

Нейроэндокринный рак легкого

Демидова И.А.
ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ

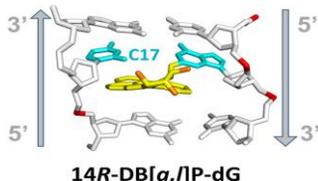
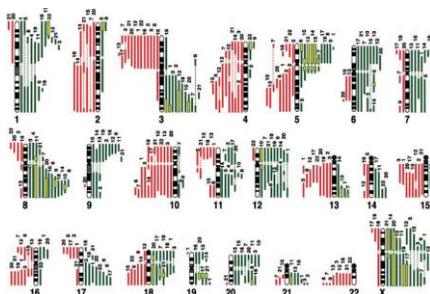
Мелкоклеточный рак легкого

- Составляет 12-15% от всего РЛ
- С 1970 года незначительный прогресс в терапевтических подходах (несмотря на более 40 клинических исследований III фазы)
- Методы ранней детекции не работают
- Одобренная таргетная терапия отсутствует
- Крайне ограничено количество биопсийного материала для биологических исследований – как результат, плохо изученные механизмы прогрессирования и резистентности

***Все занимаются немелкоклеточным раком легкого!
Мелкоклеточный безнадежно забыт?***

Bayers & Rudin, Cancer 2014

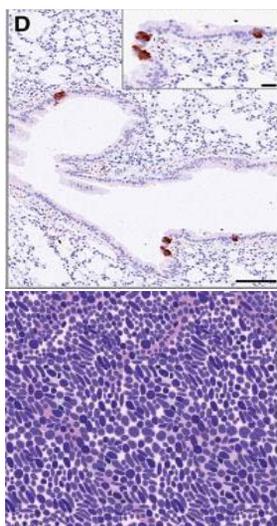
Этиология и патогенез



- Практически 99% МРЛ ассоциировано с курением, причем ассоциация сильнее, чем для плоскоклеточного рака (OR= 1.47 CI95% 1.11-1.95)
- Более выражена ассоциация с длительным, интенсивным курением (OR=1.7 CI95% 1.25-1.31)
- 2 основных механизма действия – малолетучие канцерогены вызывают крупные хромосомные aberrации, летучие – точечные замены

DeStefani, Lung Cancer 2005, Yoko, i AJP 2002

Этиология и патогенез



- В основе МРЛ лежит злокачественная трансформация периферических нейроэндокринных клеток (PNEC), составляющих 0,4% клеток респираторного тракта
- Их функции – контроль оксигенации, мышечного тонуса и интенсивности кровотока
- Способность к регенерации зависит от факторов микроокружения, усиливается при повреждении
- Генетические нарушения, возникающие при МРЛ ведут к драматическому изменению поведения клеток, время удвоения популяции возрастает более чем в 150 раз

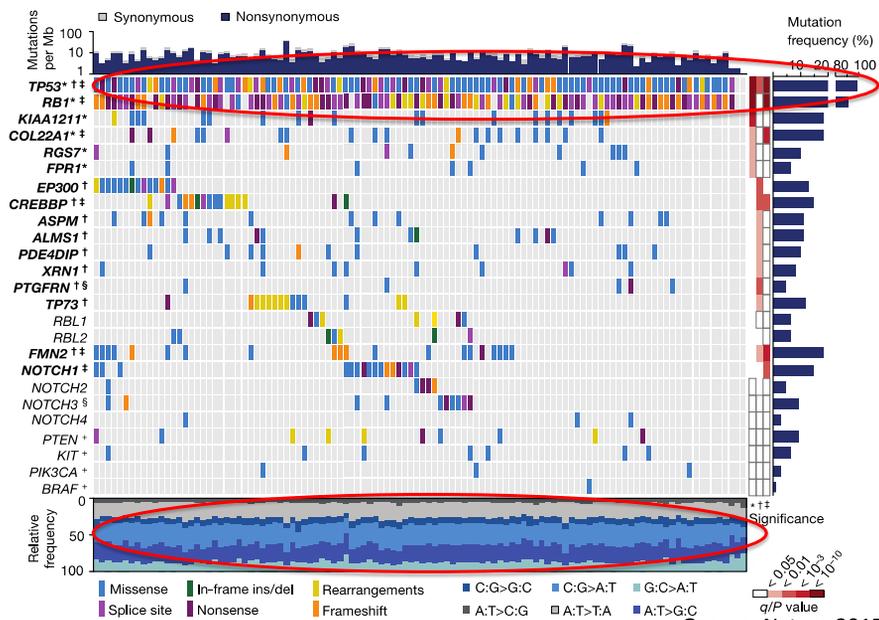
Nicholson, Am J Surg Pathol 2012, Semenova, Genes Dev 2015

