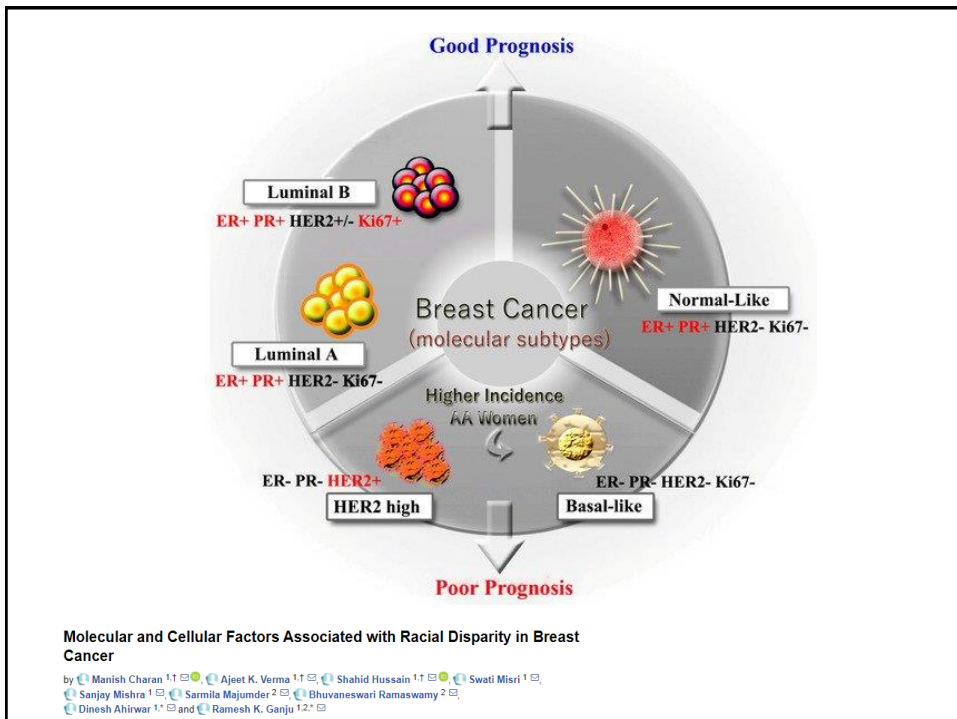


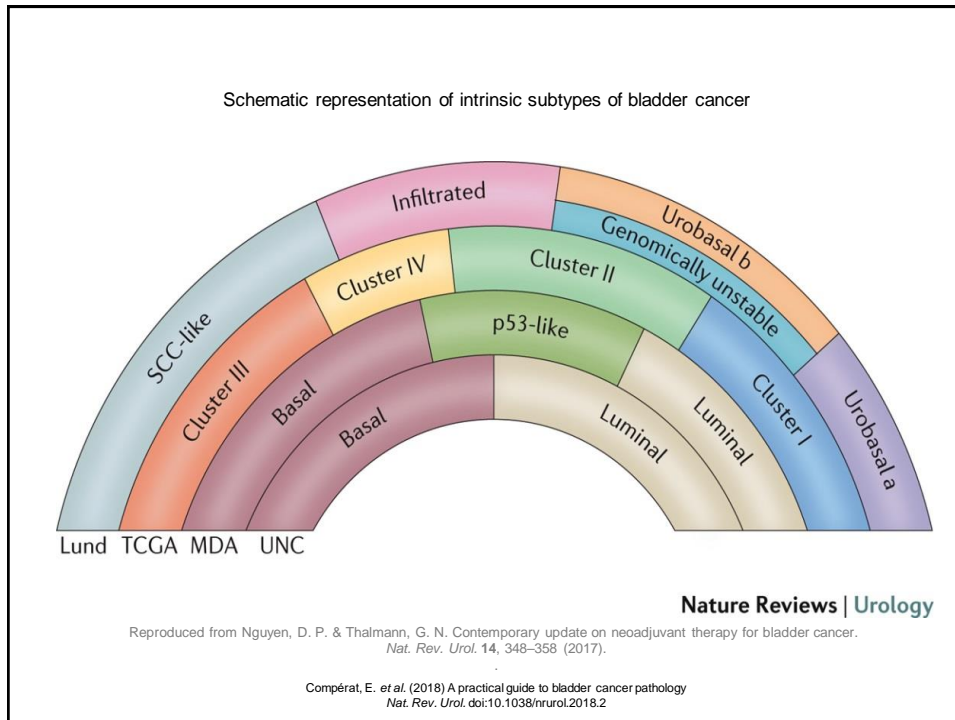
# «Суррогатные молекулярные подтипы рака мочевого пузыря»

