

Новые горизонты в молекулярной диагностике рака мочевого пузыря

Арыбжанов Д.Т.

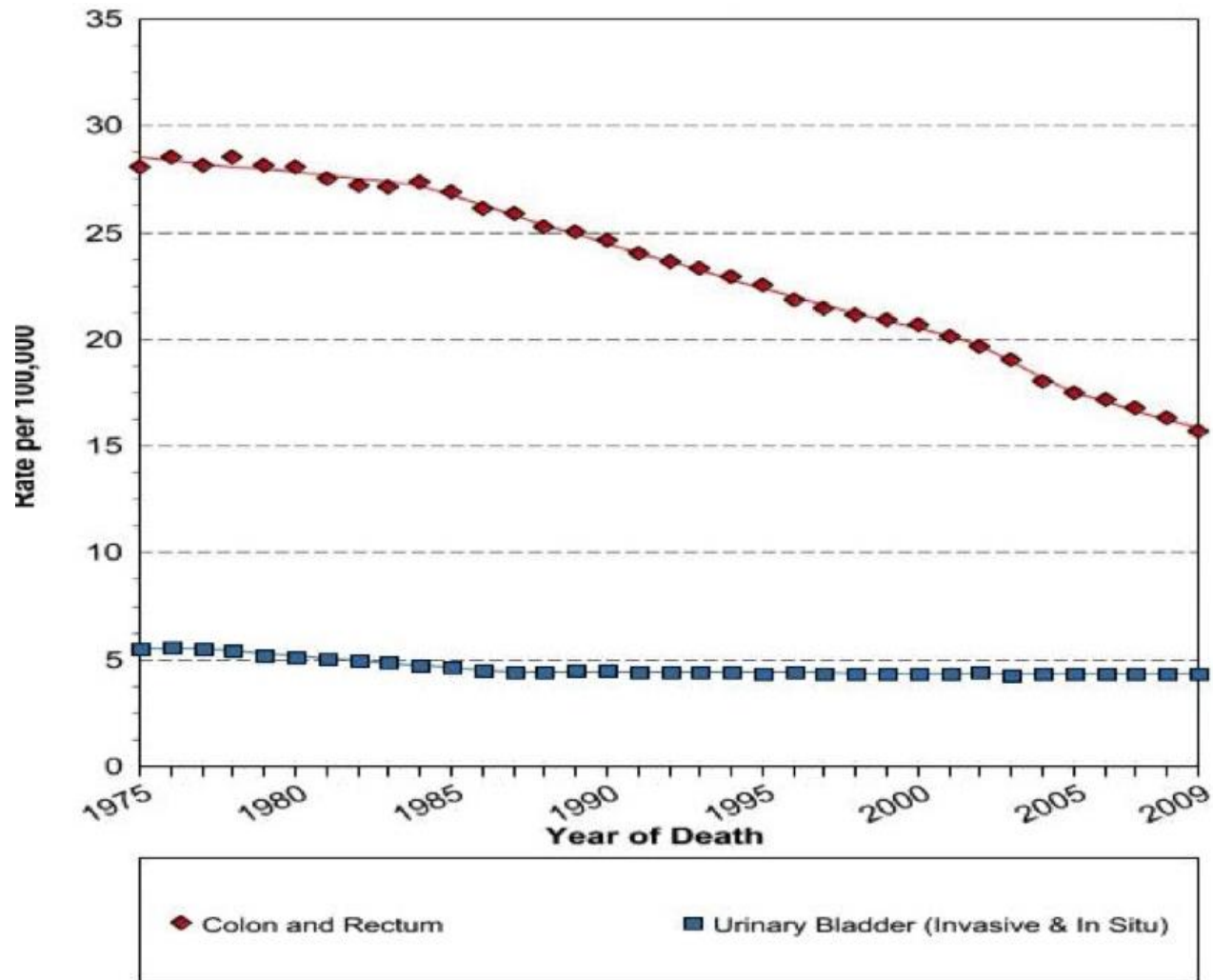
Общая информация:

- Данный симпозиум/доклад организован при поддержке филиала ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
- Информация представленная на слайдах выражает точку зрения лектора и необязательно отражает позицию филиала ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
- Презентация может содержать информацию об использовании лекарственных средств за рамками их одобренных инструкций

Раскрытие информации о взаимодействии с фармацевтическими компаниями:

- Поддержка исследования/Исследователь: нет
- Сотрудник: нет
- Консультант:
- Держатель акций: нет
- Гонорары: нет
- Научный экспертный совет: нет

Смертность при РМП

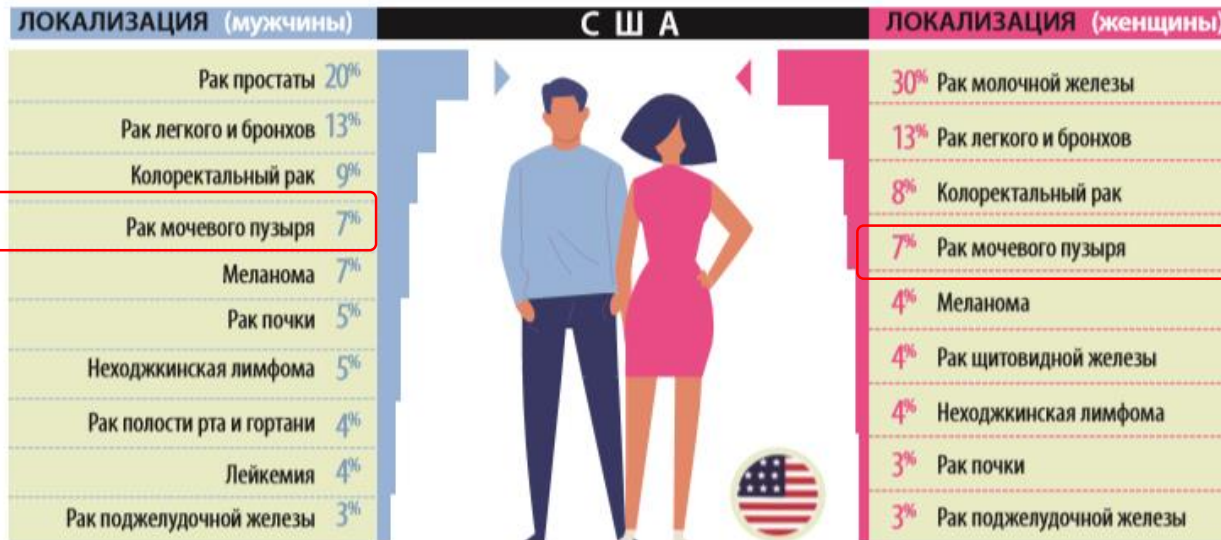
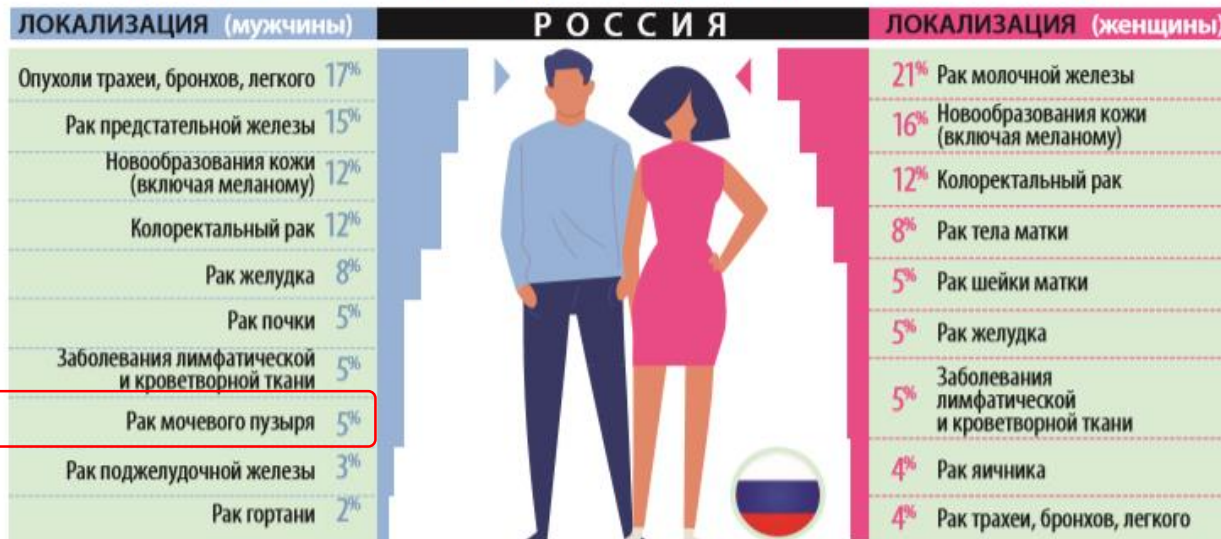


