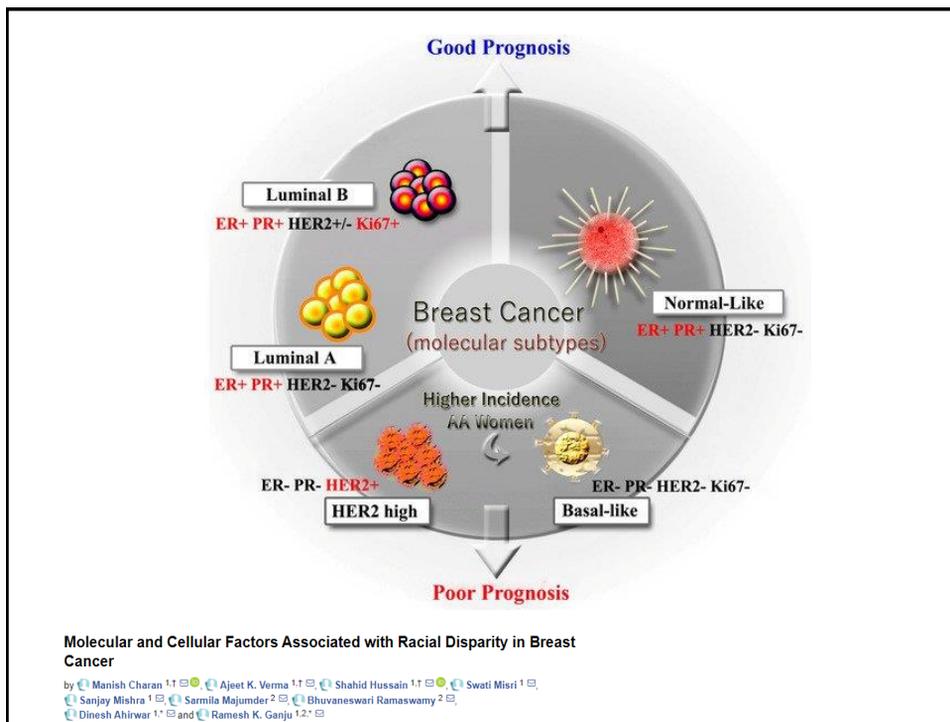


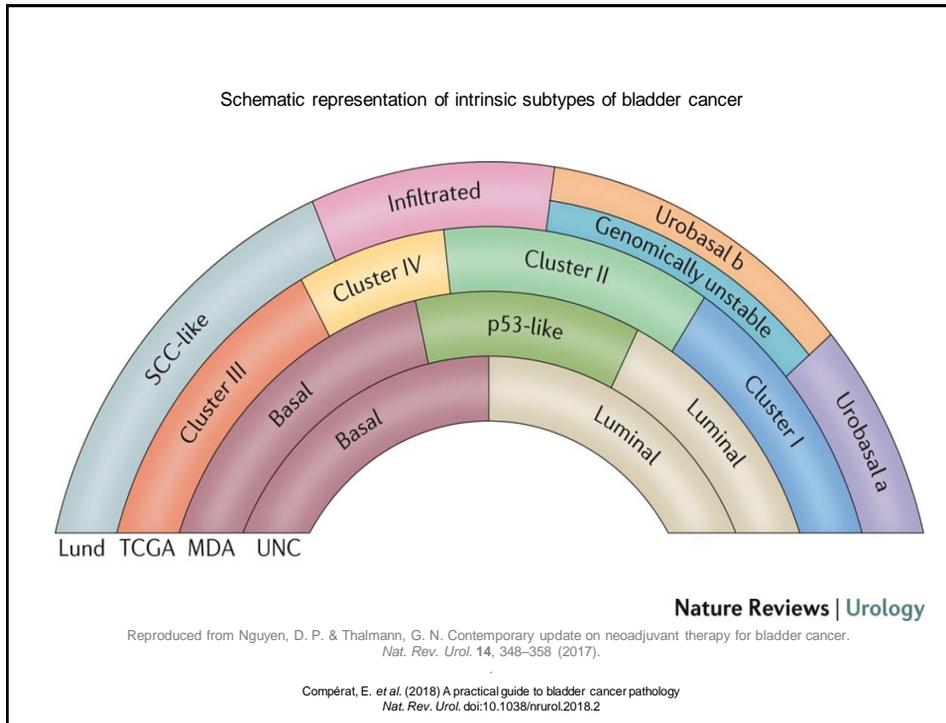
«Суррогатные молекулярные подтипы рака мочевого пузыря»