А.В. Хохлова, А.Г. Кудайбергенова

1 октября 2021 г.

Москва





## Классификации из Лунда (Department of Clinical Sciences, Oncology, Lund University, Lund, Sweden )

- **2010:** MS1 и MS2
- **2012:** MS1 на две группы (MS1a и MS1b) и подтип MS2 на пять групп (MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1 и MS2b2.2)
- **2013:** уробазальный A (UroA), уробазальный B (UroB), плоскоклеточно-подобный (SSCL) и геномнестабильные (GU)
- **2014:** UroA, Uro B, GU, инфильтративный, SSCL.
- В группах инвазивные и неинвазивные карциномы

2010

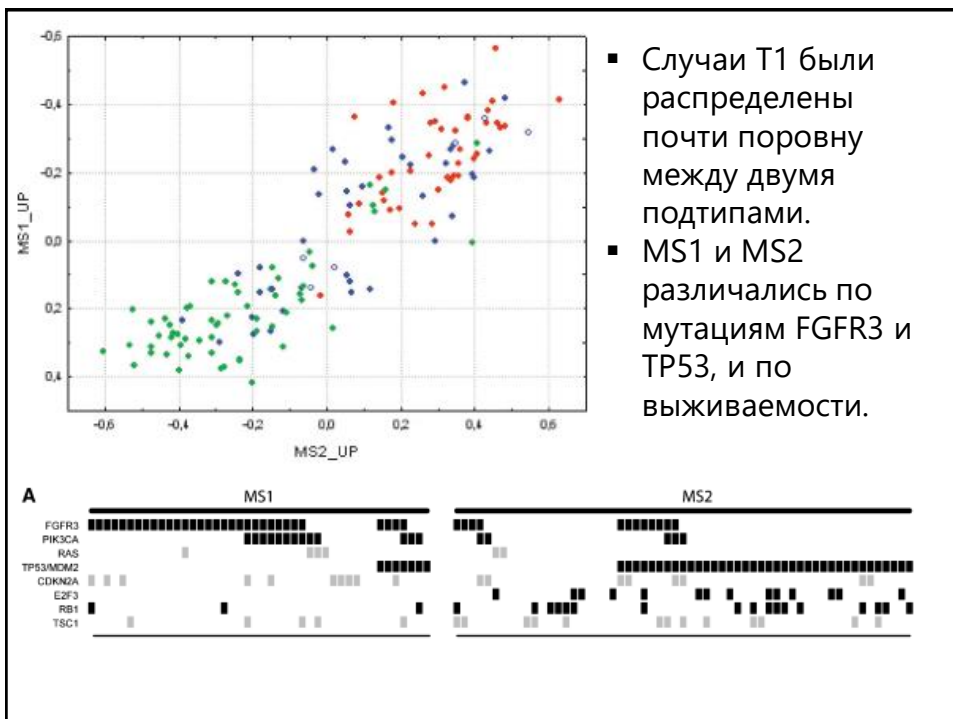
Integrated Systems and Technologies

Cancer  
Research

### Combined Gene Expression and Genomic Profiling Define Two Intrinsic Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma and Gene Signatures for Molecular Grading and Outcome