Смертность при РМП

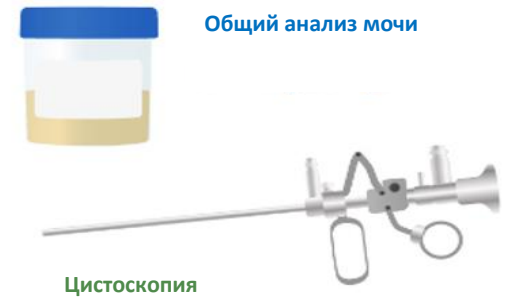


**5-летняя
смертность
(все возрасты,
оба пола)**

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ



Факторы риска и Диагностика РМП



Другие лабораторные тесты



Визуализация



Анамнез и обследования

**Употребление табака является
ГЛАВНЫМ
фактором риска развития УР.**

Окончательный диагноз УР ставят на основании цистоскопии и гистологической оценке образцов ткани мочевого пузыря.

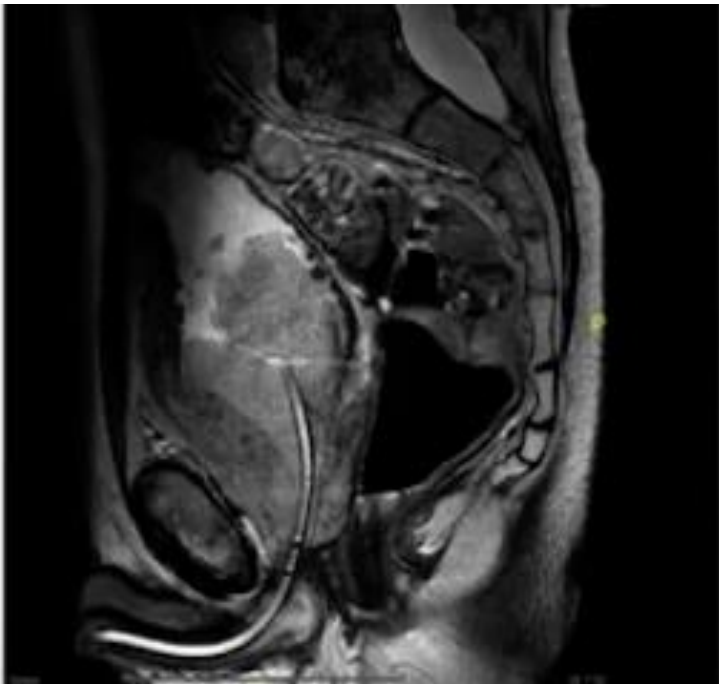
- Sanli, O., Dobruch, J., et al. (2017). Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 3: 17022.
- Ku, J.H., ed. (2018). Bladder cancer. London, UK: Academic Press.

Патогенез

Немышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC) и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC) развиваются разными путями и имеют различные молекулярные особенности.



Обоснование возможного хирургического лечения: предотвращение локальных осложнений



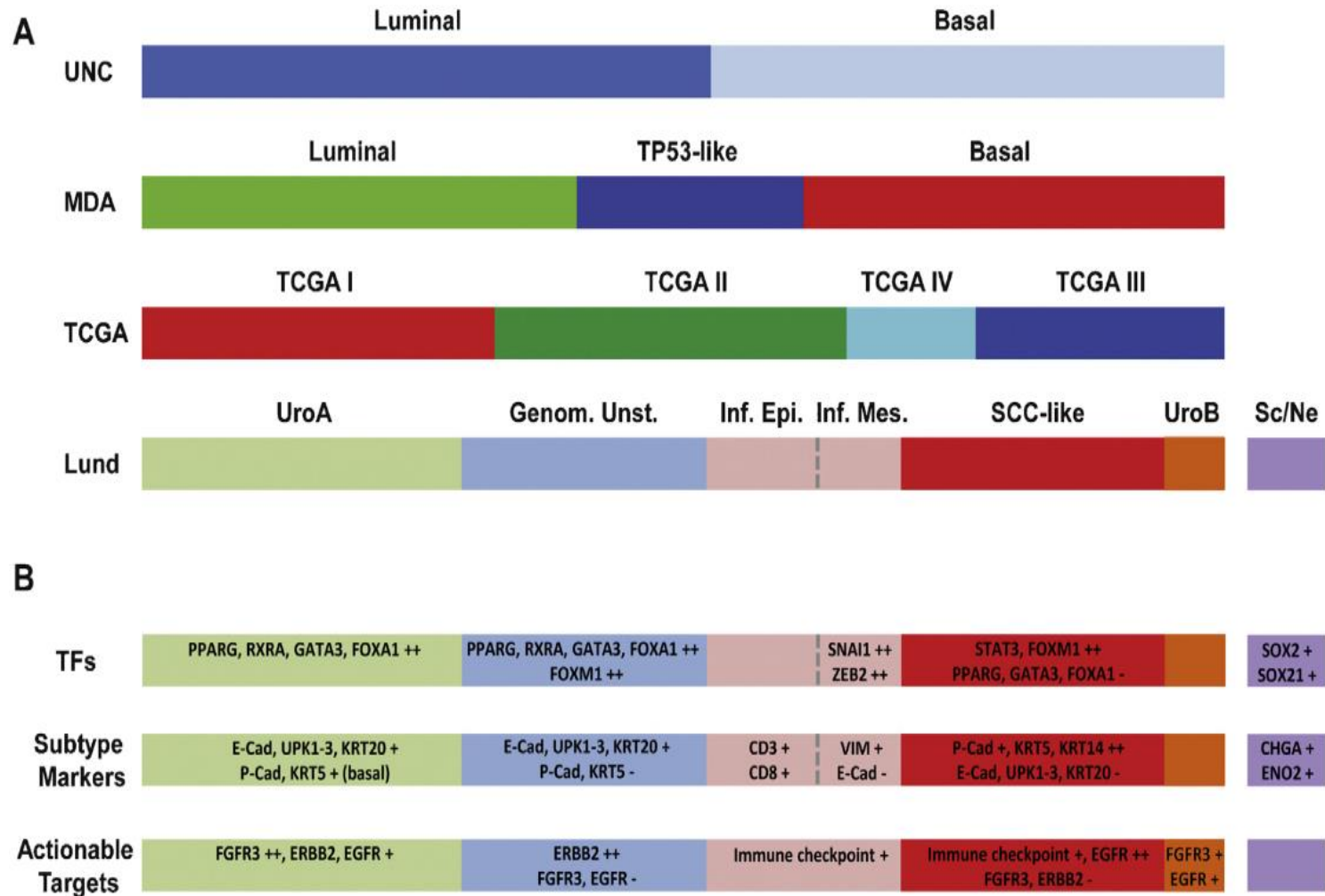
**Гематурия, тампонада мочевого
пузыря, гидронефроз, постренальная
анурия...**

