

# Значение мутаций в генах *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* при оценке прогноза немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Михайленко Д.С.<sup>1,2</sup>, Заборский И.Н.<sup>3</sup>, Сергиенко С.А.<sup>3</sup>, Сафиуллин К.Н.<sup>3</sup>,  
Кузнецова Е.Б.<sup>2</sup>, Алексеев Б.Я.<sup>3</sup>, Залетаев Д.В.<sup>1,2</sup>, Немцова М.В.<sup>1</sup>

1 — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

2 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

3 — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский пр-д, д. 3

Имеющиеся сейчас прогностические классификаторы не всегда могут четко выделить группы низкого и высокого риска прогрессии рака мочевого пузыря (РМП). Нами проведен анализ мутаций *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* у 101 пациента с РМП. Показана обратная корреляция мутаций *FGFR3*, *PIK3CA* и/или *TERT* и прямая – *TP53* с увеличением злокачественности опухоли; до 25% пациентов в группах низкого и промежуточного риска немышечно-инвазивного РМП могут иметь мутации, ассоциированные с прогрессией заболевания.

**Ключевые слова:** онкоген, рак мочевого пузыря, мутация.

**Для цитирования:** Михайленко Д.С., Заборский И.Н., Сергиенко С.А., Сафиуллин К.Н., Кузнецова Е.Б., Алексеев Б.Я., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Значение мутаций в генах *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* при оценке прогноза немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 68-69.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.68-69

**Автор для корреспонденции:** Михайленко Дмитрий Сергеевич; **e-mail:** dimserg@mail.ru

**Финансирование.** работа выполнена в рамках государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Significance of mutations in *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* and *TP53* genes in assessing the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer

Mikhaylenko D.S.<sup>1,2</sup>, Zaborsky I.N.<sup>3</sup>, Sergienko S.A.<sup>3</sup>, Safiullin K.N.<sup>3</sup>,  
Kuznetsova E.B.<sup>2</sup>, Alekseev B.Y.<sup>3</sup>, Zaletaev D.V.<sup>1,2</sup>, Nemtsova M.V.<sup>1</sup>

1 — Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Trubetskaya st., 8, Moscow, 119991, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie st., 1, Moscow, 115522, Russia

3 — National Medical Research Center of Radiology 2<sup>nd</sup> Botkinsky pass., 3, Moscow, 125284, Russia

Currently available prognostic classifications cannot clearly identify the cases of low and high risk of bladder cancer (BC) progression. We have analyzed the *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT*, and *TP53* mutations in 101 BC patients. The correlation of *TP53* mutations and absence of mutations in *FGFR3*, *PIK3CA* and/or *TERT* with tumor grade was observed; up to 25% of non-muscle invasive BC cases in low and intermediate risk groups harbor the mutations associated with the disease progression.

**Keywords:** oncogene, bladder cancer, mutation.

**For citation:** Mikhaylenko D.S., Zaborsky I.N., Sergienko S.A., Safiullin K.N., Kuznetsova E.B., Alekseev B.Y., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Significance of mutations in *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* and *TP53* genes in assessing the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 68-69 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.68-69

**Corresponding author:** Mikhaylenko Dmitry S.; **e-mail:** dimserg@mail.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of the Russian Federation.

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

**Accepted:** 20.05.2020

**Р**ак мочевого пузыря занимает 13-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний и 9-е место среди онкологических заболеваний у мужчин в России, представляя собой актуальную проблему современной онкоурологии [1]. В 80% случаев выявляют немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМРМП), в оставшихся 25% случаев — мышечно-инвазивный РМП (МИРМП), а также распространенные формы заболевания [2]. В 10–15% случаев НМРМП прогрессирует в более инвазивную форму, причем имеющиеся сейчас прогностические классификаторы не всегда могут четко выделить группы низкого и высокого риска прогрессии [3]. Остается актуальным вопрос поиска новых, более точных критериев злокачественности НМРМП.

**Цель исследования:** провести анализ мутаций *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* при РМП у пациентов с различными стадиями заболевания и степенью злокачественности опухоли для определения молекулярно-генетических критериев прогноза НМРМП.

### Материалы и методы

Исследованы образцы опухолей, полученных от 101 пациента с РМП. Клиническая стадия Та верифицирована у 13%, Т1 — у 69%, Т2 и выше — у 18% больных. Низкодифференцированная опухоль (high grade - G2/3) выявлена у 33,7% пациентов на стадиях Та-Т1. По клиническим группам пациенты распределились следующим образом: 55 — Та-Т1/G1, 1 — Та/G3, 27 — Т1/G2-3, 18 — Т2 и выше.

Из образцов тканей выделяли геномную ДНК, затем проводили ПЦР 7 и 10 экзонов гена *FGFR3*, 9 и 20 экзонов гена *PIK3CA*, промотора гена *TERT* и экзонов 5–9 гена *TP53*. Полученные ПЦР-продукты секвенировали по Сэнгеру или проводили SNaPshot (реакцию удлинения внутреннего праймера). Выявленные мутации аннотировали по базам данных COSMIC, dbSNP и/или ClinVar. Статистический анализ данных включал сравнение частот мутаций с помощью точного критерия Фишера или непараметрических критериев.

### Результаты

Мутации гена *FGFR3* выявлены в 33%, *TERT* — в 43%, *PIK3CA* — в 11% и *TP53* — в 9% случаев РМП. Наиболее частыми мутациями *FGFR3* были S249C

(61%) и Y375C (18% мутаций), *TERT*: -124C>T (77%) и -146C>T (23% мутаций). Частоты мутаций генов *FGFR3* и/или *PIK3CA* снижаются с увеличением злокачественности РМП: 48%>33%>17% случаев в ряду Та-1G1>T1G3>T2-4, но малый объем подгрупп не позволяет сделать достоверного вывода о наличии корреляции. Если рассматривать как классифицирующий признак наличие мутации хотя бы в одном из трех онкогенов *FGFR3*, *PIK3CA* и *TERT*, то показана достоверная обратная корреляция с увеличением злокачественности РМП: 73%>52%>33% при сравнении Та-1G1>T1G3>T2-4 ( $p = 0,03$ ). Напротив, частота точковых мутаций в гене *TP53* возрастает по мере увеличения злокачественности РМП: 2%>11%>28% в том же порядке когорт пациентов. Таким образом, суммарно до 25% пациентов в группах низкого и промежуточного риска НМРМП могут иметь мутации, ассоциированные с прогрессией РМП.

### Выводы

Определение частых мутаций в генах *FGFR3*, *PIK3CA*, *TERT* и *TP53* в ткани первичной опухоли может учитываться при оценке способности НМРМП прогрессировать в группах пациентов низкого и промежуточного риска.

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
2. Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15(1): 25–41.
3. Apollo A., Ortenzi V., Scatena C., Zavaglia K., Aretini P., Lessi F. et al. Molecular characterization of low grade and high grade bladder cancer. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0210635.

### References

1. Malignant tumors in Russia in 2017: morbidity and mortality. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Herten Research Institute of Oncology - branch of the NMRC of Radiology. 2018, 250 pp. (In Russ.)
2. Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15(1): 25–41.
3. Apollo A., Ortenzi V., Scatena C., Zavaglia K., Aretini P., Lessi F. et al. Molecular characterization of low grade and high grade bladder cancer. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0210635.