David Lindgren<sup>1</sup>, Attila Frigyesi<sup>2</sup>, Sigurdur Gudjonsson<sup>3</sup>, Gottfrid Sjödal<sup>1</sup>, Christer Hallden<sup>4</sup>, Gunilla Chebil<sup>5</sup>, Srinivas Veerla<sup>1</sup>, Tobias Ryden<sup>6</sup>, Wiking Månsson<sup>3</sup>, Fredrik Liedberg<sup>7</sup>, and Mattias Höglund<sup>1</sup>

- 144 образца; анализ мутаций *FGFR3*, *PIK3CA*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *TP53*, *CDKN2A* и *TSC1*.
- MS1-GI, GII, Ta.
- MSII-GIII,  $\geq$ T2.



## 2012-2013-2014

### A Molecular Taxonomy for Urothelial Carcinoma

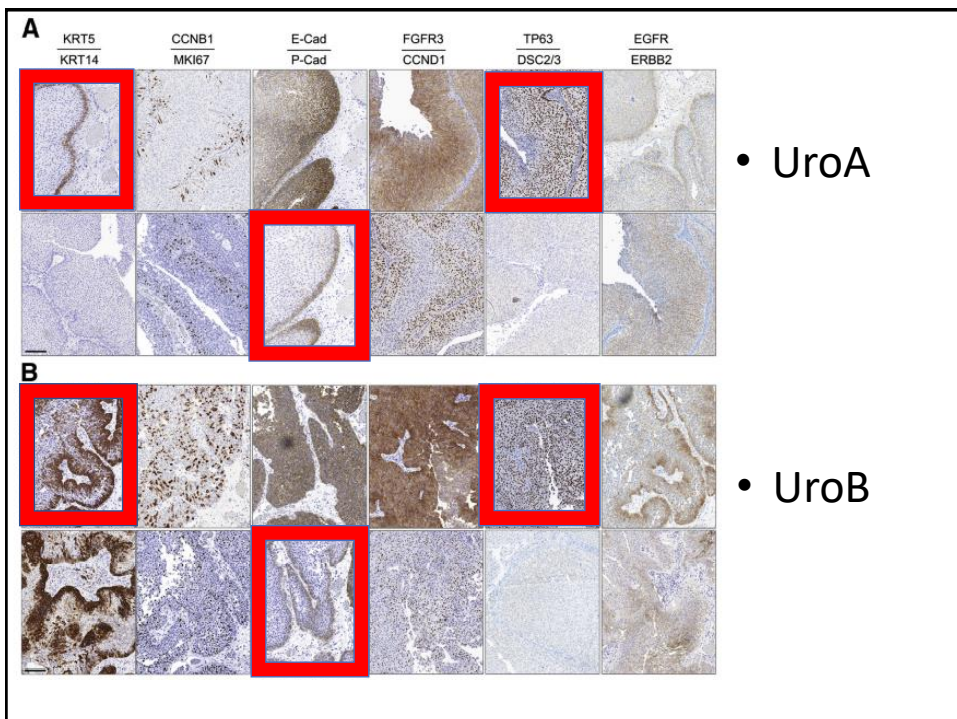
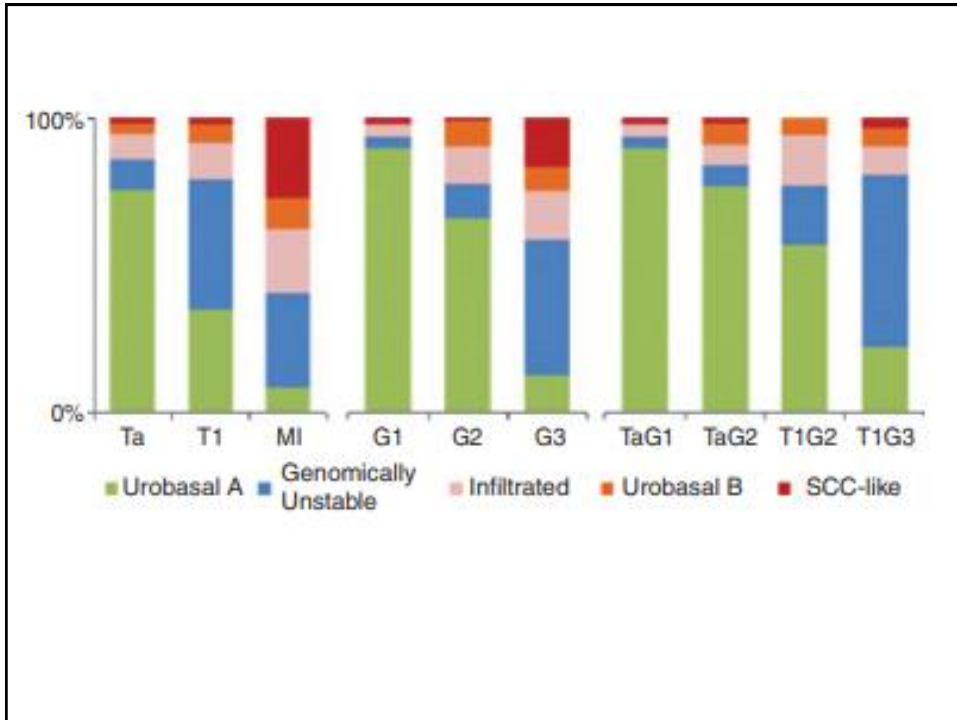
Gottfrid Sjödaahl<sup>1</sup>, Martin Lauss<sup>1</sup>, Kristina Lövgren<sup>1</sup>, Gunilla Chebil<sup>1</sup>, Sigurdur Gudjonsson<sup>2</sup>, Srinivas Veerla<sup>1</sup>, Oliver Patschan<sup>2</sup>, Mattias Aine<sup>1</sup>, Mårten Fernö<sup>1</sup>, Markus Ringné<sup>1</sup>, Wiking Månsson<sup>2</sup>, Fredrik Liedberg<sup>2,4</sup>, David Lindgren<sup>1,3</sup>, and Mattias Höglund<sup>1</sup>