Guidelines on

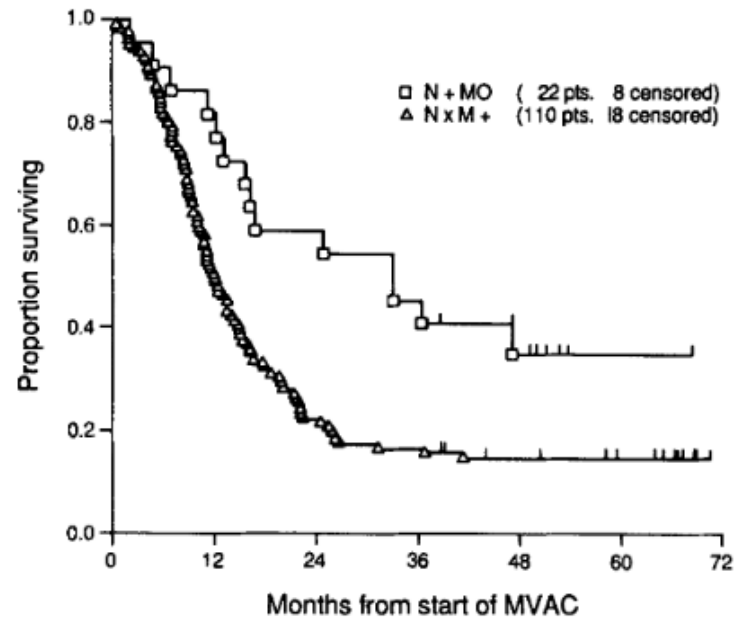
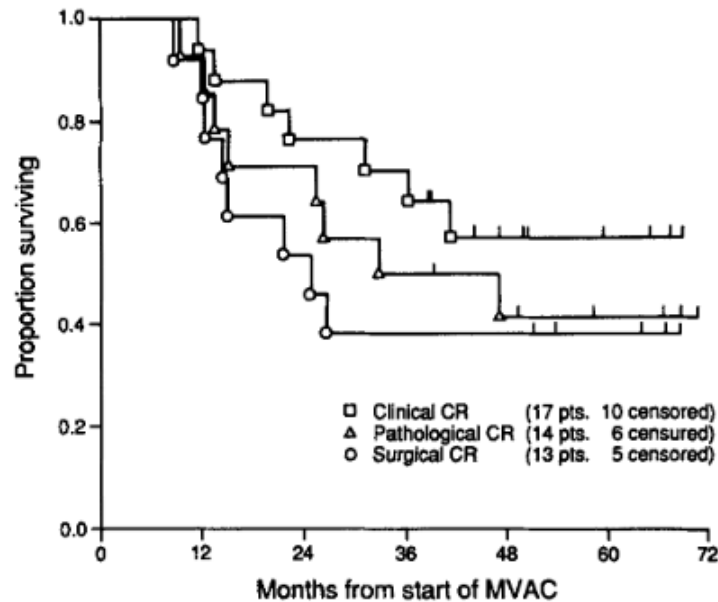
Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Положение	Уровень рекомендаций
Необходимо предлагать радикальную цистэктомию как метод паллиативного лечения пациентам с неоперабельным местнораспространенным процессом (T4b)	Слабый
Необходимо предлагать паллиативную цистэктомию пациентам с симптомами	Слабый

Генетическое типирование - путь будущего?



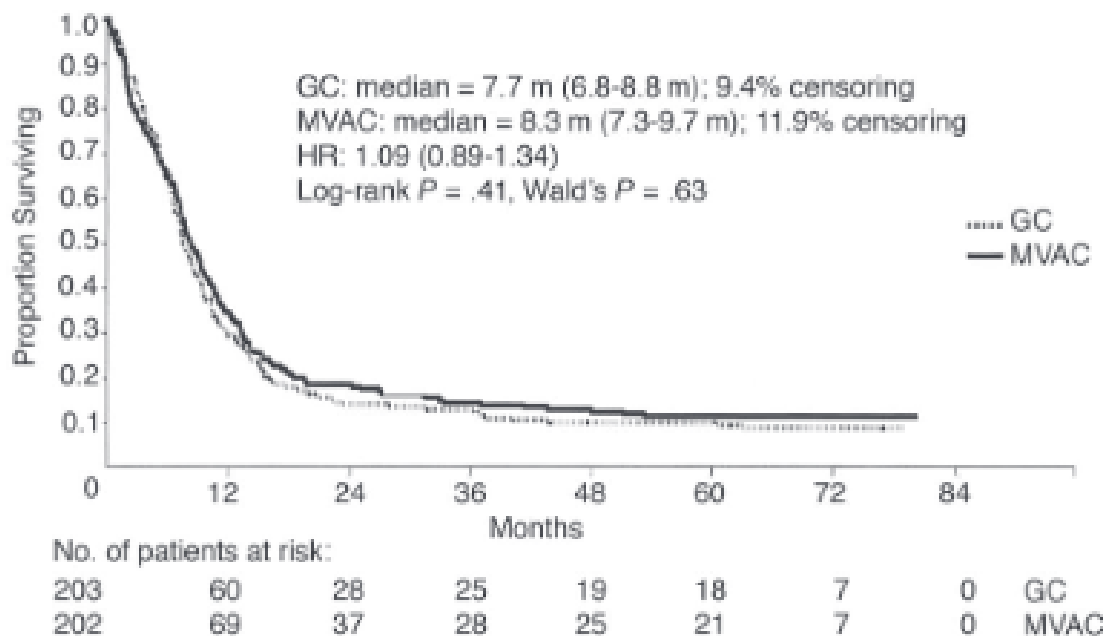
Системное лечение метастатического уротелиального рака: **MVAC** – стандарт терапии