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

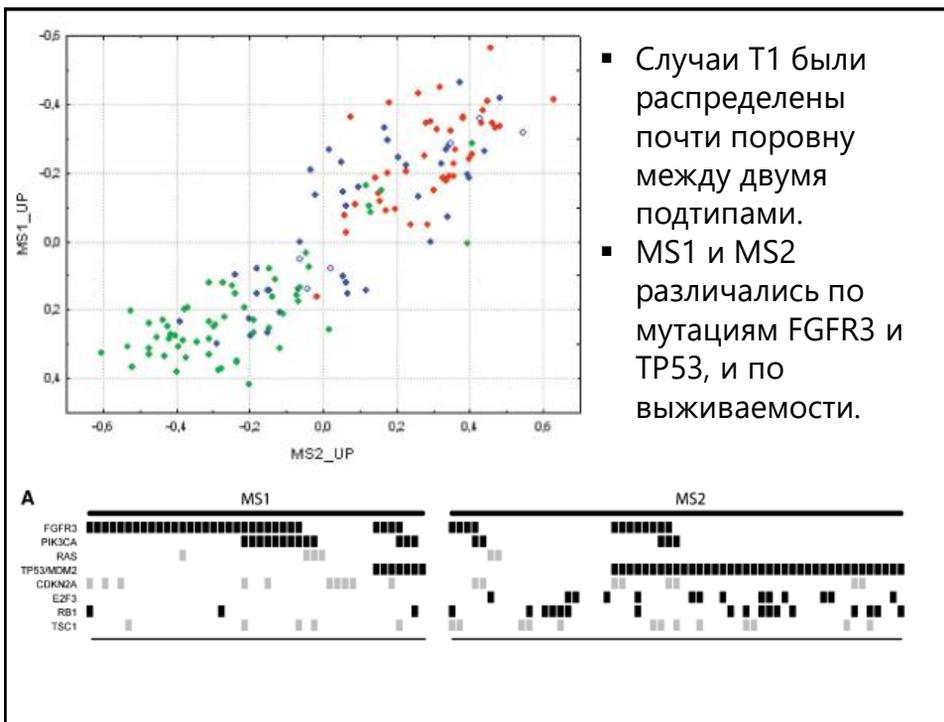
Integrated Systems and Technologies

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 Lindgren¹, Attila Frigyesi², Sigurdur Gudjonsson³, Gottfrid Sjödal¹, Christer Hallden⁴, Gunilla Chebil⁵, Srinivas Veerla¹, Tobias Ryden⁶, Wiking Månsson³, Fredrik Liedberg⁷, and Mattias Höglund¹

