которые были включены в прогностическую модель: молекулярно-генетический подтип, возраст, количество опухолей и патологоанатомическая стадия. С помощью логистической регрессии определены коэффициенты в уравнении для расчета вероятности развития рецидива для каждого фактора. При люминально-подобном молекулярном типе риск рецидива в среднем в 2,9 раз выше, чем при люминальном. При промежуточном или базально-плоскоклеточном риск выше в 37,2 раза по сравнению с люминальным типом. Пациенты с возрастом старше 67 лет имеют соотношение шансов рецидива по сравнению с группой до 67 лет включительно в 2,1 раза выше. При количестве опухолей от 2 и более шанс рецидива увеличивается в 2,5 раза. При патологоанатомической стадии T1 соотношение шансов рецидива составляет 2,8 по сравнению с теми, у кого стадия Ta. Чувствительность модели составила 77,3%, специфичность – 60,8%, при этом общая прогностическая способность модели была удовлетворительна и составила около 70%. Проведено сравнение нашей прогностической модели с моделью EORTC 2006г. При ROC-анализе площадь под кривой для нашей модели составила 0,774 с 95%-доверительным интервалом от 0,702 до 0,845, что соответствует хорошему качеству построенной прогностической

модели, а для модели по EORTC 2006г. площадь под кривой составила 0,643 с 95% доверительным интервалом от 0,557 до 0,728 [149, 153, 154]. Как видно из вышеописанных данных, наша модель превосходит модель EORTC 2006г. на 20%. Доступность и надежность нашей модели позволяют использовать ее на рутинной основе и учитывать вероятность рецидива в зависимости от молекулярно-генетических особенностей при выборе тактики лечения и наблюдения.

Таким образом, результаты диссертационной работы доказывают, что изучение молекулярно-генетических характеристик опухолей и классификация их по подтипам в зависимости от них позволяют улучшить прогнозирование рецидивирования и прогрессии НМИРМП, что в свою очередь позволяет лучше понимать течение заболевания и предлагать более агрессивные тактики лечения.

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 Ck 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 еТУР, 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 Ск 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПХТ – Внутрипузырная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – Дезоксирибонуклеиновая кислота

ДГПЖ – Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

eTUR\еTUR\еTURB – 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\reTUR\reTURB – Повторная трансуретральная резекция

РМП – Рак мочевого пузыря

РНК – Рибонуклеиновая кислота

cTUR\сTUR\сTURB – Стандартная трансуретральная резекция

СНОМП – Система непрерывного орошения мочевого пузыря

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 227-300.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой.– Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-283-4.
3. Современные тенденции в диагностике рака мочевого пузыря / А.И. Глухов, Н.В. Потолдыкова, С.А. Гордеев, А.З. Винаров, К.А. Поляковский, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко // *Урология.* – 2018. – Т. 5. – С. 100-105. – DOI: 10.18565/urology.2018.5.100-105.
4. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients / W. Martin-Doyle, J.J. Leow, A. Orsola [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 643-650.
5. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer / A. Kamoun, A. de Reyniès, Y. Allory [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – № 77(4). – P. 420-433. – DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006.
6. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma / J. Hedegaard, P. Lamy, I. Nordentoft [et al.] // *Cancer Cell.* – 2016. – Vol. 30. – P. 27-42.
7. International Agency for Research on Cancer : official website. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.] // 2024. – URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
8. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends / S. Antoni, J. Ferlay, I. Soerjomataram, A. Znaor, A. Jemal, F. Bray // *Eur Urol.* – 2017. – Vol. 71. – P. 96-108.
9. Дзидзария, А. Г. Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря : специальность 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Дзидзария Александр