✓ **полный ответ – 36% (52% при N+M0; 33% - NxM1)**

✓ **летальность – 3-4%**

Системное лечение метастатического уротелиального рака: MVAC vs GC



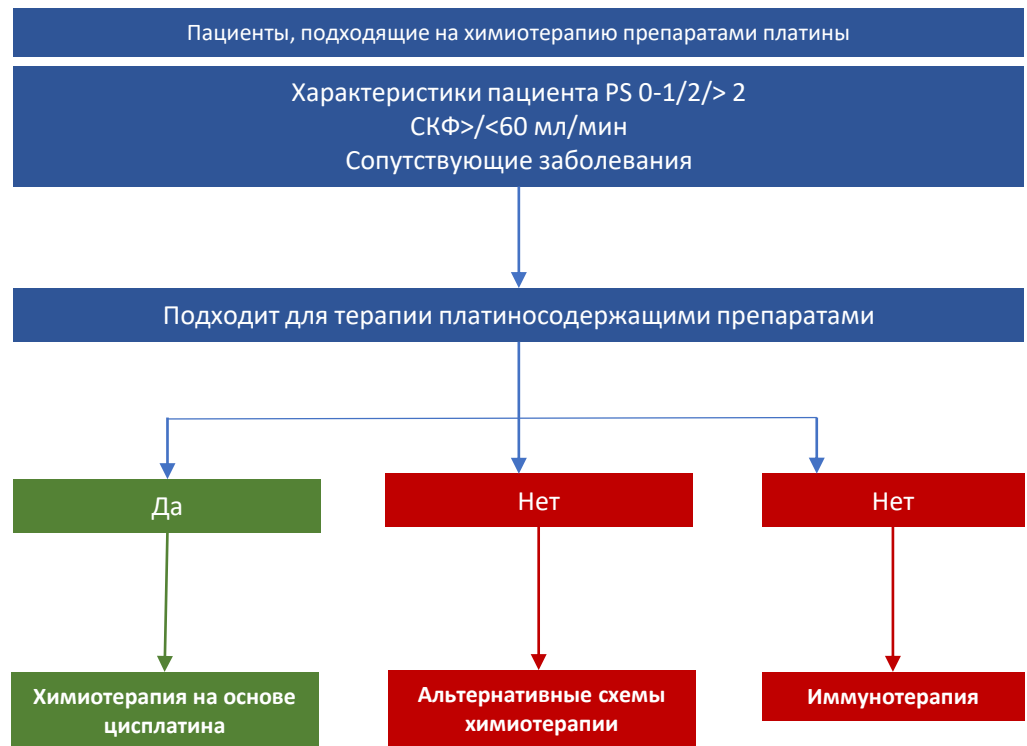
✓ ОВ: 14 мес – GC, 15,2 мес – MVAC

✓ 5-летняя выживаемость:
 13% – GC, 15,3% – MVAC

✓ 5-летняя выживаемость без
 прогрессирования:
 9,8 мес – GP, 11,3 мес – MVAC

Терапевтические опции первой линии терапии:

Химиотерапия на основе цисплатина остается золотым стандартом лечения у пациентов с метастатическим заболеванием.

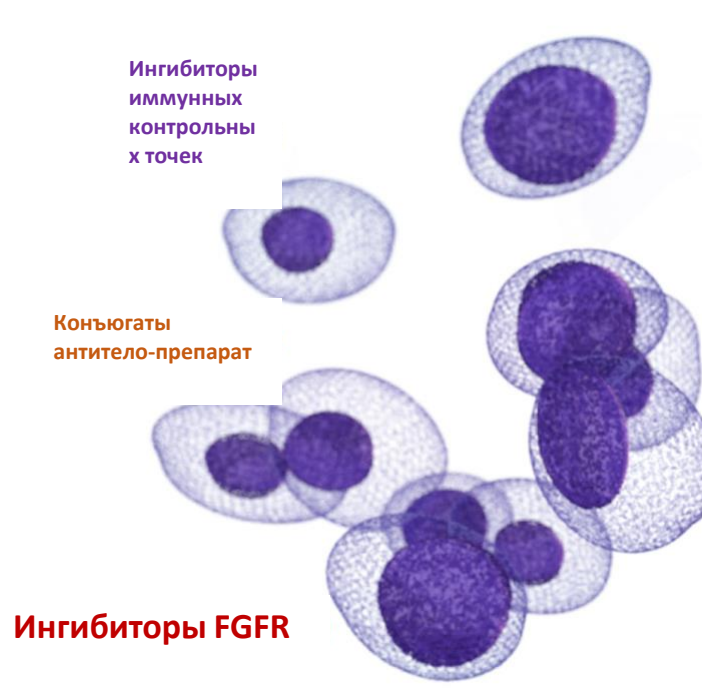


Терапевтические опции второй линии терапии:



Инновационные методы лечения УР

Ряд многообещающих инновационных методов лечения начинают менять подходы врачей к лечению УР, включая применение ингибиторов иммунных контрольных точек, ингибиторов FGFR и конъюгатов антитело-препарат.



Сегодняшний расцвет иммунотерапии



Джеймс Аллисон

Тасуко Хондзе

Современная иммунотерапия

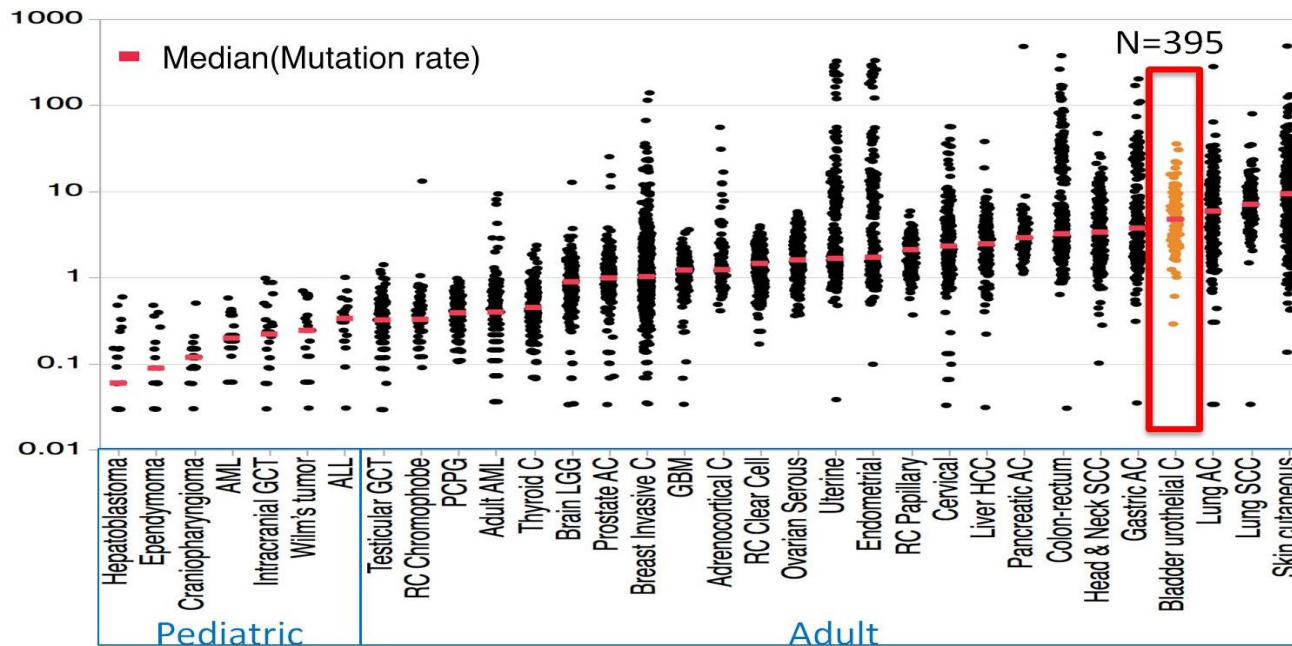
- 1972 г. – Начало изучения противоопухолевых вакцин (БЦЖ)
- 1983 г. – первое исследование ИЛ-2
- 1985 г. – интерферон-альфа
- 1992 –ФНО
- 1996 – первое моноклональное антитело – ритуксимаб – одобрено для клинического применения
- 2010 – ингибиторы CTLA-4
- 2014 – ингибиторы PD-1
- 2016 – ингибиторы PD-L1

Основные свойства иммунотерапии

- Универсальность
- Длительное время необходимо для развития противоопухолевого эффекта
- Высокая длительность и устойчивость развившихся эффектов
- Иммунологическая память
- Аддитивный характер действия
- Иммуноопосредованные нежелательные явления

Уротелиальный рак относится к числу опухолей с высокой мутационной нагрузкой

Высокая мутационная нагрузка



Среднее число соматических мутаций — 8,2 на миллион пар оснований (медиана — 5,8)