- 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

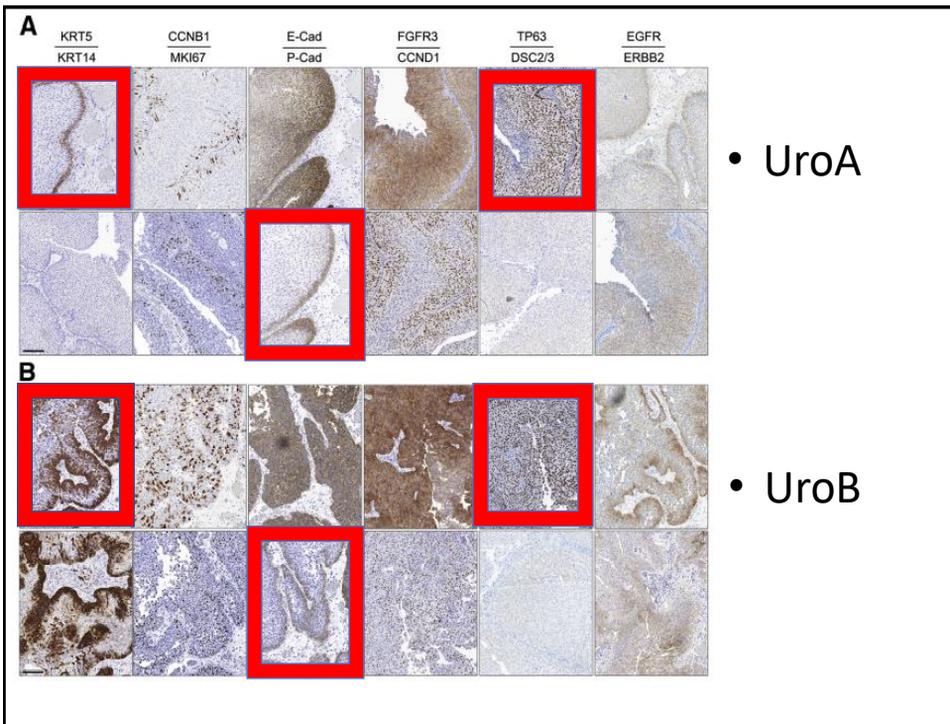
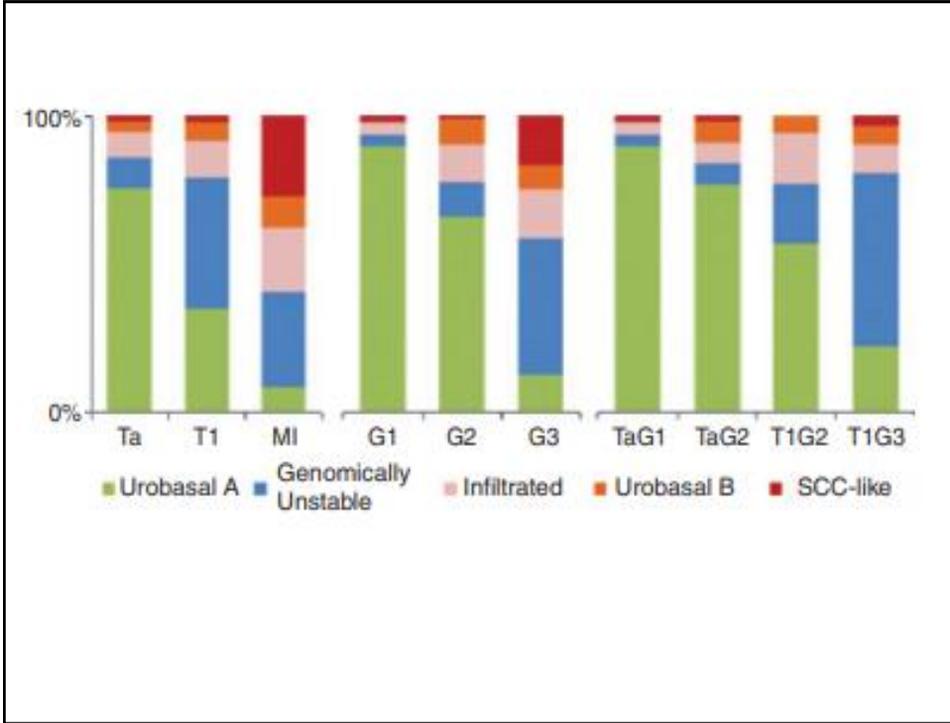
Gottfrid Sjödaahl¹, Martin Lauss¹, Kristina Lövgren¹, Gunilla Chebil¹, Sigurdur Gudjonsson², Srinivas Veerla¹, Oliver Patschan², Mattias Aine¹, Mårten Fernö¹, Markus Ringné¹, Wiking Månsson², Fredrik Liedberg^{2,4}, David Lindgren^{1,3}, and Mattias Höglund¹