Генетические нарушения при МРЛ

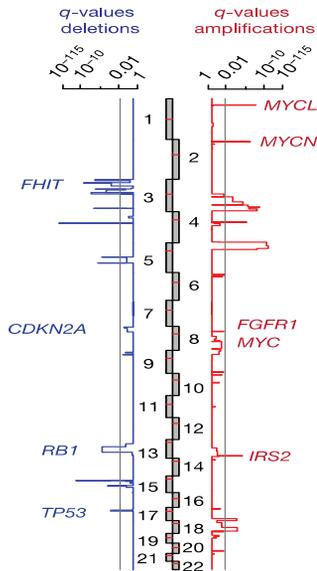
- Полномасштабное изучение генетических, эпигенетических и экспрессионных особенностей МРЛ вошло в программу TCGA
- Серьезной проблемой исследований является малое количество исследованных образцов – опубликованы данные по 110 образцам (НМРЛ – почти 2000), что связано с малой доступностью свежих образцов
- С этим могут быть связаны некоторые расхождения результатов TCGA с результатами других (еще более малочисленных) исследований

Bayers & Rudin, Cancer 2014, George, Nature 2015

Наиболее часто мутирующие гены (TCGA)



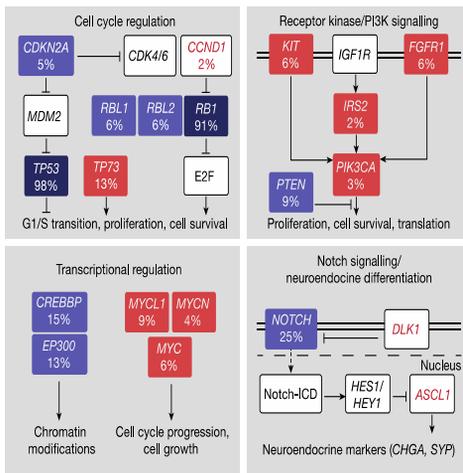
Основные нарушения копийности (TCGA)



- Делеции генов – наиболее часто подвержены: *FHIT*, *ROBO1* (делеция 3p – одно из основных ранних событий); *CDKN2A*, *RB1*, *TP53*
- Амплификация генов – семейства *MYC* - *cMYC*, *nMYC* и *MYCL1*, тирозинкиназ *FGFR1* и *IRS2* (почти единственные повторяющиеся генетические события)

George, Nature 2015

Задействованные сигнальные пути (TCGA)



- Регуляция клеточного цикла
- Передача сигнала через рецепторные тирозинкиназы и путь *PI3K*
- Регуляция транскрипции (считывания РНК)
- Путь нейроэндокринной дифференцировки (через сигнальный путь *NOTCH*)

George, Nature 2015

Основные выводы исследования TCGA

- Огромное разнообразие генетических нарушений в сочетании с их редкой повторяемостью
- Характерная сигнатура опухоли ассоциированной с экспозицией к табачному дыму – очень высокая мутационная нагрузка, типичные однонуклеотидные замены С>Т, типичная для всех типов рака легкого потеря 3p, высокая степень потери гетерозиготности, преобладание нарушений, ведущих к инактивации генов
- Описаны случаи хромотрипсиса – ситуация нехарактерная для большинства солидных опухолей и связанная с очень высокой степенью нестабильности генома