- Гудисович; ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 248 с.
10. Башкатов, С.В. Клиническое значение молекулярно-генетических изменений в клетках уротелия при раке мочевого пузыря / С.В. Башкатов, М.В. Немцова, О.Б. Карякин // Онкоурология. – 2006. – Т. 3. – С. 54-58.
 11. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer / M. Burger, J.W.F. Catto, G. Dalbagni [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63. – P. 234-241.
 12. Ethnic differences in bladder cancer survival / D.S. Yee, N.M. Ishill, W.T. Lowrance, H.W. Herr, E.B. Elkin // Urology. – 2011. – Vol. 78. – P. 544-549.
 13. Parkin, D. M. The global burden of urinary bladder cancer / D.M. Parkin // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 2008. – Vol. 42. – P. 12-20.
 14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. – ISBN 978-94-92671-19-6.
 15. Recurrence and progression of disease in non–muscle-invasive bladder cancer: From Epidemiology to treatment strategy / B.W.G. van Rhijn, M. Burger, Y. Lotan [et al.] // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 56. – P. 430-442.
 16. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women / N.D. Freedman, D.T. Silverman, A.R. Hollenbeck, A. Schatzkin, C.C. Abnet // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – P. 737-745.
 17. Moolgavkar, S.H. Smoking and cancers of bladder and pancreas: risks and temporal trends / S.H. Moolgavkar, R.G. Stevens // J. Natl Cancer Inst. – 1981. – Vol. 67. – P. 15-23.
 18. The global burden of cancer 2013 / Global Burden of Disease Cancer Collaboration, C. Fitzmaurice, D. Dicker [et al.] // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1. – P. 505-527.
 19. Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors / N.D. Smith, S.M. Prasad, R.P. Amit [et al.] // J. Urol. – 2016. – Vol. 195. – P. 290-296.
 20. Pelucchi, C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies / C. Pelucchi, C. La Vecchia // Eur. J. Cancer Prev. – 2009. – Vol. 18. – P. 62-68.

21. Hashim, D. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries / D. Hashim, P. Boffetta // *Ann. Glob. Health.* – 2014. – Vol. 80. – P. 393-411.
22. Cumberbatch, M.G. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years / M.G. Cumberbatch, B. Windsor-Shellard, J.W.F. Catto // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 119. – P. 100-109.
23. The proportion of cancer attributable to occupational exposures / M.P. Purdue, S.J. Hutchings, L. Rushton, D.T. Silverman // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 188-192.
24. Meta-analysis of the relationship between slow acetylation of N-acetyl transferase 2 and the risk of bladder cancer / Y. An, H. Li, K.J. Wang [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2015. – Vol. 14. – P. 16896-16904.
25. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes / L.T. Guey, M. García-Closas, C. Murta-Nascimento [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57. – P. 283-292.
26. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer / L.A. Kiemeny, P. Sulem, S. Besenbacher [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 415-419.
27. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer / L.A. Kiemeny, S. Thorlacius, P. Sulem [et al.] // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 1307-1312.
28. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci / N. Rothman, M. Garcia-Closas, N. Chatterjee [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – № 11. – P. 978-984.
29. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene PSCA confers susceptibility to urinary bladder cancer / X. Wu, Y. Ye, L.A. Kiemeny [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – № 9. – P. 991-995.
30. SLC14A1: a novel target for human urothelial cancer / R. Hou, X. Kong, B. Yang, Y. Xie, G. Chen // *Clin Transl Oncol.* – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 1438-1446. – DOI: 10.1007/s12094-017-1693-3.

31. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer / D. Ramirez, A. Gupta, D. Canter [et al.] // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117. – № 5. – P. 783-786. – DOI: 10.1111/bju.13345.
32. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review / V. Soukup, O. Capoun, D. Cohen [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72. – P. 801-813.
33. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials / R.J. Sylvester, A.P.M. van der Meijden, W. Oosterlinck [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 466-477.
34. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel / R.J. Sylvester, O. Rodríguez, V. Hernández [et al.] // *Eur Urol.* – 2021. – № 79(4). – P. 480-488. – DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.033.
35. Котов, С.В. Молекулярно-генетические подтипы рака мочевого пузыря / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Ш.М. Саргсян // *Вестник урологии.* – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 108-117. – DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-108-117.
36. Печникова, В. В. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря : специальность 3.3.2 «Патологическая анатомия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Печникова Валентина Викторовна; Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского. – Москва, 2023. – 221 с.
37. EAU Guidelines on Non Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016 / M. Babjuk, A. Böhle, M. Burger [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71. – P. 447-461.

38. European Association of Urology Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update / M. Babjuk, M. Burger, E.M. Compérat [et al.] // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 76. – P. 639-657.
39. Immediate Post-Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-Analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review / N. Perlis, A.R. Zlotta, J. Beyene, A. Finelli, N.E. Fleshner, G.S. Kulkarni // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 421-430.
40. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer / T.J.H. Arends, O. Nativ, M. Maffezzini [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 1046-1052.
41. Consensus Statement on Best Practice Management Regarding the Use of Intravesical Immunotherapy with BCG for Bladder Cancer / A.M. Kamat, T.W. Flaig, H.B. Grossman [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 225-235.
42. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage PTa-PT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? / R.J. Sylvester, W. Oosterlinck, S. Holmang [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 231-244.
43. Early vs delayed radical cystectomy compared in highgrade superficial bladder tumors / V. Varca, A. Simonato, M. Esposito [et al.] // *Urologia.* – 2009. – Vol. 76. – P. 83-86.
44. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma / A.M. Kamat, J.R. Gee, C.P. Dinney [et al.] // *J Urol.* – 2006. – Vol. 175. – P. 881-885.
45. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy / E.H. Lambert, P.M. Pierorazio, C.A. Olsson [et al.] // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – P. 33-36.