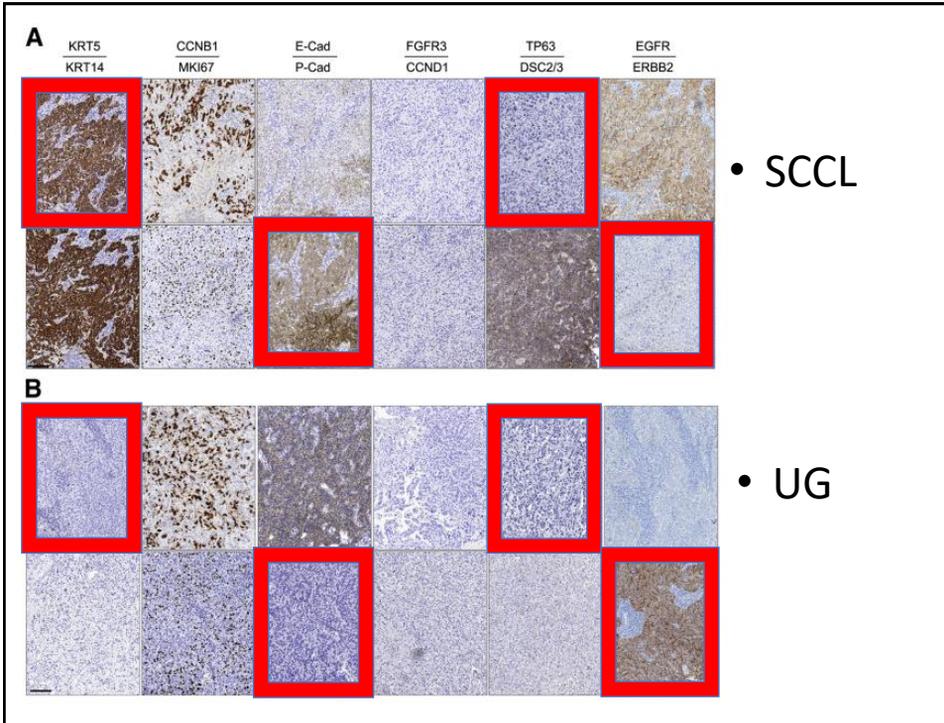
BIOMARKERS, GENOMICS, PROTEOMICS, AND GENE REGULATION

Toward a Molecular Pathologic Classification of Urothelial Carcinoma

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

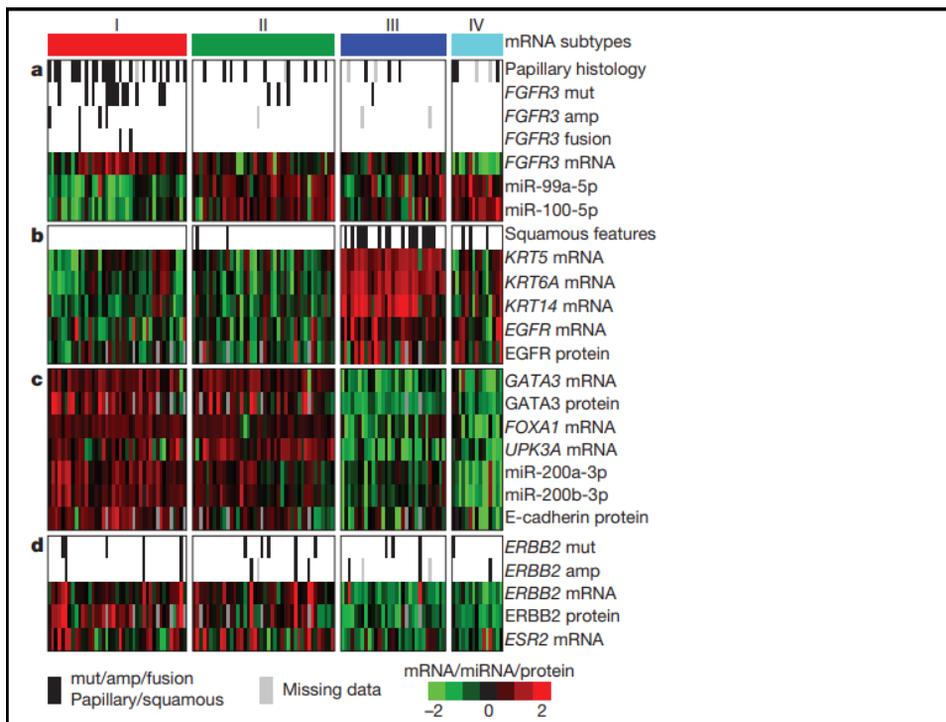
- Экспрессия ключевых генов была подтверждена на уровне белка с помощью ИГХ.
- MS1 две группы (MS1a и MS1b); MS2 пять групп (MS2a1, MS2a2, MS2b1, MS2b2.1 и MS2b2.2).
- Три основных подтипова: уробазальный (UroB), геномнестабильный (GU) и SCCL.
- UroA, UroB, GU, Infiltrated, SCC-L.