George, Nature 2015, Semenova, Genes Dev 2015

Основные выводы исследования TCGA

- 2 основополагающих события – потеря функции генов *TP53* и *RB1* (частота встречаемости от 75 до 90%) в результате биаллельной инактивации
- Аберрации другого члена семейства *TP53* – *TP73*, подавляющего функцию нормального *TP53*, что приводит к еще большей степени генетической нестабильности
- Следующие по важности события – активация генов семейства MYC за счет различных механизмов, пути *PI3K*, в 10% случаев связанная с потерей *P TEN*, и характерная для большинства нейроэндокринных опухолей активация пути гена *NOTCH*
- Дополнительным фактором, усиливающим функциональные нарушения, являются аберрации генов эпигенетической регуляции: *CREBBP*, *MLH*, *MLH2*, *EZH2*

George, Nature 2015, Semenova, Genes Dev 2015

Каким образом полученная информация может помочь в разработке новых терапевтических подходов?

Target	Agent	Trial phase	Comments
Tyrosine kinase inhibitors			
EGFR	Gefitinib	II	Negative
EGFR	Gefitinib	Case report	Effective with EGFR mutations
EGFR	Erlotinib	Case report	Effective with EGFR mutations
c-KIT	Imatinib	II	Negative
IGFR	Cixutumumab	II	Negative
IGFR	Ganitumab	II	Negative
Angiogenesis inhibitors			
MMPs	Marimastat	II,III	Negative
MMPs	Tanomastat	II,III	Negative
	Thalidomide	II,III	Negative
VEGFA	Bevacizumab	II	Improved PFS, no improvement in OS
VEGFR,PDGFR, Raf-1	Sorafenib	II	Negative
VEGFR,PDGFR, FLT-3	Sunitinib	II	Negative
RET, c-KIT			Promising for maintenance therapy
VEGFR, EGFR	Vandetanib	II	Negative
VEGFA,B	Aflibercept	II	Improved PFS, increased toxicity
Apoptosis promoters			
Bcl-2	Oblimersen	II	Negative
Bcl-2, Bcl-w, Bcl-XL	Obatoclax	II	Negative
Bcl-3, Bcl-w, Bcl-XL	Navitoclax	II	Limited activity in recurrent SCLC
Immunotherapy			
CTLA-4	Ipilimumab	II,III	Improved immune related PFS and OS
PI3 K/AKT/mTOR pathway			
mTOR	Everolimus	II	Negative
mTOR	Temsirolimus	II	Negative

Umamura, JJCO 2015

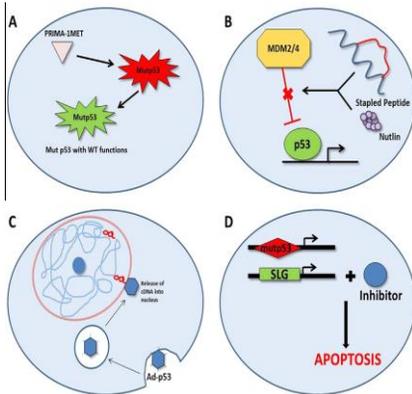
В чем причина неуспеха?

- Основные пути онкогенеза при МРЛ активируются за счет инактивации генов
- Как правило, двигатели онкогенеза не имеют киназной активности и, наоборот, киназы не являются основными двигателями онкогенеза
- Огромное количество генетических нарушений зачастую не позволяет четко определить роль конкретного гена: двигатель он или пассажир

Umemura, JCO 2015

Нужны совершенно другие подходы!

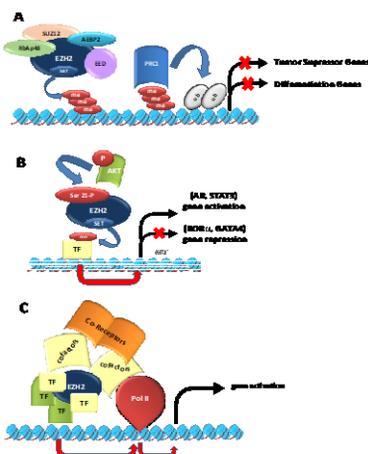
Возможно ли восстановление функции гена TP53?