46. Slovacek, H. Approaches to Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer / H. Slovacek, J. Zhuo, J.M. Taylor // *Curr Oncol Rep.* – 2021. – № 23(9). – P. 105. – DOI: 10.1007/s11912-021-01091-1.
47. Superficial bladder cancer: progression and recurrence / N. Heney, S. Ahmed, M. Flanagan [et al.] // *J Urol.* – 1983. – № 130(6). – P. 1083-1086. – DOI: 10.1016/S0022-5347(17)51695-X.
48. Sylvester, R.J. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Reduces the Risk of Progression in Patients with Superficial Bladder Cancer: A Meta-Analysis of the Published Results of Randomized Clinical Trials / R.J. Sylvester, A.P.M. van der Meijden, D.L. Lamm // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 1964-1970.
49. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients / J.P. Stein, G. Lieskovsky, R. Cote [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 666-675.
50. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients / R.E. Hautmann, R.C. de Petroni, C. Pfeiffer, B.G. Volkmer // *Eur Urol.* – 2012. – Vol. 61. – № 5. – P. 1039-1047. – DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.028.
51. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium / S.F. Shariat, P.I. Karakiewicz, G.S. Palapattu [et al.] // *J Urol.* – 2006. – Vol. 176. – № 6. – Pt. 1. – P. 2414-2422. – DOI: 10.1016/j.juro.2006.08.004.
52. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии / С.В. Котов, А.Л. Хачатрян, Р.И. Гуспанов [и др.] // *Онкоурология.* – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 95-102. – DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102.
53. 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. Журавлева // *Онкоурология.* – 2022. – Т. 18. – № 4. – С. 120-128. – DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-120-128.

54. Wiesner, C. Surgery illustrated - surgical atlas / C. Wiesner, W. Jäger, J.W. Thüroff // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 105. – № 11. – P. 1610-1621. – DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09387.x.
55. Kuo, J.Y. Prevention of obturator jerk during transurethral resection of bladder tumor / J.Y. Kuo // *JTUA.* – 2008. – Vol. 19. – P. 27-31.
56. An Alternative technique to prevent of obturator nerve stimulation during lateral bladder tumors transurethral resection / J.G. Rodríguez, A.J. Monzón, R.C.G. Alvarez [et al.] // *Actas Urol Esp.* – 2005. – Vol. 29. – P. 445-447.
57. Case report : A rare case of extravesical, extraperitoneal metastasis after transurethral resection of urothelial carcinoma / H.C. Lim, T.L. Khong, T.A. Ong, A.C. Roslani, C.W. Ang // *Urol Case Rep.* – 2020. – Vol. 29. – P. 101017.
58. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours / O. Traxer, F. Pasqui, B. Gattegno [et al.] // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 94. – P. 492-496.
59. Circulating tumor cells in patients with advanced urothelial carcinoma of the bladder: Association with tumor stage, lymph node metastases, FDG-PET findings, and survival / J. Abrahamsson, K. Aaltonen, H. Engilbertsson [et al.] // *Urol Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – № 10. – P. 606.e9-606.e16. – DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.05.021.
60. Transurethral resection syndrome after bladder perforation / I. Dorotta, A. Basali, M. Ritchey [et al.] // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1536-1538.
61. Can bipolar energy serve as an alternative to monopolar energy in the management of large bladder tumours >3 cm? A prospective randomised study / M.A. Mahmoud, A. Tawfick, D.E. Mostafa [et al.] // *Arab J Urol.* – 2019. – Vol. 17. – № 2. – P. 125-131. – DOI: 10.1080/2090598X.2019.1590517.
62. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial / V. Venkatramani, A. Panda, R. Manojkumar [et al.] // *J Urol.* – 2014. – Vol. 191. – P. 1703. – DOI: 10.1016/j.juro.2013.12.004.
63. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer / S. Xishuang, Y. Deyong, C. Xiangyu [et al.] // *J Endourol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 69-73.