Linghua Wang, BCM 4/16

Положение	Уровень доказательности
Ингибитор PD-L1 <i>атезолизумаб</i>	
для пациентов с прогрессией после платина-содержащей терапии (на основании исследования II фазы)	2a
для пациентов с распространённым и метастатическим уротелиальным раком для пациентов, не подходящих для терапии цисплатином (на основании исследования II фазы)	2a
Ингибитор PD-1 <i>пембролизумаб</i>	
для пациентов с прогрессией после платина-содержащей терапии (на основании исследования III фазы)	1b
для пациентов с распространённым и метастатическим уротелиальным раком для пациентов, не подходящих для терапии цисплатином (на основании исследования II фазы)	2a
Ингибитор PD-1 <i>ниволумаб</i>	
для пациентов с прогрессией после платина-содержащей терапии (на основании исследования II фазы)	2a

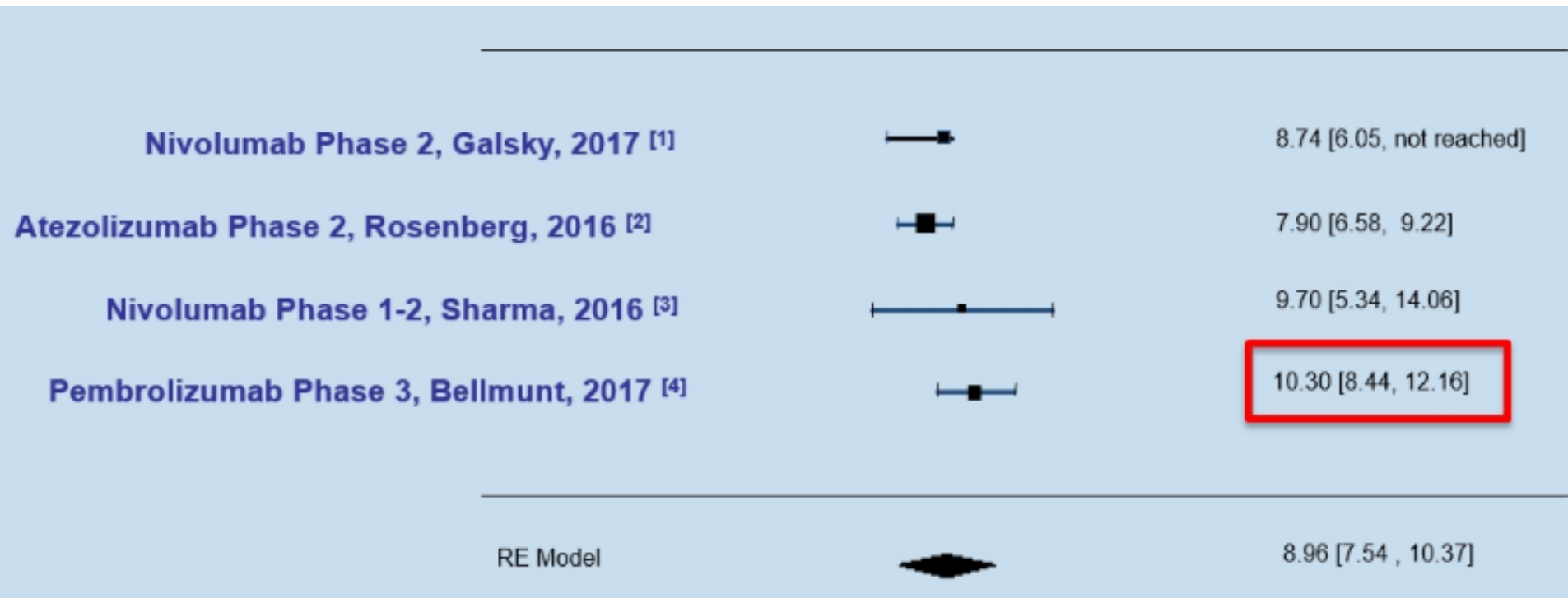


Положение	Уровень доказательности
В первой линии терапии статус ECOG и наличие висцеральных метастазов являются независимыми прогностическими факторами	1b
Прогностические факторы второй линии терапии: метастазы в печень, ECOG $\geq$ 1, гемоглобин < 100 г/л	1b
Терапия на основе цисплатина приводит к ОВ до 14 месяцев; при рN+ длительное безрецидивная выживаемость до 15%	1b
Винфлунин во второй линии имеет наибольший эффект и наивысший уровень доказательности применения	1b
Монотерапия даёт низкую частоту объективного ответа	2a
Хирургическое лечение после химиотерапии у ряда пациентов приводит в длительной безрецидивной выживаемости	3
Карбоплатин менее эффективен чем цисплатин	2a

Эффективность иммунотерапии во 2й линии

	Cisplatin-ineligible		Cisplatin-refractory			
	IMvigor210; Cohort I (12)	Keynote-052 (13)	IMvigor210; Cohort II (3)	CheckMate275 (11)	Keynote-045 (4)	
Phase	II	II	II	II	III	
Agent	Atezolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Chemotherapy
Number of patients	119	100	310	265	270	272
Response rates in all comers (95% CI)	24 (16-32)	24 (16-34)	15 (11-19)	19.6 (15.0-24.9)	21.1	11.4
RR in PD-L1** (95% CI)	28 (14-47)	37 (20-56)	26 (18-36)	23.8% (16.5-32.3)	21.6	6.7
Median OS in all comers (months, 95%CI)	14.8 (10.1-NE)	NA	7.9 (6.6-9.3)	8.7 (6.05-NR)	10.3 (8.0-11.8)	7.4 (6.1-8.3)
Median OS in PD- L1** (months, 95%CI)	12.3 (6.0-NE)	NA	11.4 (9.0 - NE)	11.30 (8.74-NR)	8.0 (5.0-12.3)	5.2 (4.0-7.4)
Treatment related grade 3/4 AEs	15%	16%	16%	17.8%	13.5%	47.8%

Непрямое сравнение ОВ при 2й линии мУК (Necchi et al, ASCO-GU 2018)



Guidelines on

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Положение	Уровень доказательности
Первая линия терапии	
Цисплатин-содержащие схемы лечения: GC, MVAC, HD-MVAC (ГКСФ), PCG	Strong
Не использовать схемы лечения без содержания платины (в том числе и с карбоплатином)	Strong
Первая линия для пациентов, не подходящих для терапии цисплатином	
Чекпойнт-ингибиторы пембролизумаб или атезолизумаб	Strong
Карбоплатин-содержащие комбинации	Weak
Вторая линия терапии	
Чекпойнт-ингибиторы пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб, или участие в клинических исследованиях	Strong
Золедроновая кислота или деносумаб для лечения костных метастазов	Weak
Винфлунин как терапия 2й линии или альтернатива чекпойнт-ингибиторам	Weak

Guidelines on

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Положение	Уровень доказательности
Первая линия терапии	
Цисплатин-содержащие схемы лечения: GC, MVAC, HD-MVAC (ГКСФ), PCG	Strong
Не использовать схемы лечения без содержания платины (в том числе и с карбоплатином)	Strong
Первая линия для пациентов, не подходящих для терапии цисплатином	
Чекпойнт-ингибиторы пембролизумаб или атезолизумаб	Strong
Карбоплатин-содержащие комбинации	Weak
Вторая линия терапии	
Чекпойнт-ингибиторы пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб, или участие в клинических исследованиях	Strong
Золедроновая кислота или деносумаб для лечения костных метастазов	Weak
Винфлунин как терапия 2й линии или альтернатива чекпойнт-ингибиторам	Weak