- Восстановление конформации мутантного TP-53 (кроме Phe176)– препарат PRIMA-1MET (фаза Ib/II)
- Восстановление функции заблокированного TP53 – связывание MDM2/MDM4 (nutlins, stapled peptides)- доклинические исследования
- Генная терапия – доставка в клетку wtTP53 (вирусные векторы, Ad-p53, зарегистрирован в Китае), эффективность в КИ – около 10%
- Использование феномена «синтетической летальности» – ингибция CHEK1

Duffy, Cancer Treat Rev 2014

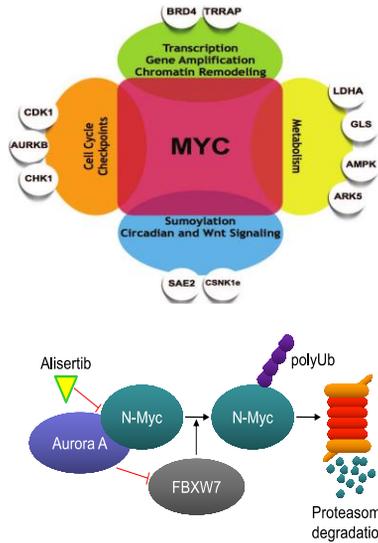
Возможно ли восстановление функции RB1?



- Пока прямое воздействие на RB1 невозможно
- Однако возможна блокада эпигенетического регулятора EZH2, индуцируемого при потере функции RB1 (доклинические исследования)

Khan M, Lab Invest 2015

Блокада активированных генов MYC



- Амплификация генов семейства MYC отмечается примерно в 30% первичного МРЛ и является одной из причин резистентности при рецидиве
- Возможно ингибирование MYC с помощью блокирования ВЕТ-протеинов, отвечающих за экспрессию MYC (доклинические исследования)
- Возможно ингибирование белка MYC с помощью блокирования AURKA, охраняющего MYC от протеасомной деградации (исследования I/II фазы)

Horiuchi, ASCO Edbook 2014, Niu, Front Oncol 2015

Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study

Behravan-Milichev, Antoine Adams, A Craig Lockhart, Jeffrey Bernshaw, F. Claire Dues, Omar Kiyaleh, Radha Oshermanova, Angelo DeMichele, Petr Zstsofal, Bin Zhang, Claudio Danaly Ullmann, Claudio Schusterforner

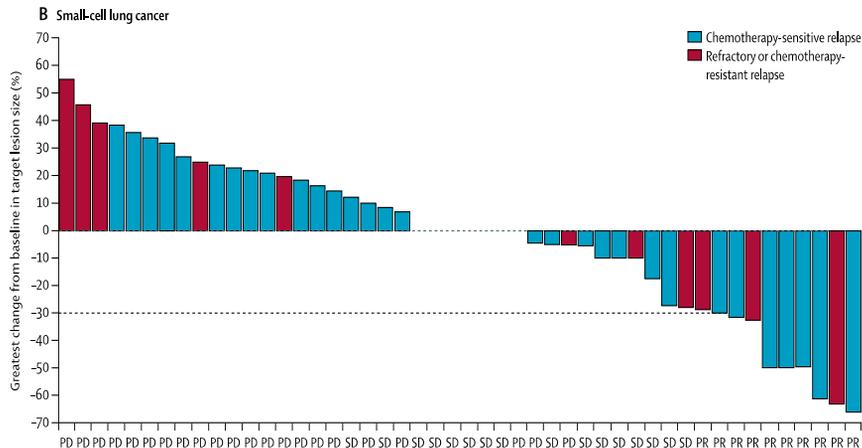
Summary

Background Alisertib is an investigational, oral, selective inhibitor of aurora kinase A. We aimed to investigate the safety and activity of single-agent alisertib in patients with predefined types of advanced solid tumours.