64. Can a second resection be avoided after initial thulium laser endoscopic en bloc resection for non-muscle invasive bladder cancer? A retrospective single-center study of 251 patients / W. Zhou, W. Wang, W. Wu [et al.] // *BMC Urol.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 30. – DOI: 10.1186/s12894-020-00599-1.
65. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis / Y.P. Wu, T.T. Lin, S.H. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – № 45. – P. e5372. – DOI: 10.1097/MD.0000000000005372.
66. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer / M. Kramer, V. Altiery, R. Hurl [et al.] // *Eur Urol Focus.* – 2017. – Vol. 3. – № 6. – P. 567-576. – DOI: 10.1016/j.euf.2016.12.004.
67. Кисляков, Д.А. Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком : специальность 14.01.23 «Урология», 14.03.02 «Патологическая анатомия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кисляков Дмитрий Андреевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 174 с.
68. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: A prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up / J. Chen, Y. Zhao, S. Wang [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2016. – Vol. 48. – № 9. – P. 859-865. – DOI: 10.1002/lsm.22565.
69. Is the En Bloc Transurethral Resection More Effective than Conventional Transurethral Resection for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Yang, J. Lin, P. Gao [et al.] // *Urologia Internationalis.* – 2020. – Vol. 104. – № 5-6. – P. 402-409. – DOI:10.1159/000503734.
70. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз» / Н.И. Сорокин, Д.В. Еникеев, А.М. Дымов [и др.] // *Онкоурология.* – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 144-151.

71. En Bloc Resection for Bladder Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Its Differential Effect on Safety, Recurrence and Histopathology / T. Yanagisawa, K. Mori, R.S. Motlagh [et al.] // *Journal of Urology* [Internet]. – 2022. – Vol. 207. – № 4. – P. 754-768. – DOI: 10.1097/JU.0000000000002444.
72. Красный, С.А. Сравнение безопасности и эффективности нового метода моноблочной и стандартной монополярной трансуретральной резекции в лечении первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / С.А. Красный, И.Л. Масанский // *Онкоурология*. – 2019. – Т. 15. – № 3. – С. 102-112.
73. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis / D. Zhang, L. Yao, S. Yu [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 4. – DOI: 10.1186/s12957-019-1776-4.
74. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor / M.W. Kramer, J.J. Rassweiler, J. Klein [et al.] // *World J Urol*. – 2015. – Vol. 33. – № 12. – P. 1937-1943. – DOI: 10.1007/s00345-015-1568-6.
75. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience / Y. Zhu, X. Jiang, J. Zhang [et al.] // *Urology*. – 2008. – Vol. 72. – № 3. – P. 608-612. – DOI: 10.1016/j.urology. 2008.05.028.
76. Safety and efficacy of thulium laser resection of bladder tumors versus transurethral resection of bladder tumors: a systematic review and meta-analysis / G. Long, Y. Zhang, G. Sun [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2021. – Vol. 36. – № 9. – P. 1807-1816. – DOI: 10.1007/s10103-021-03272-7.
77. Forerunner genes contiguous to RB1 contribute to the development of in situ neoplasia / S. Lee, J. Jeong, T. Majewski [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2007. – Vol. 104. – № 34. – P. 13732–13737.

78. Evidence for alternative candidate genes near RB1 involved in clonal expansion of in situ urothelial neoplasia / M.S. Kim, J. Jeong, T. Majewski [et al.] // *Lab Invest.* – 2006. – Vol. 86. – № 2. – P. 175-190.
79. Cordon-Cardo, C. Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression / C. Cordon-Cardo // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* – 2008. – Vol. 42. – № 218. – P. 154-165.
80. Jones, P. A. Pathways of development and progression in bladder cancer: new correlations between clinical observations and molecular mechanisms / P. A. Jones, M. J. Droller // *Seminars in urology.* – 1993. – Vol. 11. – № 4. – P. 177-192.
81. Knowles, M. A. The genetics of transitional cell carcinoma: progress and potential clinical application / M. A. Knowles // *BJU international.* – 1999. – Vol. 84. – № 4. – P. 412-427.
82. Tumor heterogeneity in muscle-invasive bladder cancer / H. W. Kang, W. J. Kim, W. Choi, S. J. Yun // *Translational andrology and urology.* – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 2866-2880.
83. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // *Nature.* – 2014. – Vol. 507. – № 7492. – P. 315-322.
84. Next-Generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets / E.J. Pietzak, A. Bagrodia, E.K. Cha [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72. – P. 952-959.
85. The Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Mutation Is a Strong Indicator of Superficial Bladder Cancer with Low Recurrence Rate / B.W.G. van Rhijn, I. Lurkin, F. Radvanyi [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1265-1268.
86. A Molecular Taxonomy for Urothelial Carcinoma. *Clin. Cancer Res. Off.* / G. Sjödaahl, M. Lauss, K. Lövgren [et al.] // *J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 3377-3386.
87. Mutations in TERT Promoter and FGFR3 and Telomere Length in Bladder Cancer / I. Hosen, P.S. Rachakonda, B. Heidenreich [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 137. – P. 1621-1629.