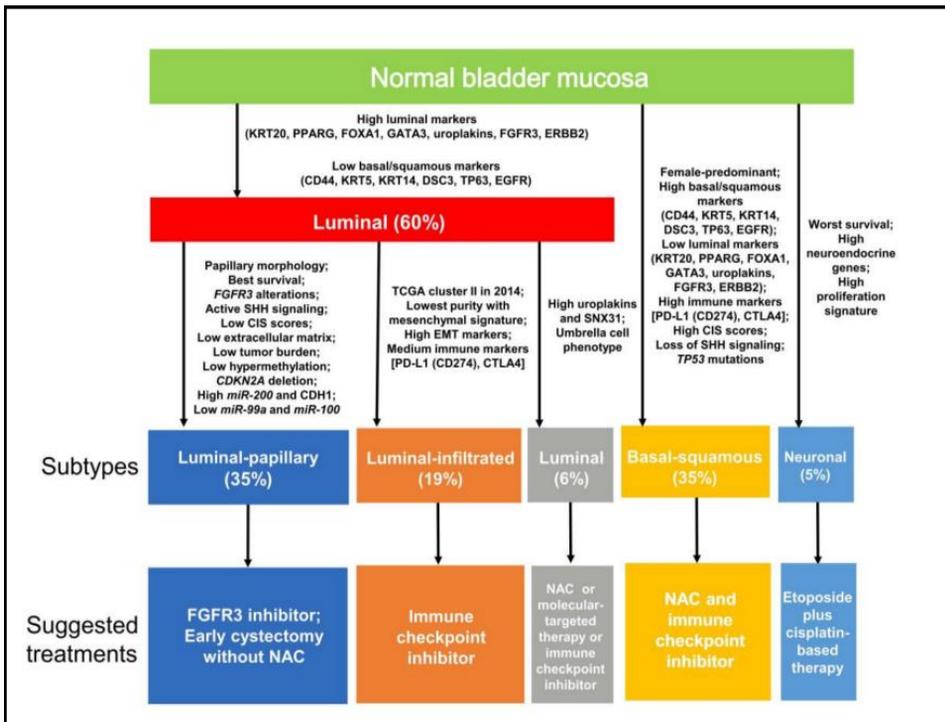
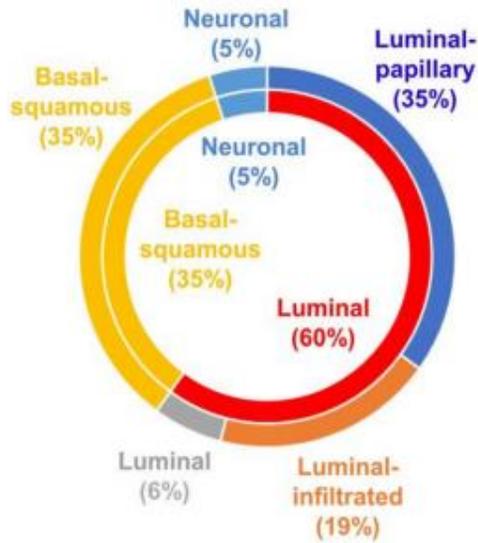


THE TCGA(The Cancer Genome Atlas) PROJECT (2014)

- 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^a, David J. McConkey^b, Katherine A. Hoadley^c, Keith S. Chan^d, William Y. Kim^e, François Radvanyi^f, Mattias Höglund^g and Francisco X. Real^{h,*}