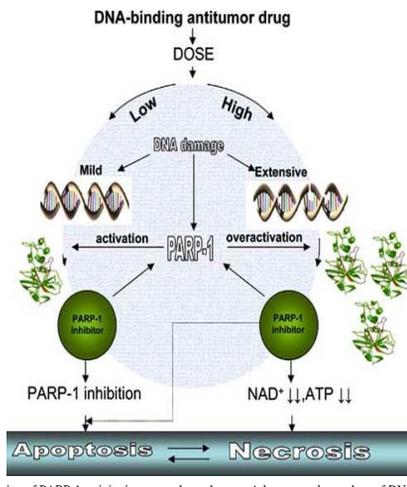


Lancet Oncol 2015
Published Online
February 22, 2015

Отбор по биомаркерам не проводился
48 пациентов (12-рефракт/резист)
ЧО – 21% (рефракт/резист – 25%)
Стабилизация – 36% (> 6 мес – 4%)
Медиана до ПР – 2.6 мес



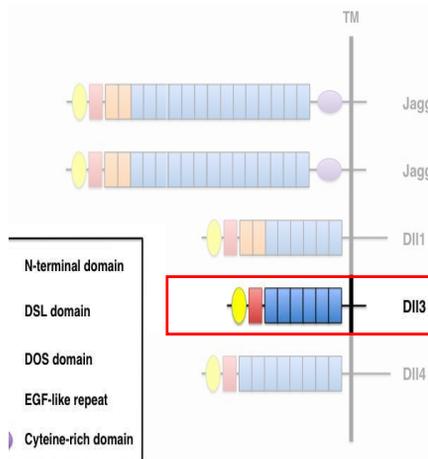
Использование феномена синтетической летальности



- Высокая экспрессия PARP отмечается в 25% случаев МЛР
- Учитывая дефекты других механизмов репарации ДНК, блокада PARP может усиливать эффект химиотерапии (фаза I, эффект VNM673 в качестве единственного препарата у пациентов с химиочувствительными рецидивами – ЧО у 2 из 11 больных, стабилизация – у 6 из 11, ВБП 7.4 недели)

Pietanza Clin Cancer Res 2015, Wainberg, abstr 7522 ASCO 2014

Использование маркеров сигнального пути NOTCH

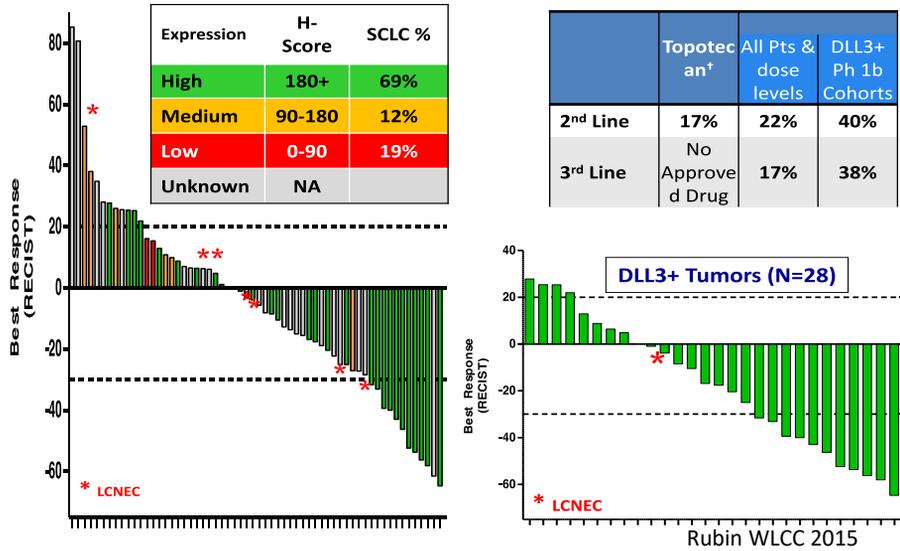


- Сигнальный путь NOTCH отвечает за нейроэндокринную дифференцировку
- Среди лигандов семейства, активирующих рецептор NOTCH, только DLL3 отличается высокой избирательностью экспрессии на поверхности опухолевых клеток МРЛ и способностью к ингибции NOTCH1
- Этот лиганд использован для создания антитела, конъюгированного с цитотоксической субстанцией – rovalpituzumab tizirine (ROVA-T)