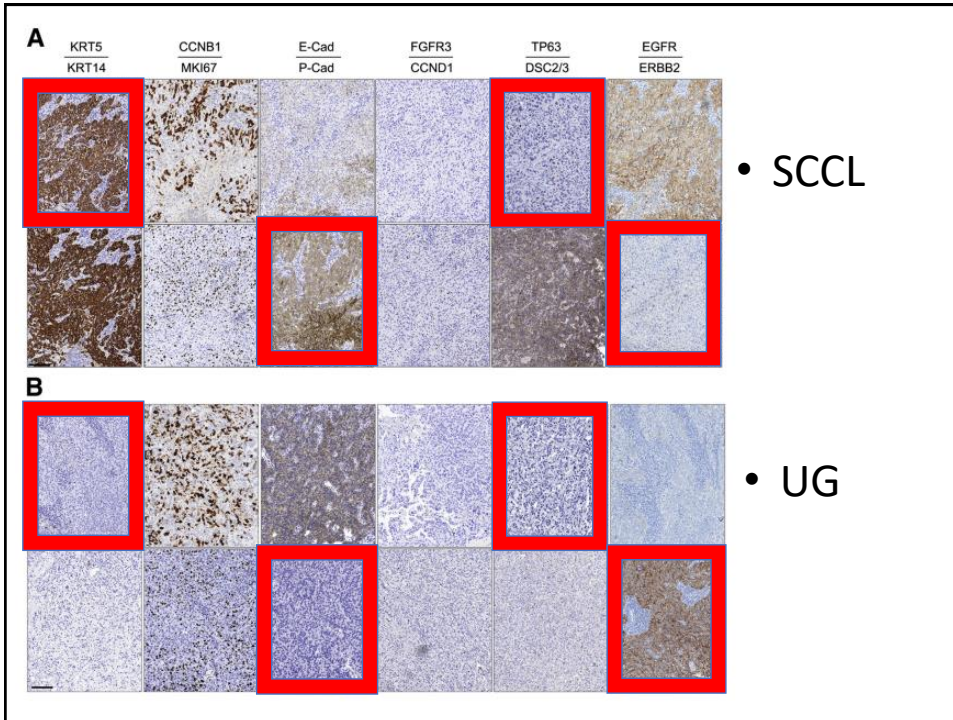
BIOMARKERS, GENOMICS, PROTEOMICS, AND GENE REGULATION

### Toward a Molecular Pathologic Classification of Urothelial Carcinoma

Gottfrid Sjödaahl,\* Kristina Lövgren,\* Martin Lauss,\* Oliver Patschan,<sup>†</sup> Sigurdur Gudjonsson,<sup>†</sup> Gunilla Chebil,\* Mattias Aine,\* Pontus Eriksson,\* Wiking Månsson,<sup>†</sup> David Lindgren,<sup>‡</sup> Mårten Fernö,\* Fredrik Liedberg,<sup>†</sup> and Mattias Höglund\*

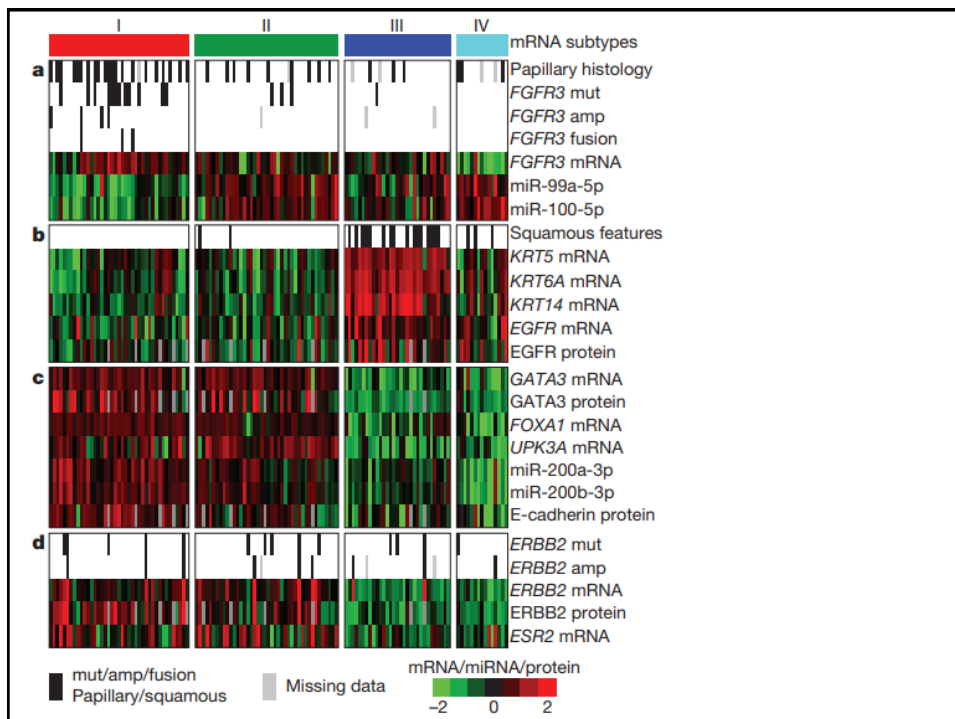
- Экспрессия ключевых генов была подтверждена на уровне белка с помощью ИГХ.
- MS1 две группы (MS1a и MS1b); MS2 пять групп (MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1 и MS2b2.2).
- Три основных подтипова: уробазальный (UroB), геномнестабильный (GU) и SCCL.
- UroA, UroB, GU, Infiltrated, SCC-L.



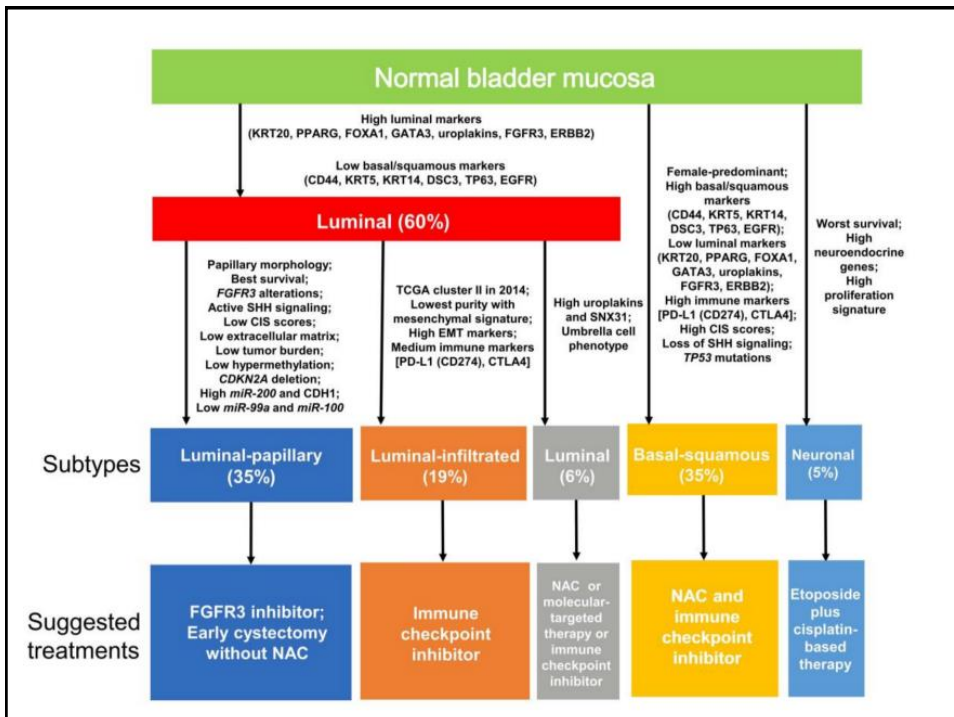
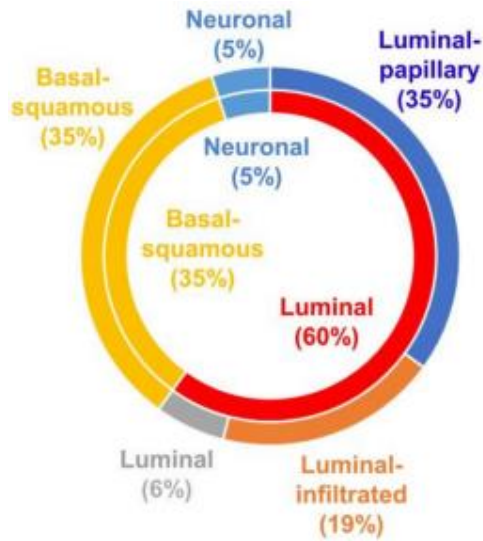


## THE TCGA(The Cancer Genome Atlas) PROJECT (2014)

- Только MIBC, 131 случая.
- Кластер I: папиллярная морфология, нарушение регуляции FGFR3.
- Кластеры I и II: высокий уровень экспрессии HER2 (ERBB2) и ER, GATA3+ и FOXA1+.
- Кластер III похож на плоскоклеточный тип Са головы, шеи и легкого, высокий уровень экспрессии KRT14 и CD44.
- IV похож на III, но также содержит черты окружающей стромы и мышц.



# THE TCGA(The Cancer Genome Atlas) PROJECT (2017)





## THE MD ANDERSON SUBTYPES

- Базальный (KRT5, KRT14, CDH3, CD44) и люминальный (KRT20, CD24, FOXA1, GATA3, ERBB2, ERBB3) тип и p53-подобным.
- Опухоли из группы p53-подобного подтипа в основном были устойчивы к неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина

## 2016

### Bladder Cancer Molecular Taxonomy: Summary from a Consensus Meeting

Seth P. Lerner<sup>a</sup>, David J. McConkey<sup>b</sup>, Katherine A. Hoadley<sup>c</sup>, Keith S. Chan<sup>d</sup>, William Y. Kim<sup>e</sup>, François Radvanyi<sup>f</sup>, Mattias Höglund<sup>g</sup> and Francisco X. Real<sup>h,\*</sup>

<sup>a</sup>Scott Department of Urology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>b</sup>Department of Urology and Department of Cancer Biology, U.T. M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

<sup>c</sup>Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

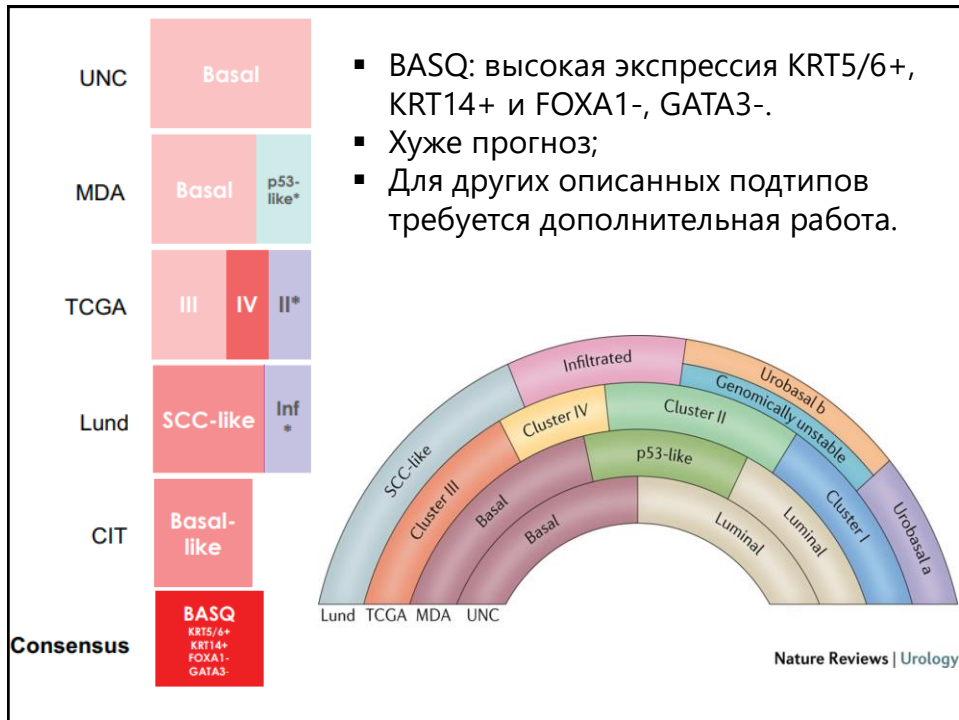
<sup>d</sup>Department of Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Program in Translational Biology and Molecular Medicine, Dan L. Duncan Cancer Center for Cell Gene & Therapy, Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>e</sup>Department of Genetics, Department of Medicine, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

<sup>f</sup>CNRS, UMR 144, Oncologie Moléculaire, Institut Curie, Paris, France

<sup>g</sup>Division of Oncology and Pathology, Department of Clinical Sciences Lund, Lund University, Lund, Sweden

<sup>h</sup>Epithelial Carcinogenesis Group, Spanish National Cancer Research Centre-CNIO, Madrid, Spain and Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain









## 2019

### A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer

Aurélie Kamoun<sup>a,\*</sup>, Aurélien de Reyniès<sup>a,1</sup>, Yves Allory<sup>b,c,1</sup>, Gottfrid Sjö Dahl<sup>d,1</sup>, A. Gordon Robertson<sup>e,1</sup>, Roland Seiler<sup>f</sup>, Katherine A. Hoadley<sup>g</sup>, Clarice S. Groeneveld<sup>a,c,h</sup>, Hikmat Al-Ahmadie<sup>i</sup>, Woonyoung Choi<sup>j</sup>, Mauro A.A. Castro<sup>h</sup>, Jacqueline Fontugne<sup>b,c</sup>, Pontus Eriksson<sup>k</sup>, Qianxing Mo<sup>l</sup>, Jordan Kardos<sup>g</sup>, Alexandre Zlotta<sup>m</sup>, Arndt Hartmann<sup>n</sup>, Colin P. Dinney<sup>o,p</sup>, Joaquim Bellmunt<sup>q</sup>, Thomas Powles<sup>r</sup>, Núria Malats<sup>s</sup>, Keith S. Chan<sup>t,u</sup>, William Y. Kim<sup>v,w</sup>, David J. McConkey<sup>j</sup>, Peter C. Black<sup>x</sup>, Lars Dyrskjøt<sup>y</sup>, Mattias Höglund<sup>k</sup>, Seth P. Lerner<sup>z</sup>, Francisco X. Real<sup>aa</sup>, François Radvanyi<sup>c</sup>, the Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group<sup>1</sup>

- Luminal papillary (LumP), luminal nonspecified (LumNS), luminal unstable (LumU), stroma-rich (15%), basal/squamous (Ba/Sq), neuroendocrine-like (NE-like).
- Ограничениями работы являются ретроспективный сбор клинических данных и отсутствие полной информации о лечении пациентов.

% of MIBC	24%	8%	15%	15%	29%	3%
Class Name	Luminal papillary (LumP)	Luminal non-specified (LumNS)	Luminal unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
						
Differentiation	Urothelial /luminal				Basal	Neuroendocrine
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle +		EGFR +	TP53 -, RB1 -, Cell cycle +
Mutations	<i>FGFR3</i> (40%), <i>KDM6A</i> (38%)	<i>ELF3</i> (35%)	<i>TP53</i> (76%), <i>ERCC2</i> (22%) TMB +, APOBEC +		<i>TP53</i> (61%), <i>RB1</i> (25%)	<i>TP53</i> (94%) <i>RB1</i> (39%)*
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells	
Histology	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variant (36%)			Squamous differentiation (42%)	Neuroendocrine differentiation (72%)
Clinical	T2 stage +	Older patients+ (80+)			Women + T3/T4 stage+	
Median overall survival (yr)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1

\* 94% of these tumors present either RB1 mutation or deletion

## Проблемы

- Наравне с аденокарциномой и плоскоклеточной карциномой легкого и меланомой MIBC имеет высокую мутационную нагрузку (TMB)
- Мультифокальный и метакронный онкогенез;
- Опухоли категории T1 - молекулярно неоднородная группа, что отражается в различном клиническом поведении;
- Много подтипов, много дифференцировок их часто исключают из исследований;
- Молекулярные тестирования – дорого;
- Требуется консенсус по панели маркеров;
- Получено множество данных о молекулярных характеристиках рака мочевого пузыря, но как интегрировать эти результаты для улучшения клинического ведения пациентов неясно.

## Возможное применение

- BASQ-подобные опухоли (кластер III, UroB, SCC) хороший ответ на НАХТ на основе платины (но только 42% pCR, выживаемость не меняется);
- Единственные факторы, значимо связанные с ответом на НАХТ были поражение лимфатических узлов и BASQ-подобный кластер;
- Не реагируют на НАХТ: LumP, TP53 wild-type, но чувствительны к ингибиторам контрольных точек PD-L1 (атезолизумаб), рекомендована ранняя ЦЭ;
- NE-like: этопозид + цисплатин;
- В рекомендациях NCCN, европейских и отечественных урологов-онкологов нет указаний к использованию.

**Спасибо за внимание!**