88. Knowles, M.A. Molecular Biology of Bladder Cancer: New Insights into Pathogenesis and Clinical Diversity / M.A. Knowles, C.D. Hurst // *Nat. Rev. Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 25-41.
89. P53, P21, PRB, and P16 Expression Predict Clinical Outcome in Cystectomy With Bladder Cancer / S.F. Shariat, H. Tokunaga, J. Zhou [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1014-1024.
90. Advanced Urothelial Carcinoma: Next-Generation Sequencing Reveals Diverse Genomic Alterations and Targets of Therapy / J.S. Ross, K. Wang, R.N. Al-Rohil [et al.] // *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.* – 2014. – Vol. 27. – P. 271-280.
91. Sherr, C.J. The RB and P53 Pathways in Cancer / C.J. Sherr, F. McCormick // *Cancer Cell.* – 2002. – Vol. 2. – P. 103-112.
92. EGFR-Expression in Primary Urinary Bladder Cancer and Corresponding Metastases and the Relation to HER2-Expression. On the Possibility to Target These Receptors with Radionuclides / J. Carlsson, K. Wester, M. De La Torre [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2015. – Vol. 49. – P. 50-58.
93. HER-2/Neu Protein Overexpression and Gene Amplification in Human Transitional Cell Carcinoma of the Bladder / C.L. Coogan, C.R. Estrada, S. Kapur, K.J. Bloom // *Urology.* – 2004. – Vol. 63. – P. 786-790.
94. Her2 Amplification Is Significantly More Frequent in Lymph Node Metastases from Urothelial Bladder Cancer than in the Primary Tumours / A. Fleischmann, D. Rotzer, R. Seiler [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 350-357.
95. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Cell Expression During Adjuvant Treatment After Transurethral Resection for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A New Potential Tool to Identify Patients at Higher Risk of Disease Progression / F.D. Maida, A. Mari, C.S. Gesolfo [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2019. – Vol. 17. – P. e751–e758.
96. Expression of HER3, HER4 and Their Ligand Heregulin-4 Is Associated with Better Survival in Bladder Cancer Patients / A.A. Memon, B.S. Sorensen, P. Melgard [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – P. 2034-2041.

97. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза выживаемости при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, Б.Я. Алексеев [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – № 7(1). – С. 49-54. – DOI: 10.17116/onkolog20187149-54.
98. Development, regeneration and tumorigenesis of the urothelium / G.B. Wiessner, S.A. Plumber, T. Xiang, C.L. Mendelsohn // *Development*. – 2022. – Vol. 149. – № 9. – P. dev198184. – DOI: 10.1242/dev.198184.
99. Retinoid signaling in progenitors controls specification and regeneration of the urothelium / D. Gandhi, A. Molotkov, E. Batourina [et al.] // *Dev Cell*. – 2013. – Vol. 26. – № 5. – P. 469-482. – DOI: 10.1016/j.devcel.2013.07.017.
100. Differentiation of a highly tumorigenic basal cell compartment in urothelial carcinoma / X. He, L. Marchionni, D.E. Hansel [et al.] // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27. – № 7. – P. 1487-1495.
101. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor initiating cells / K.S. Chan, I. Espinosa, M. Chao [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2009. – Vol. 106. – № 33. – P. 14016-14021.
102. The hemidesmosomal plaque. I. Characterization of a major constituent protein as a differentiation marker for certain forms of epithelia / K. Owaribe, J. Kartenbeck, S. Stumpp [et al.] // *Differentiation*. – 1990. – Vol. 45. – № 3. – P. 207-220. – DOI: 10.1111/j.1432-0436.1990.tb00475.x.
103. Cheung, K.J. A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters / K.J. Cheung, A.J. Ewald // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – № 6282. – P. 167-169. – DOI: 10.1126/science.aaf6546.
104. Urothelial carcinoma: stem cells on the edge / W.D. Brandt, W. Matsui, J.E. Rosenberg [et al.] // *Cancer Metastasis Rev*. – 2009. – Vol. 28. – № 3-4. – P. 291-304.
105. Stem cells, cancer, and cancer stem cells / T. Reya, S.J. Morrison, M.F. Clarke, I.L. Weissman // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – № 6859. – P. 105-111.
106. Farsund, T. Cell kinetics of mouse urinary bladder epithelium, II: changes in proliferation and nuclear DNA content during necrosis regeneration, and hyperplasia

caused by a single dose of cyclophosphamide / T. Farsund // *Virchows Arch B Cell Pathol.* – 1976. – Vol. 21. – № 4. – P. 279-298.