Другие формы рака мочевого пузыря

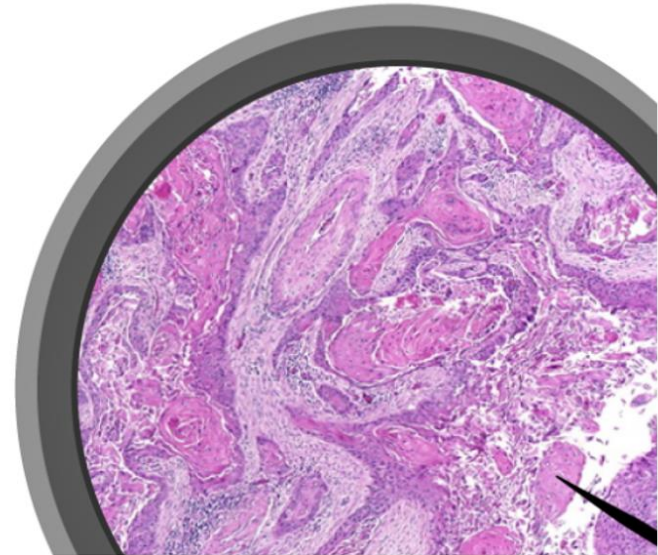
Плоскоклеточный рак мочевого пузыря

Аденокарцинома

Мелкоклеточный рак мочевого пузыря

Саркома

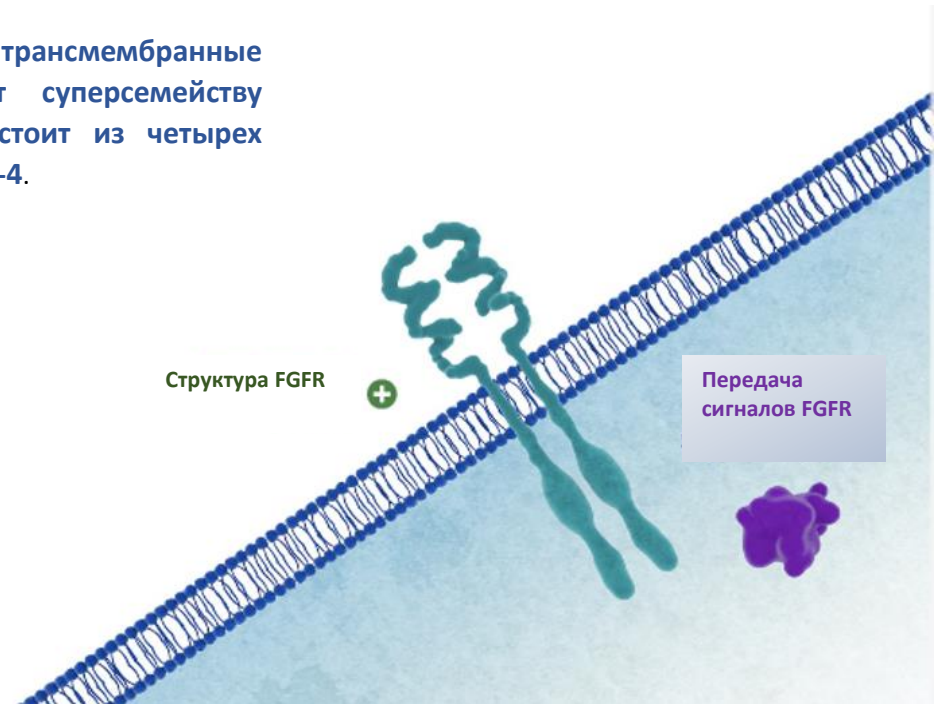
Вторичный рак мочевого пузыря



Помимо УР существуют другие более редкие формы рака мочевого пузыря, включая плоскоклеточный рак, аденокарциному, саркому и мелкоклеточный рак мочевого пузыря.

Что такое FGFR?

- Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) - семейство тирозинкиназных рецепторов, помогающих регулировать ряд важных биологических процессов, включая восстановление тканей, заживление ран и ангиогенез.
- Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) - трансмембранные тирозинкиназные рецепторы, которые принадлежат суперсемейству иммуноглобулинов (Ig). У людей семейство FGFR состоит из четырех близкородственных тирозинкиназных рецепторов - FGFR1-4.



•Ahmad, I., Iwata, T., et al. (2012). Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis. Biochim Biophys Acta. 1823(4): 850-60.

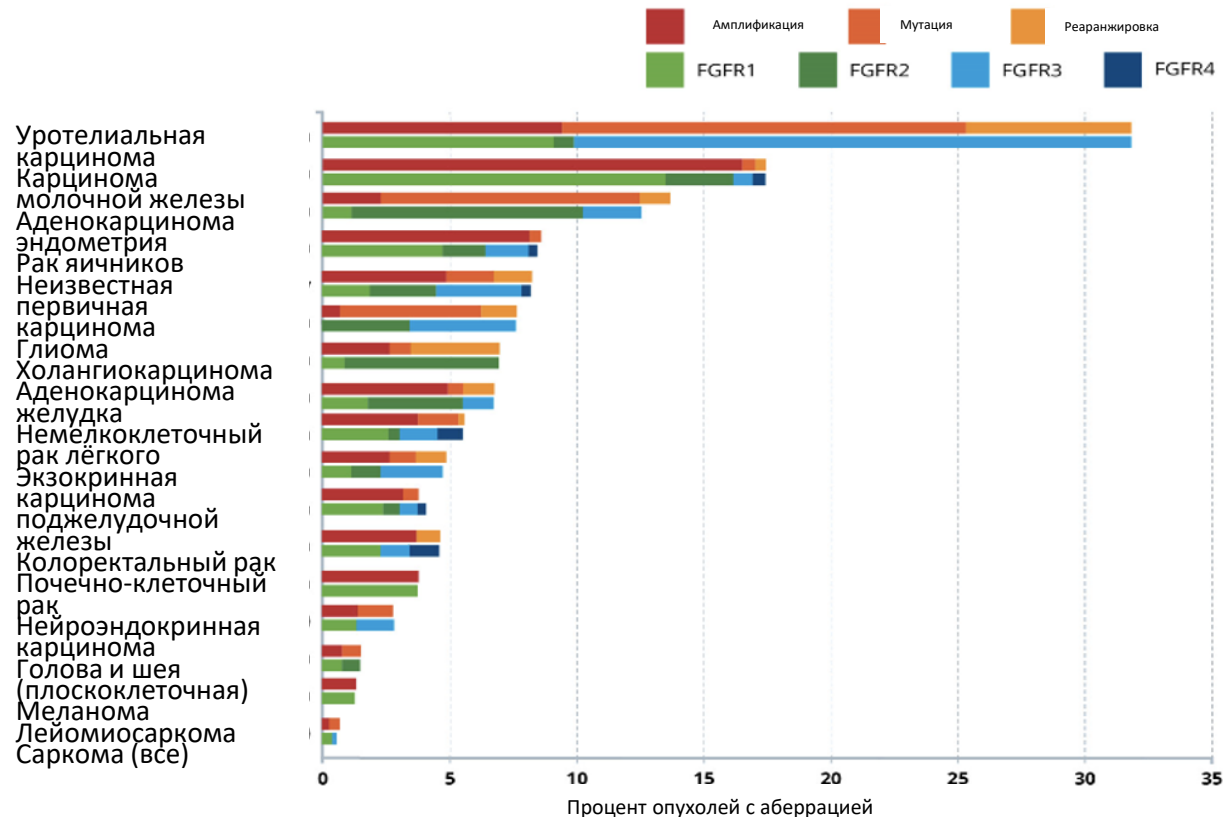
•Hallinan, N., Finn, S., et al. (2016). Targeting the fibroblast growth factor receptor family in cancer. Cancer Treat Rev. 46: 51-62.

Мутации FGFR и рак мочевого пузыря

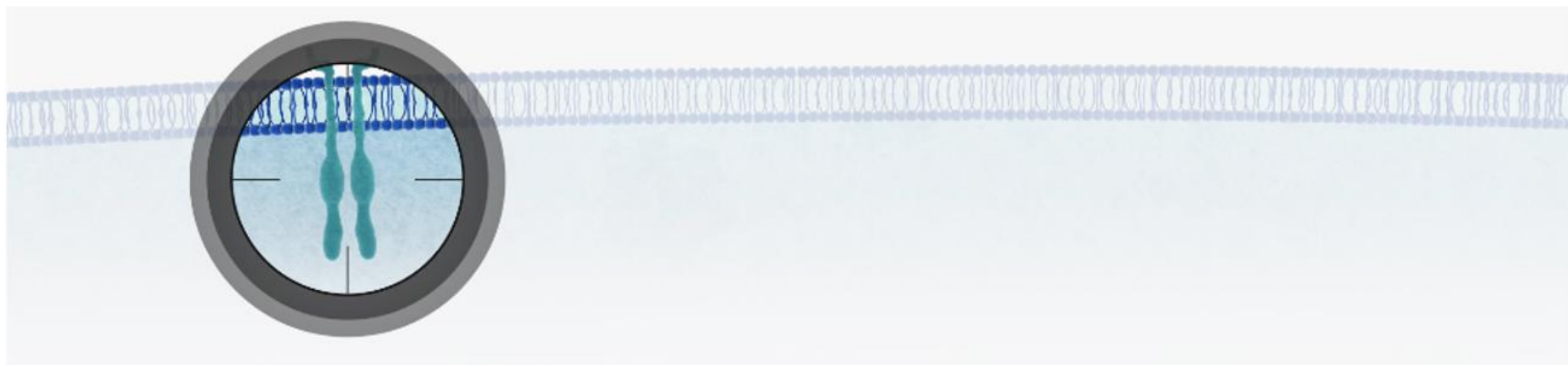


Аберрантная передача сигналов FGFR может способствовать развитию и прогрессированию рака, напрямую стимулируя пролиферацию и выживание злокачественных клеток и способствуя ангиогенезу опухоли, который имеет решающее значение для роста и метастазирования опухоли.

Частота мутаций FGFR при УР и других видах рака



Эрдафитиниб – является препаратом прецизионной терапии рака мочевого пузыря:



- Эрдафитиниб - это прецизионный лекарственный препарат - с преимущественным действием у пациентов с изменениями FGFR. Доклинические исследования показали, что эрдафитиниб успешно воздействует на опухолевые клетки с мутациями и слияниями FGFR.
- В клинических испытаниях, проведенных на сегодняшний день, это прицельное воздействие выражается в высоких показателях клинического ответа в подгруппе пациентов с УР, имеющих «реальные» изменения FGFR.

Механизм действия:

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

© 2015 Janssen-Cilag Ltd.

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб и аберрации FGFR

Эрдафитиниб связывается и ингибирует аутофосфорилирование рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), что приводит к длительному ингибированию нисходящей передачи сигналов FGFR и ингибированию роста опухоли.

Зависимость исходов лечения у пациентов с запущенным или метастатическим уротелиальным раком от статуса мутации рецептора фактора роста фибробластов

Sarah Fleming,¹ Dina Gifkins,¹ Waleed Shalaby,² Jianjun Gao,³
Philip Rosenberg,⁴ Chris Gaj,⁴ Albert Crawford,⁵ Grace Lu-Yao,⁶
Vittorio Maio,⁵ Arlene Siefker-Radtke³

Актуальность и дизайн исследования

Актуальность

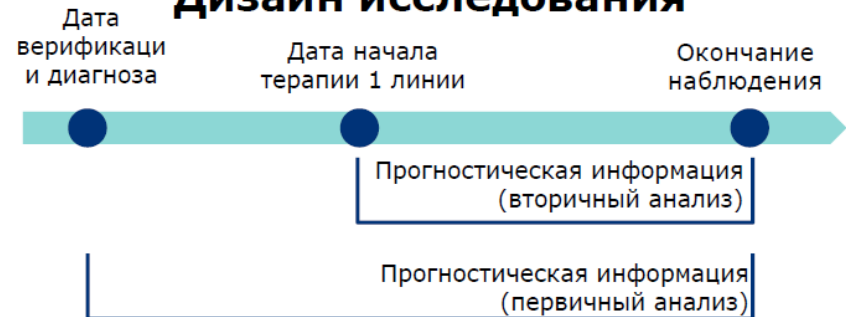
- Анализ FGFR делается не у всех пациентов, поскольку мало что известно об их прогностической ценности.

Ограниченные данные свидетельствуют о худших исходах у пациентов с измененным FGFR

Методы

- Американские онкологи и урологи раздавали анкету для сбора данных о пациентах
- Период лечения пациентов был с 1 июля 2017 г. по 30 июня 2019 г.
- Первичный анализ: время от диагностики мРМП до прогрессирования заболевания
- Вторичный анализ: время от начала терапии 1 линии до прогрессирования заболевания

Дизайн исследования

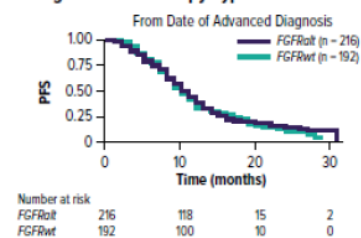


Режимы терапии

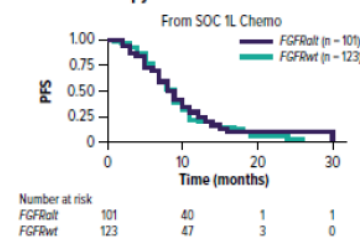
	безFGFR (n=196)	альт.FGFR (n=218)
Химиотерапия, n	124	103
PD-(L)1, n	43	60
Химиотерапия + PD-(L)1, n	24	25
Другое, n	5	30

Результаты: время до прогрессирования

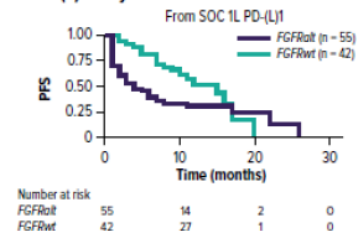
A. Regardless of Therapy Type



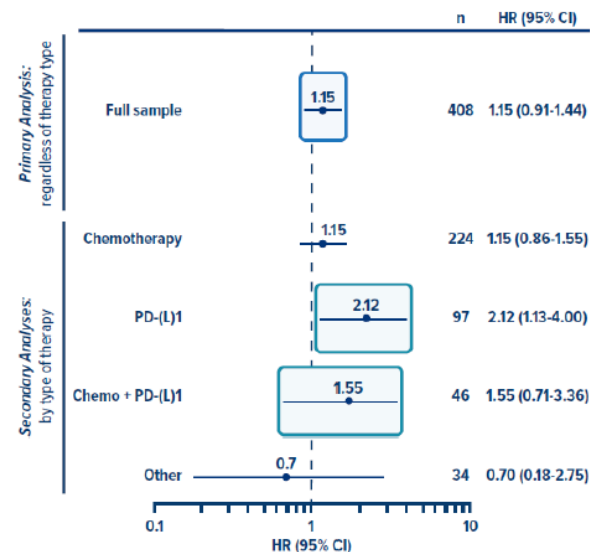
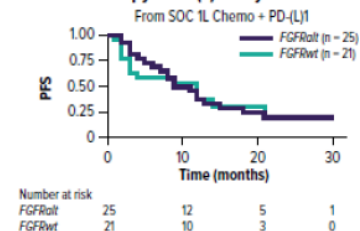
B. Chemotherapy



C. PD-(L)1 Only



D. Chemotherapy + PD-(L)1 Only



- Время до прогрессирования от верификации диагноза, независимо от типа терапии, было одинаковым для пациентов с общим типом FGFR мутации и наличием альтерации FGFR.
- альтерации FGFR.

Пациенты с альтерацией FGFR, получавшие PD-L1, имели в 2,12 раза больше шансов на прогрессирование, чем пациенты с FGFR общего типа.

- Пациенты с альтерацией FGFR, получавшие только PD-(L)1 или химиотерапию, имели более короткое время до прогрессирования, чем пациенты с общим типом FGFR

Выводы исследования:

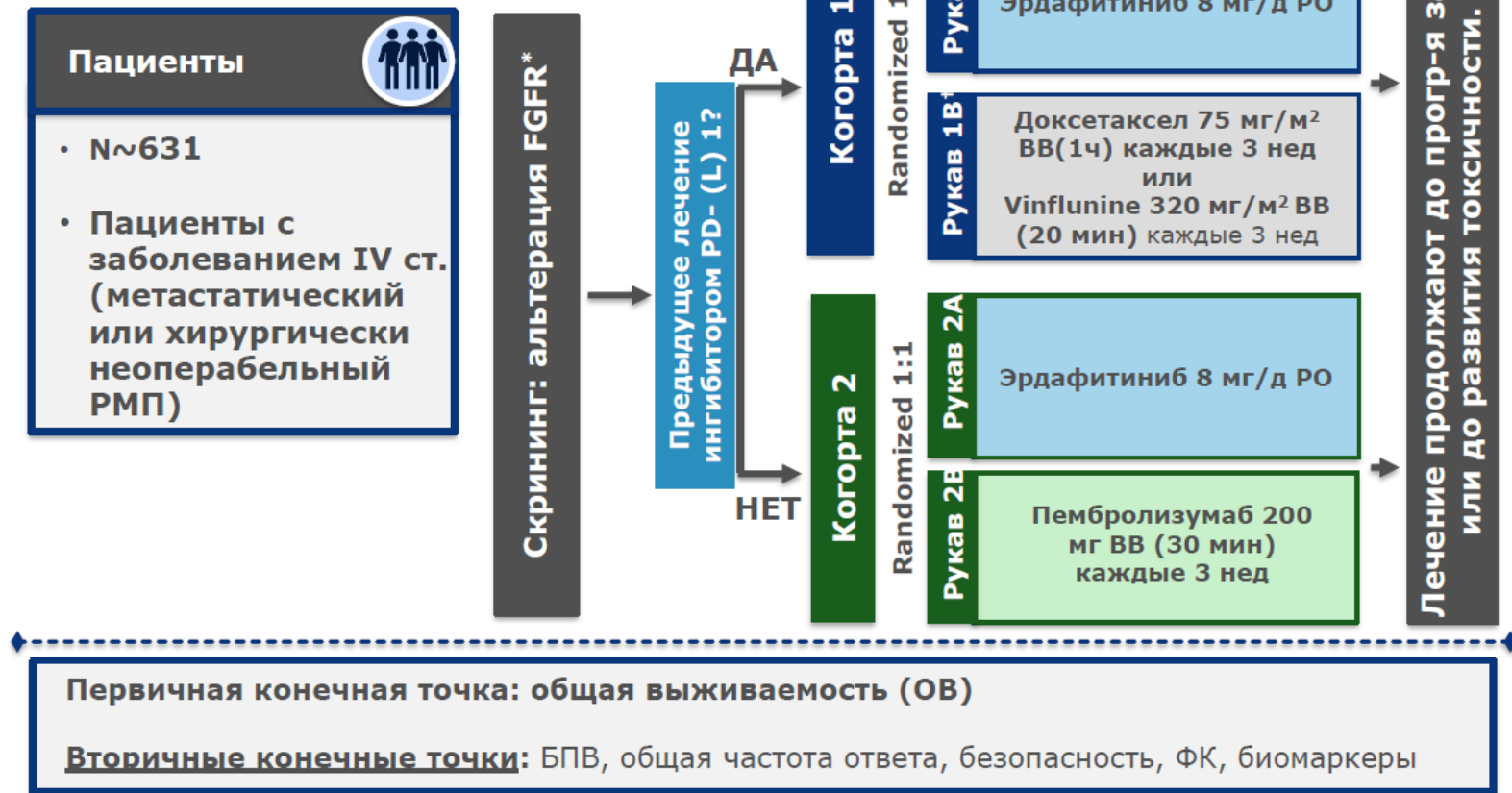
- Нет разницы во времени до прогрессирования у пациентов с альтерацией FGFR по сравнению с FGFR-общего типа
- Среди пациентов, получавших лечение анти-PD- (L) 1, пациенты с альтерацией FGFR имели более чем в два раза больше шансов на прогрессирование по сравнению с FGFR-общего типа.
- Наличие альтерации FGFR может помочь принять решение о лечении уротелиальной карциномы.

THOR (BLC3001) Дизайн исследования:

Рандомизированное, открытое исследование 3 фазы: сравнение эффективности эрдафитиниба с винфлунином, доцетакселом или пембролизумабом у пациентов с распространенным уротелиальным раком и аберрациями гена рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) (NCT03390504)

THOR (BLC3001) Дизайн исследования:

Рандомизированное, открытое исследование 3 фазы(NCT03390504)



- **THOR** (NCT03390504) это текущее рандомизированное открытое многоцентровое исследование фазы 3, в котором оценивается эффективность и безопасность эрдафитиниба по сравнению с химиотерапией (винфлунин или доцетаксел) или пембролизумабом у пациентов с метастатической или нерезектабельной уротелиальной карциномой (УК) и наличием альтерации рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).
- Первичная конечная точка исследования - общая выживаемость. Ожидается, что в исследовании примут участие около 630 пациентов из 270 центров в 25 странах.
- Для получения информации об этом продолжающемся клиническом исследовании посетите сайт www.clinicaltrials.gov.

Выводы:

Знание и изучение рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR):

- FGFR представляют собой семейство рецепторов клеточной поверхности (FGFR1-4), которые играют роль в активации сигнальных путей, участвующих в пролиферации, миграции и выживании клеток, и помогают регулировать ключевые биологические процессы, включая восстановление тканей, заживление ран, ангиогенез и воспаление.
- Аберрантная передача сигналов FGFR участвует в развитии многих форм рака, включая УР.
- Аберрантная передача сигналов FGFR может управляться рядом основных механизмов, включая приобретение генетических изменений, таких как амплификация гена, точечная мутация и хромосомная транслокация.
- Уротелиальный рак тесно связан с аберрантной передачей сигналов FGFR, особенно через FGFR3, что дает веское обоснование для разработки терапевтических ингибиторов FGFR.

Проблемы в лечении УР

- Наибольшая медицинская потребность при УР приходится на пациентов с местнораспространенной или метастатической формой заболевания, для которых возможности лечения ограничены, а пятилетняя выживаемость составляет всего около 15%.
- Достижения в области понимания генетического ландшафта УР начинают менять методы ведения заболевания, открывая новые цели для лечения. Новые многообещающие подходы, исследуемые для лечения УР, включают ингибирование иммунных контрольных точек, ингибирование FGFR и терапию с применением конъюгатов антитело-препарат.