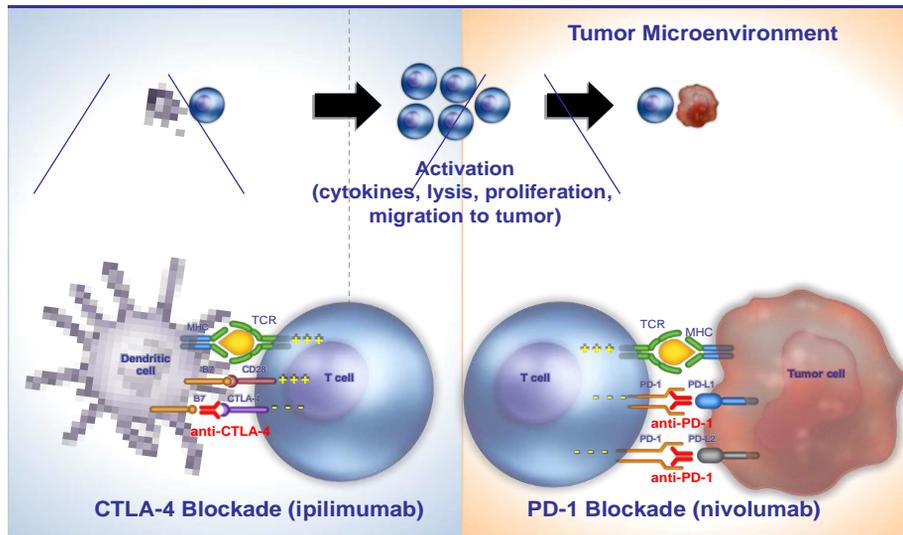
Saunders, Sci Transl med 2015

ROVA-T во 2 и 3 линии терапии МРЛ

0.2 mg/kg q3w and 0.3 mg/kg q6w cohorts (n=60)



Новая иммунотерапия



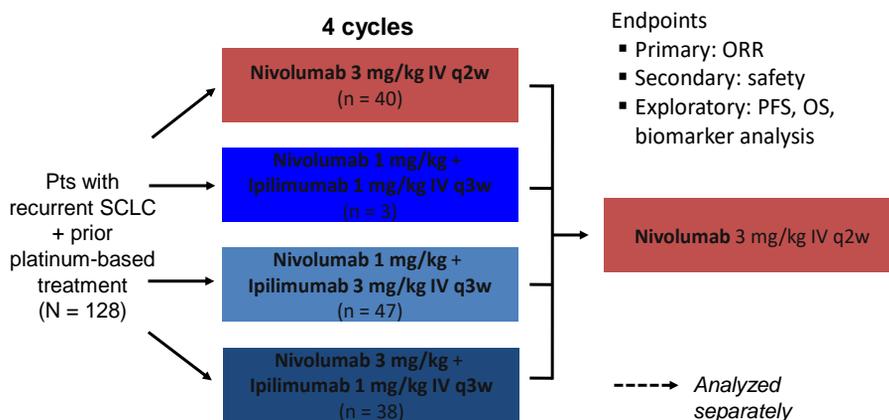
O. Hamid & R. D. Carvajal | Expert Opin Biol Ther. 2013S Tykodi ASCO 2012

Предпосылки возможного ответа МРЛ на иммунотерапию и возможные причины неуспеха

- Высокая мутационная нагрузка, а значит – высокая нагрузка неоантигенами (+)
- Применение ипилимумаба в комбинации с ХТ показало некоторое улучшение ВБП (при прерывистом режиме) в первой линии терапии МРЛ (+)
- Частая потеря антигенов большого комплекса гистосовместимости может препятствовать развитию иммунного ответа (-)
- Быстрая кинетика опухоли может опережать развитие опухолевого ответа в случае применения иммунотерапии как единственного метода лечения (-)