107. Keshtkar, A. Cellular morphological parameters of the human urinary bladder (malignant and normal) / A. Keshtkar, A. Keshtkar, P. Lawford // *Int J Exp Pathol.* – 2007. – Vol. 88. – № 3. – P. 185-190. – DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00520.x.

108. Jost, S.P. Comparative morphology of normal and metaplastic human urothelium / S.P. Jost, J.A. Gosling, J. Dixon // *Ann Urol (Paris).* – 1989. – Vol. 23. – № 2. – P. 162-164.

109. Polyploid Superficial Cells that Maintain the Urothelial Barrier Are Produced via Incomplete Cytokinesis and Endoreplication / J. Wang, E. Batourina, K. Schneider [et al.] // *Cell Rep.* – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 464-477.e4. – DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.042.

110. Single-cell analysis reveals urothelial cell heterogeneity and regenerative cues following cyclophosphamide-induced bladder injury / X. Cheng, H. Lai, W. Luo [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. 446. – DOI: 10.1038/s41419-021-03740-6.

111. Walker, B.E. Polyploidy and differentiation in the transitional epithelium of mouse urinary bladder / B.E. Walker // *Chromosoma.* – 1958. – Vol. 9. – № 2. – P. 105-118. – DOI: 10.1007/BF02568069.

112. Role of membrane proteins in permeability barrier function: uroplakin ablation elevates urothelial permeability / P. Hu, S. Meyers, F.X. Liang [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – № 6. – P. F1200-7. – DOI: 10.1152/ajprenal.00043.2002.

113. Distribution of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-4, -8, and -12 in bladder epithelium / P. Acharya, J. Beckel, W.G. Ruiz [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – № 2. – P. F305-18. – DOI: 10.1152/ajprenal.00341.2003.

114. Permeability properties of the intact mammalian bladder epithelium / H.O. Negrete, J.P. Lavelle, J. Berg [et al.] // *Am J Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – № 4. – Pt. 2. – P. F886-F894. – DOI: 10.1152/ajprenal.1996.271.4.F886.

115. Formation of asymmetric unit membrane during urothelial differentiation / T.T. Sun, H. Zhao, J. Provet [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 1996. – Vol. 23. – № 1. – P. 3-11. – DOI: 10.1007/BF00357068.
116. Large scale purification and immunolocalization of bovine uroplakins I, II, and III. Molecular markers of urothelial differentiation / X.R. Wu, M. Manabe, J. Yu, T.T. Sun // *J Biol Chem.* – 1990. – Vol. 265. – № 31. – P. 19170-19179.
117. Wu, X.R. Selective interactions of UPIa and UPIb, two members of the transmembrane 4 superfamily, with distinct single transmembrane-domained proteins in differentiated urothelial cells / X.R. Wu, J.J. Medina, T.T. Sun // *J Biol Chem.* – 1995. – Vol. 270. – № 50. – P. 29752-29759. – DOI: 10.1074/jbc.270.50.29752.
118. Tu, L. Specific heterodimer formation is a prerequisite for uroplakins to exit from the endoplasmic reticulum / L. Tu, T.T. Sun, G. Kreibich // *Mol Biol Cell.* – 2002. – Vol. 13. – № 12. – P. 4221-4230. – DOI: 10.1091/mbc.e02-04-0211.
119. Yu, W. Distinct apical and basolateral membrane requirements for stretch-induced membrane traffic at the apical surface of bladder umbrella cells / W. Yu, P. Khandelwal, G. Apodaca // *Mol Biol Cell.* – 2009. – Vol. 20. – № 1. – P. 282-295. – DOI: 10.1091/mbc.e08-04-0439.
120. Khandelwal, P. Compensatory endocytosis in bladder umbrella cells occurs through an integrin-regulated and RhoA- and dynamin-dependent pathway / P. Khandelwal, W.G. Ruiz, G. Apodaca // *EMBO J.* – 2010. – Vol. 29. – № 12. – P. 1961-1975. – DOI: 10.1038/emboj.2010.91.
121. Apical plasma membrane traffic in superficial cells of bladder urothelium / M.E. Kreft, K. Jezernik, M. Kreft, R. Romih // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – Vol. 1152. – P. 18-29. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.04004.x.
122. Alterations in bladder function associated with urothelial defects in uroplakin II and IIIa knockout mice / T. Aboushwareb, G. Zhou, F.M. Deng [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2009. – Vol. 28. – № 8. – P. 1028-1033. – DOI: 10.1002/nau.20688.
123. Uroplakin 1b is critical in urinary tract development and urothelial differentiation and homeostasis / A.R. Carpenter, M.B. Becknell, C.B. Ching [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 89. – № 3. – P. 612-624. – DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.017.

124. Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux / P. Hu, F.M. Deng, F.X. Liang [et al.] // *J Cell Biol.* – 2000. – Vol. 151. – № 5. – P. 961-972. – DOI: 10.1083/jcb.151.5.961.
125. РООУ : официальный сайт. Бугаев, В.Е. Персонализированное лечение рака мочевого пузыря / В.Е. Бугаев // 2020. – URL: <https://roou.ru/blog/personalizirovannoe-lechenie-raka-mochevogo-puzyrya>.
126. Fradet, Y. Strategies of chemoprevention based on antigenic and molecular markers of early and premalignant lesions of the bladder / Y. Fradet, L. Lafleur, H. LaRue // *J Cell Biochem Suppl.* – 1992. – № 16I. – P. 85-92. – DOI: 10.1002/jcb.240501319.
127. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study / M. Burger, M.N. van der Aa, J.M. van Oers [et al.] // *Eur Urol.* – 2008. – № 54(4). – P. 835-843. – DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.026.
128. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer / B.W. van Rhijn, T.H. van der Kwast, L. Liu [et al.] // *J Urol.* – 2012. – № 187(1). – P. 310-314. – DOI: 10.1016/j.juro.2011.09.008.
129. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer / B.W. van Rhijn, T.C. Zuiverloon, A.N. Vis [et al.] // *Eur Urol.* – 2010. – № 58(3). – P. 433-441. – DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.043.
130. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer / N. Fristrup, B.P. Ulhøi, K. Birkenkamp-Demtröder [et al.] // *Am J Pathol.* – 2012. – № 180(5). – P. 1824-1834. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.01.023.
131. 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 / S.S. Alkhateeb, M. Neill, S. Bar-Moshe [et al.] // *Urol Ann.* – 2011. – № 3(3). – P. 119-126. – DOI: 10.4103/0974-7796.84954.
132. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma / G. Sjö Dahl, M. Lauss, K. Lövgren [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2012. – № 18(12). – P. 3377-3386. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T.

133. Молекулярные подтипы рака мочевого пузыря и первые успехи в персонализированном лечении / В.К. Осетник, Э.М. Мамижев, И.Б. Джалилов, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв // Онкоурология. – 2020. – № 16(1). – С. 106-113. – DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-106-113.
134. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification / G. Sjö Dahl, P. Eriksson, F. Liedberg, M. Höglund // J Pathol. – 2017. – Vol. 242. – № 1. – P. 113-125. – DOI: 10.1002/path.4886.
135. FOXA1 repression drives lineage plasticity and immune heterogeneity in bladder cancers with squamous differentiation / J.I. Warrick, W. Hu, H. Yamashita [et al.] // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 6575. – DOI: 10.1038/s41467-022-34251-3. Erratum in: Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 7920. – DOI: 10.1038/s41467-022-35644-0.
136. Molecular Subtypes of Urothelial Bladder Cancer: Results from a Meta-cohort Analysis of 2411 Tumors / T.Z. Tan, M. Rouanne, K.T. Tan, R.Y. Huang, J.P. Thiery // Eur Urol. – 2019. – № 75(3). – P. 423-432. – DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.027.
137. Intrinsic Subtypes of High-Grade Bladder Cancer Reflect the Hallmarks of Breast Cancer Biology / J.S. Damrauer, K.A. Hoadley, D.D. Chism [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2014. – Vol. 111. – P. 3110-3115.
138. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy / W. Choi, S. Porten, S. Kim [et al.] // Cancer Cell. – 2014. – № 25(2). – P. 152-165. – DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.009.
139. Validation and Extended Description of the Lund Taxonomy for Urothelial Carcinoma Using the TCGA Cohort / N. Marzouka, P. Eriksson, C. Rovira [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 1-12.
140. A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma / O. Patschan, G. Sjö Dahl, G. Chebil [et al.] // Eur Urol. – 2015. – Vol. 68. – № 5. – P. 824-832. – DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.021.
141. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря. Обзор литературы / К.О. Цеденова, М.И. Комаров, А.Д. Панахова [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 103-109.