^aScott Department of Urology, Dan L. Duncan Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

^bDepartment of Urology and Department of Cancer Biology, U.T. M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

^cLineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

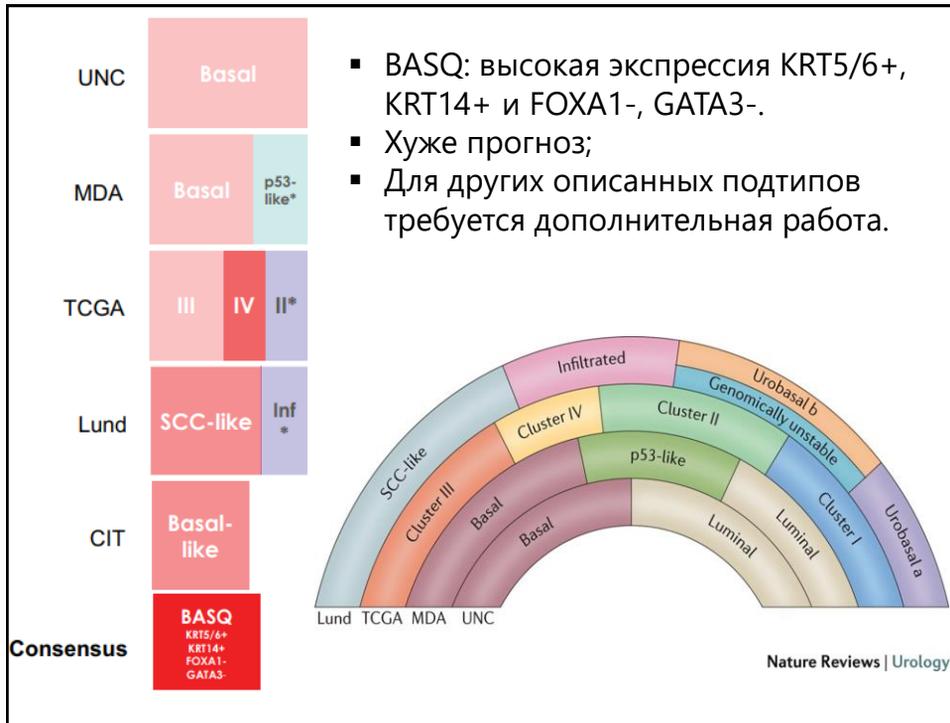
^dDepartment of Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Program in Translational Biology and Molecular Medicine, Dan L. Duncan Cancer Center for Cell Gene & Therapy, Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

^eDepartment of Genetics, Department of Medicine, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^fCNRS, UMR 144, Oncologie Moléculaire, Institut Curie, Paris, France

^gDivision of Oncology and Pathology, Department of Clinical Sciences Lund, Lund University, Lund, Sweden

^hEpithelial Carcinogenesis Group, Spanish National Cancer Research Centre-CNIO, Madrid, Spain and Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

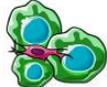


2019

A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer

Aurélie Kamoun^{a,*}, Aurélien de Reyniès^{a,1}, Yves Allory^{b,c,1}, Gottfrid Sjö Dahl^{d,1}, A. Gordon Robertson^{e,1}, Roland Seiler^f, Katherine A. Hoadley^g, Clarice S. Groeneveld^{a,c,h}, Hikmat Al-Ahmadieⁱ, Woonyoung Choi^j, Mauro A.A. Castro^h, Jacqueline Fontugne^{b,c}, Pontus Eriksson^k, Qianxing Mo^l, Jordan Kardos^g, Alexandre Zlotta^m, Arndt Hartmannⁿ, Colin P. Dinney^{o,p}, Joaquim Bellmunt^q, Thomas Powles^r, Núria Malats^s, Keith S. Chan^{t,u}, William Y. Kim^{v,w}, David J. McConkey^j, Peter C. Black^x, Lars Dyrskjøt^y, Mattias Höglund^k, Seth P. Lerner^z, Francisco X. Real^{aa}, François Radvanyi^c, the Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group¹

- 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!