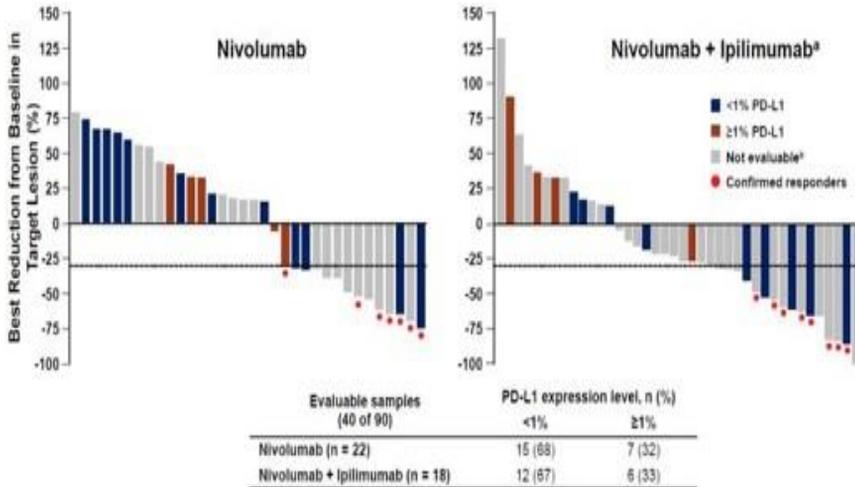
Reck, Ann Oncol 2012, Bayers, Cancer 2014

Дизайн исследования Chekmate-032



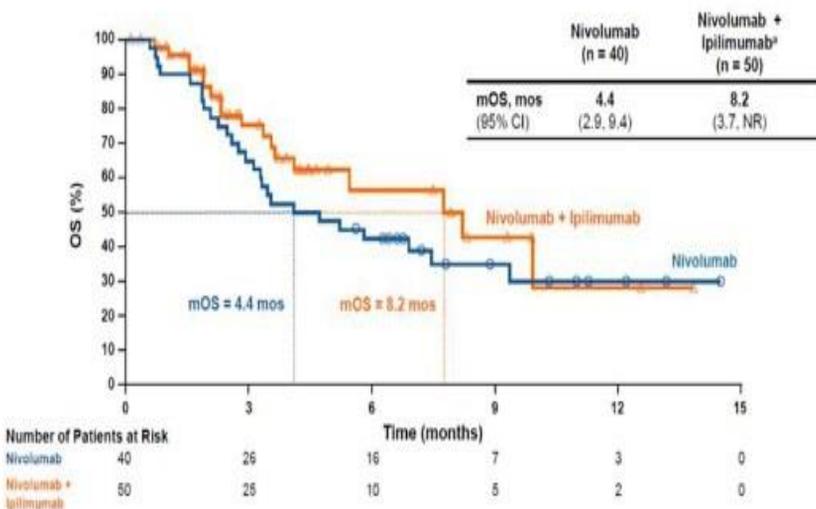
Antonia SJ, et al. ASCO 2015. Abstract 7503.

Tumor response (PD-L1 expression)



Antonia SJ, et al. ASCO 2015. Abstract 7503

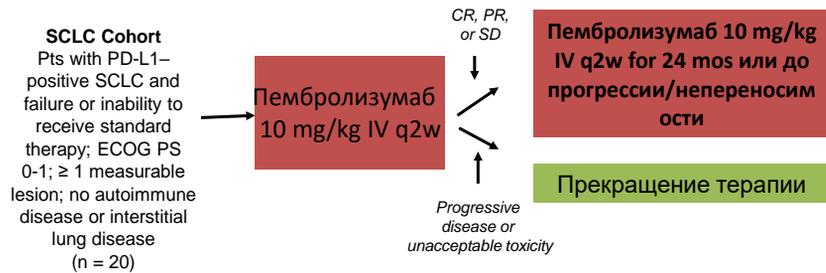
Overall survival



Antonia SJ, et al. ASCO 2015. Abstract 7503

Дизайн исследования KEYNOTE-028

- Фаза Ib



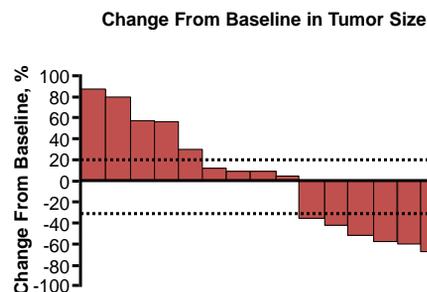
Primary Endpoint: ORR (per RECIST v. 1.1), safety
Secondary Endpoints: PFS, OS, duration of response
PD-L1 expression assessed by centrally reviewed IHC (22C3 antibody)

Ott PA, et al. ASCO 2015. Abstract 7502.

KEYNOTE-028: Противоопухолевый ответ

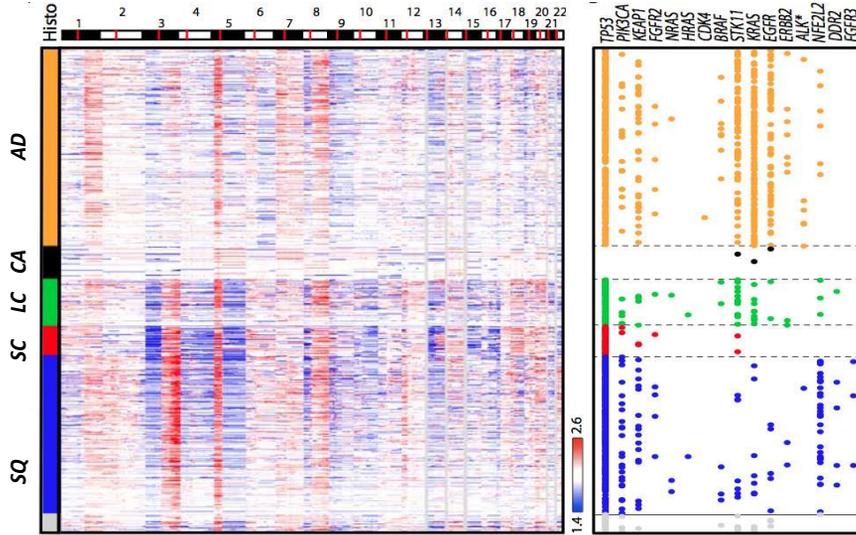
- Частичный ответ получен у 7 больных
- 5/7 больных уменьшение размеров опухоли > 50%
- 6/7 размеры опухоли уменьшились к 8 неделе лечения

Outcomes		
Response	n	% (95% CI)
ORR		
▪ CR	0	0
▪ PR	7	35 (15-59)
Stable disease	1	5 (0-25)
Progressive disease	9	45 (23-69)
No assessment	3	15 (3-38)



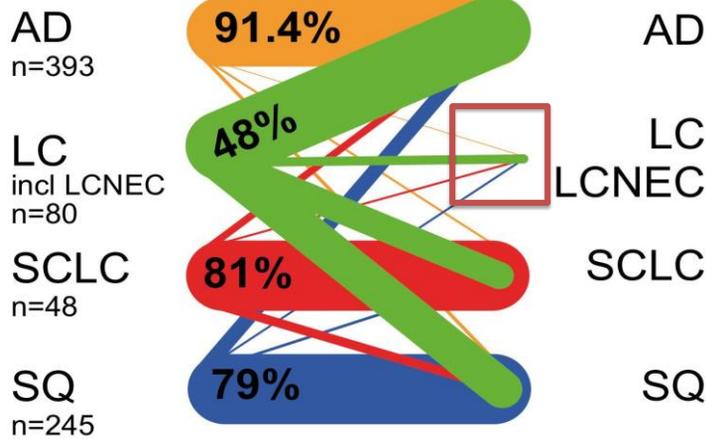
Ott PA, et al. ASCO 2015. Abstract 7502. Reprinted with Permission.

А как насчет крупноклеточного нейроэндокринного рака легкого?



Seidel et al., Science Transl Med Oct 30, 2013

А как насчет крупноклеточного нейроэндокринного рака легкого?



Seidel et al., Science Transl Med Oct 30, 2013

Заключение

- Долгое время МРЛ не изучался с такой же энергией и энтузиазмом, как НМРЛ
- Для преодоления объективных и не очень причин такой ситуации в настоящее время NCI включил МРЛ в программу TCGA и инициировал специальную Программу развития, направленную на создание банка биопсийного материала, проведение биологических исследований и испытаний новых лекарственных препаратов

National Cancer Institute, National Human Genome Research Institute.
The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. Available at: <http://cancergenome.nih.gov/>