142. A Genetically Defined Disease Model Reveals That Urothelial Cells Can Initiate Divergent Bladder Cancer Phenotypes / L. Wang, B.A. Smith, N.G. Balanis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117. – P. 563-572.
143. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy / R. Seiler, H.A.D. Ashab, N. Erho [et al.] // *Eur Urol.* – 2017. – № 72(4). – P. 544-554. – DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.030.
144. 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 / D.J. McConkey, W. Choi, Y. Shen [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – № 69(5). – P. 855-862. – DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.034.
145. Impact of Molecular Subtyping and Immune Infiltration on Pathological Response and Outcome Following Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-invasive Bladder Cancer / A. Necchi, D. Raggi, A. Gallina [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – № 77(6). – P. 701-710. – DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.028.
146. Neoadjuvant Pembrolizumab and Radical Cystectomy in Patients with Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer: 3-Year Median Follow-Up Update of PURE-01 Trial / G. Basile, M. Bandini, E.A. Gibb [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2022. – № 28(23). – P. 5107-5114. – DOI: 10.1158/1078-0432.
147. A four-antibody immunohistochemical panel can distinguish clinico-pathological clusters of urothelial carcinoma and reveals high concordance between primary tumor and lymph node metastases / C. Bontoux, T. Rialland, O. Cussenot [et al.] // *Virchows Arch.* – 2021. – Vol. 478. – P. 637-645. – DOI: 10.1007/s00428-020-02951-0.
148. Корочкин, Н. Д. Причины, диагностика и выбор метода лечения пациентов с рецидивным варикоцеле : специальность 3.1.13 «Урология и андрология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Корочкин Никита Дмитриевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 152 с.

149. 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, Р.И. Гуспанов, С.А. Пульбере, Д.В. Литвин // Вестник урологии. – 2025. – Т. 13. – № 3. – С. 71-81. – DOI: 10.21886/2308-6424-2025-13-3-71-81.
150. Игнатюк, А. Н. Современные технологии хирургического лечения перфораций и несостоятельности швов пищевода : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Игнатюк Александр Николаевич. – Гродно, 2024. – 150 с.
151. Низин, П. Ю. Оптимизация показаний к трансуретральным вмешательствам у беременных. по поводу камней мочеточника : специальность 3.1.13 «Урология и андрология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Низин Павел Юрьевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 116 с.
152. Калинин, Н. Е. Минимизация интратенальных осложнений перкутанной нефролитотрипсии : специальность 3.1.13 «Урология и андрология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Калинин Никита Евгеньевич; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 119 с.
153. Бядретдинов, И. Ш. Прогнозирование и профилактика положительного хирургического края. при выполнении радикальной простатэктомии : специальность 3.1.13 «Урология и андрология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Бядретдинов Ильдар Шамилович; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 117 с.
154. Новый инструмент прогнозирования эффективности мини-перкутанной нефролитотрипсии / Д. М. Магомедов, С. В. Котов, С. А. Пульбере [и др.] // Урология. – 2025. – № 1. – С. 60-67. – DOI 10.18565/urology.2025.1.60-67.

155. An integrated multi-omics analysis identifies prognostic molecular subtypes of non-muscle-invasive bladder cancer / S.V. Lindskrog, F. Prip, P. Lamy [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. – P. 2301. – DOI: 10.1038/s41467-021-22465-w.
156. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer / A. Rolevich, A. Minich, T. Nabebina [et al.] // *Cent European J Urol.* – 2016. – Vol. 69. – № 2. – P. 170-177. – DOI: 10.5173/cej.2016.795.
157. 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. – DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-2-101-109.
158. Немцова, М.В. Молекулярный патогенез рака мочевого пузыря / М.В. Немцова, Н.Е. Кушлинский // *Альманах клинической медицины.* – 2015. – № 41. – С. 79-88. – DOI: 10.18786/2072-0505-2015-41-79-88.
159. Патент на изобретение № 2846496 Российская Федерация. Способ прогнозирования развития рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в течение трех лет после хирургического лечения : № 2024135528 : заявл. 27.11.2024 : опубл. 05.09.2025 / Котов С.В., Саргсян Ш.М., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., Пульбере С.А., Зарецкий А.Р., Бадлаева А.С.
160. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder / E. Xylinas, M. Kent, L. Kluth [et al.] // *Br J Cancer.* – 2013. – Vol. 109. – № 6. – P. 1460-1466. – DOI: 10.1038/bjc.2013.372.
161. Свидетельство о регистрации ПО для ЭВМ № 2025685766. Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик : № 2025663529 : заявл. 30.05.2025 : опубл. 26.09.2025 / Саргсян Ш.М., Котов С.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на изобретение № 2846496.
Заявка № 2024135528 от 27.11.2024г.



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство о регистрации ПО для ЭВМ № 2025685766 от 26.09.2025г.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025685766

Модель прогнозирования риска рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на основе молекулярно-генетических характеристик

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Саргсян Шаген Мхитарович (RU), Котов Сергей Владиславович (RU)*

Заявка № **2025663529**Дата поступления **30 мая 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **26 сентября 2025 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 0692e7c1a63006f542401670bca2026
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов