

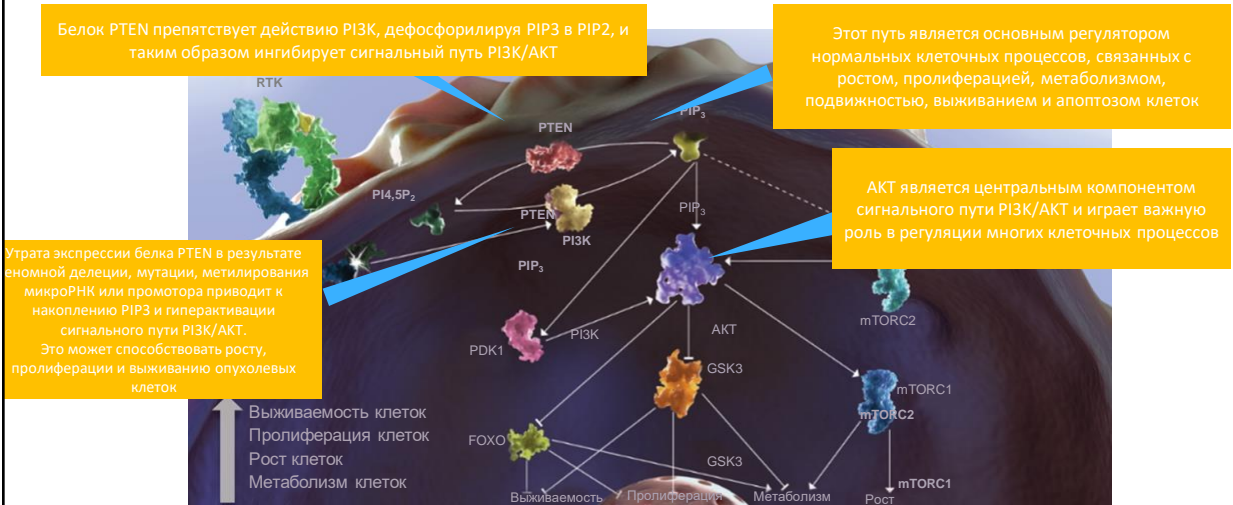
Роль маркера PTEN в раке предстательной железы

*Ефремов Г.Д. – заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и
интервенционной радиологии, филиал ФГБУ «НИМИЦ радиологии» Минздрава
России*

PTEN

PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью (липидной и протеиновой), продукт гена *PTEN*. Субстратами этой фосфатазы могут быть как белки, так и фосфатидилинозитол-3-фосфаты. Эта фосфатаза является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, что делает её антионкобелком. Ген *PTEN* часто бывает мутирован при различных типах злокачественных опухолей.

Путь PI3K/АКТ регулирует функции, которые способствуют выживанию опухоли

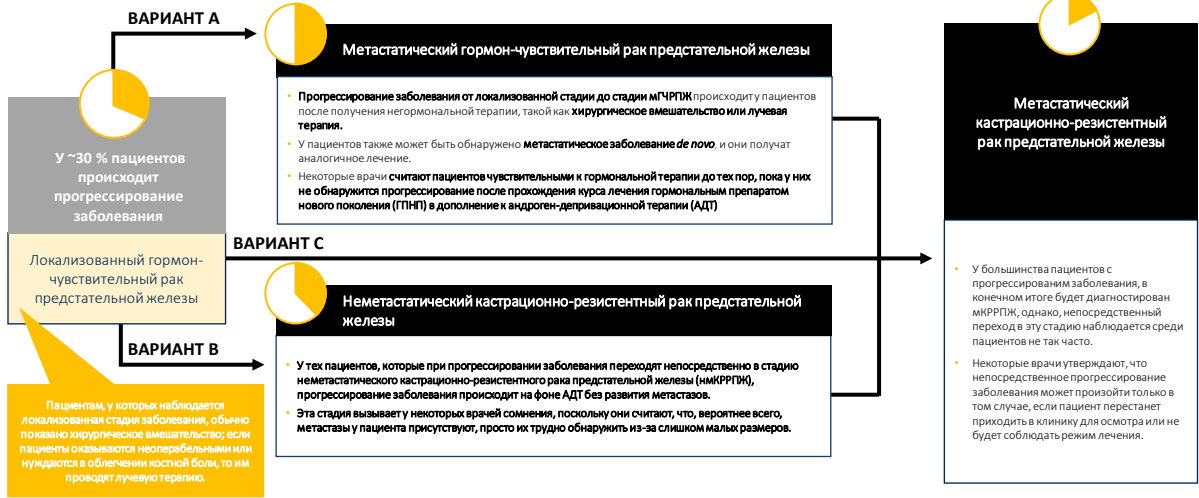


АКТ – протеинкиназа B, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, PIP2 – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат, PTEN – гомолог фосфатазы и тензина
1. Porta et al. Front Oncol 2014; 2. Manning and Toker. Cell 2017; 3. Engelman. Nat Rev Cancer 2009; 4. Testa and Tschihis Oncogene 2005; 5. Wan et al. Oncogene 2007

Опухоли при которых наблюдается мутация гена *PTEN*

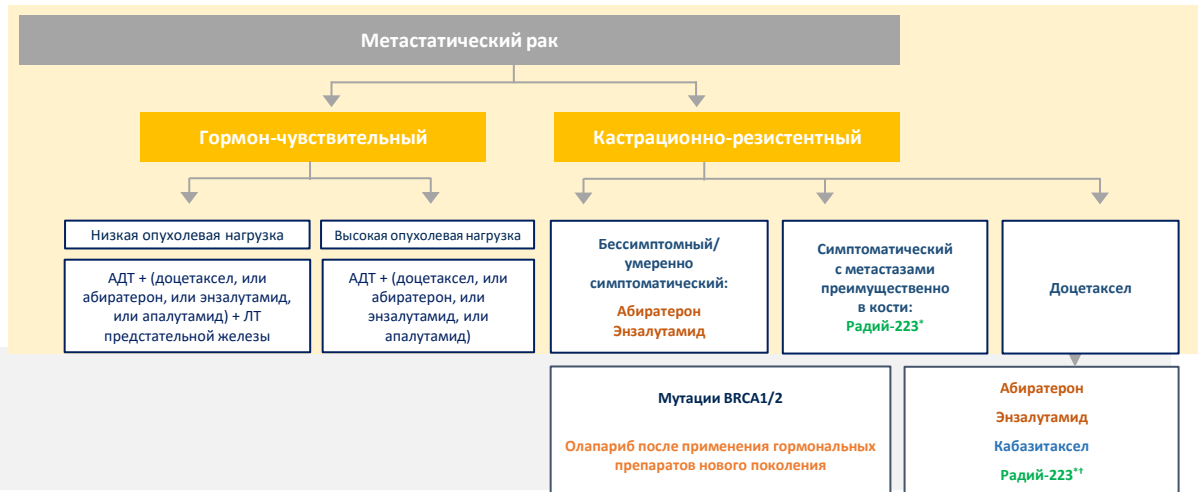
| Тип локации опухоли | % встречаемости |
|------------------------------|-----------------|
| Глиобластома | 75 % |
| Рак предстательной железы | 42 % |
| Рак молочной железы | 40-50 % |
| Эндометриальный рак | 50 % |
| Рак желудка | 47 % |
| Немелкоклеточный рак легкого | 37 % |
| Рак поджелудочной железы | 40 % |
| Рак щитовидной железы | 24 % |

Из ~30 % пациентов с прогрессированием заболевания у большинства определяется метастатический гормон-чувствительный рак предстательной железы (мГЧРПЖ), у относительно небольшой части пациентов — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ)



[Oncol Ther](#), 2020 Dec; 8(2):209–230 Published online 2020 Jun 15. doi: [10.1007/s40487-020-00119-z](#)

Варианты лечения рака предстательной железы Рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



* Комбинация абиратерона ацетат + преднизон (AAP) + радий-223 не рекомендована пациентам с мКРРПЖ; мужчинам с мКРРПЖ следует назначать препараты для защиты костей в целях предотвращения переломов. † Радий-223 следует применять только в том случае, если у пациента нет висцеральных метастазов. Parker et al. Ann Oncol 2015 – eUpdate 2016, eUpdate 2017, eUpdate 2019, eUpdate 2020

Роль пути PI3K/AKT и белка-онкосупрессора PTEN при раке предстательной железы

Геномные изменения пути PI3K/AKT занимают второе место по распространенности при раке предстательной железы после изменений сигнального пути андрогенных рецепторов

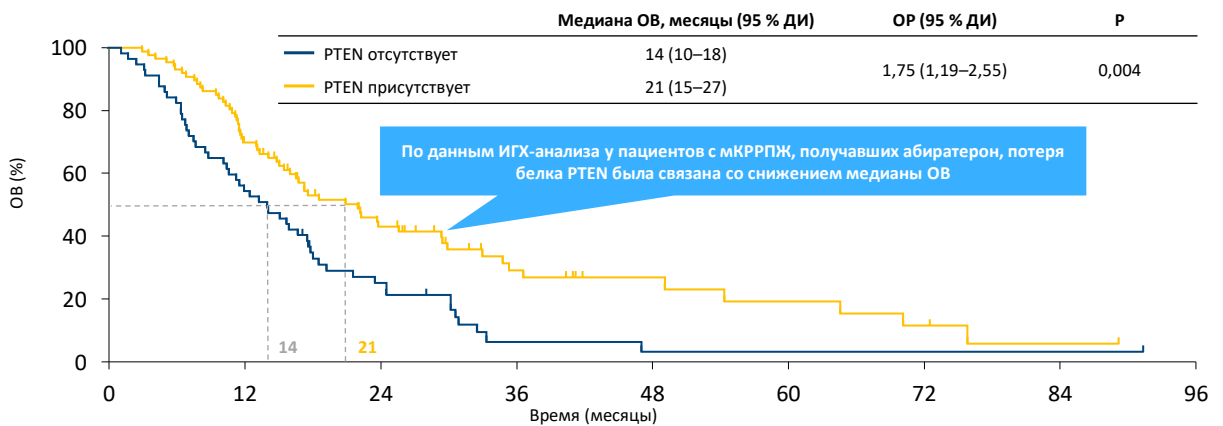
Примерно у 50 % пациентов с мКРПЖ отмечаются генетические изменения пути PI3K/AKT, и в ~50 % случаев происходит потеря белка PTEN (по данным ИГХ-анализа), при этом только в 25 % случаев локализованного рака предстательной железы наблюдаются аналогичные изменения

Потеря белка PTEN вызывает усиленную активацию AKT, которая, в свою очередь, способствует росту, пролиферации, выживанию клеток опухоли и укреплению ее резистентности к противоопухолевой терапии

Потеря белка PTEN или усиленная активация пути PI3K/AKT способствуют развитию резистентности к химиотерапии и лучевой терапии при разных видах рака, включая рак желудка, рак молочной железы и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

1. Robinson et al. Cell 2015; 2. TCGA Cell 2015; 3. Неопубликованные данные компании «Рош»; 4. Robey et al. Semin Cancer Biol 2009; 5. Tokunaga et al. Curr Cancer Drug Targets 2008; 6. Jiang et al. Curr Cancer Drug Targets 2008; 7. Manning and Toker. Cell 2017

Потеря белка PTEN связана с неблагоприятным прогнозом при метастатическом раке предстательной железы



Потеря белка PTEN отмечается у ~50 % пациентов с метастатическим раком предстательной железы

Ferraldeschi et al. Eur Urol. 2015

IPATential150: оценка эффективности и безопасности по результатам исследования III фазы применения комбинации ипатасертиба и абиратерона в сравнении с комбинацией плацебо и абиратерона для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Johann De Bono¹, Sergio Bracarda², Cora N. Sternberg³, Kim Chi⁴, David Olmos⁵, Shahneen Sandhu⁶, Christophe Massard⁷, Nobuaki Matsubara⁸, Boris Alekseev⁹, Rustem Gafanov¹⁰, Francis Parnis¹¹, Gary L. Buchsacher Jr.¹², Luis Corrales¹³, Michael Borre¹⁴, Gustavo Alves¹⁵, Josep Garcia¹⁶, Marie-Laurence Harle-Yge¹⁶, Geng Chen¹⁷, Matthew J. Wongchenko¹⁷, Christopher Sweeney¹⁸

¹ Научно-исследовательский онкологический институт, Королевская больница «Марсден», г. Лондон, Великобритания; ² Больница «С. Мария», г. Терни, Италия; ³ Институт персонализированной медицины Ингландер, Высшая школа медицинских наук Вейля Корнелла, Пресвитерианская клиника Нью-Йорка, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США; ⁴ Агентство по изучению рака «БиСи», Ванкувер, Канада; ⁵ Испанский национальный центр исследования раков (CNIO), Мадрид, Испания; ⁶ Онкологический центр Питера Маккалума, Мельбурн, Австралия; ⁷ Институт Гюстава Русси, г. Вильжюфф, Франция; ⁸ Национальный центр исследований рака, Восточная больница, Тиба, Япония; ⁹ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена, Москва, Россия; ¹⁰ Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Россия; ¹¹ Исследовательский центр онкологии Ашфорда, Курральга-Парк, Южная Австралия, Австралия; ¹² Медицинская группа «Перманенте» Южной Калифорнии, Медицинский центр Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Калифорния, США; ¹³ Отделение медицинской онкологии, Центр по исследованию лечению рака CIMCA, Сан-Хосе, Коста-Рика; ¹⁴ Больница Орхусского университета, Орхус, Дания; ¹⁵ Больница «Иосса-Сенора-да-Консейсау», г. Порту-Алегри, Риу-Гранди-ду-Сул, Бразилия; ¹⁶ «Ф. Хоффманн-Ли Рош Лтд.» (F. Hoffmann-La Roche, Ltd.), Базель, Швейцария; ¹⁷ «Дженентек Инк» (Genentech Inc), Южный Сан-Франциско, штат Калифорния, США; ¹⁸ Онкологический институт Дана-Фарбер, г. Бостон, штат Массачусетс, США.

Дизайн исследования IPATential150



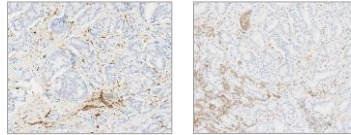
ГЧРПЖ — гормоночувствительный рак предстательной железы; NGS — секвенирование следующего поколения; PCWG3 — рабочая группа по изучению рака предстательной железы № 3; Р — рандомизация, а Потеря PTEN определялась как минимум 50% площади опухоли образца без окрашивания PTEN (методом ИГХ-анализа Ventana с использованием антитела SP218). b Абиратерон (1000 мг 1 р./сут.) плюс преднизон/преднизолон (5 мг 2 р./сут.), de Bono J. IPATential150. ESMO 2020. <https://bit.ly/31s8gje>

Материалы и методы исследования: Статус потери PTEN определялся методом ИГХ-анализа PTEN (SP218)

- Разработка сопутствующего диагностического анализа для определения потери белка PTEN
- Оценка статуса PTEN
 - Обнаружение опухолевой области
 - Контроль качества с отрицательными и положительными контрольными материалами
 - Расчет процентной доли жизнеспособных опухолевых клеток без специфического цитоплазматического окрашивания PTEN
 - Определение статуса потери PTEN
- Сходимость считывания несколькими специалистами: общая согласованность относительно определения статуса PTEN = 99,2%

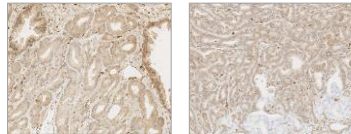
Статус потери PTEN:

≥ 50 % жизнеспособных злокачественных клеток без специфического цитоплазматического окрашивания

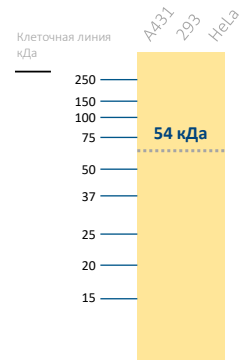


Статус сохранности PTEN:

> 50 % жизнеспособных злокачественных клеток со специфическим цитоплазматическим окрашиванием любой интенсивности



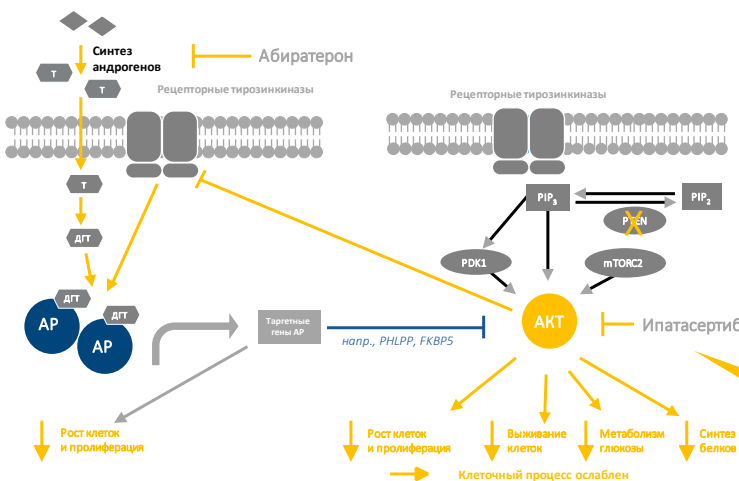
Вестерн-блоттинг клеточных лизатов с помощью антитела VENTANA PTEN SP218



а Образцы тканей аденокарциномы предстательной железы оцениваются на предмет статуса потери PTEN при условии наличия приемлемых образцов внутреннего контроля. Окрашивание ядер жизнеспособных злокачественных клеток следует проигнорировать. Stephens C, et al. AACR 2018. Harnish E, et al. AMP 2019.

Обоснование двойного ингибирования сигнального пути

Предшественники андрогенов



Перекрестная связь между сигнальными путями PI3K/AKT и AR приводит к их взаимной активации, когда возникает ингибирование одного из этих путей, запускается альтернативный механизм роста и выживания опухоли

Двойное направленное воздействие на оба пути может способствовать усилению противоопухолевой активности

Ипатасертиб является новым мощным селективным АТФ-конкурентным ингибитором всех трех изоформ AKT

1. Lin J, et al. Clin Cancer Res. 2013; 2. Carver BS, et al. Cancer Cell. 2011; 3. Bitting RL, Armstrong AJ. Endocr Relat Cancer. 2013; 4. Hodgson MC, et al. Cancer Res. 2011; 5. Mulholland DJ, et al. Cancer Cell. 2011; 6. Jamsapishvili T, et al. Nat Rev Urol. 2018. de Bono J. IPATential150. ESMO 2020. <https://bit.ly/31s8jge>

Демографические и исходные характеристики

| Характеристика | ITT (N = 1101) | | Популяция с потерей PTEN по данным ИГХ-анализа (n = 521) | |
|---|----------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| | Pbo + abi n = 554 | Ipat + abi n = 547 | Pbo + abi n = 261 | Ipat + abi n = 260 |
| Возраст, медиана (диапазон), лет | 70 (44–90) | 69 (47–93) | 70 (47–87) | 70 (48–92) |
| Раса, n (%) | | | | |
| Европеоидная раса | 386 (69,7) | 376 (68,7) | 195 (74,7) | 197 (75,8) |
| Монголоидная раса | 109 (19,7) | 110 (20,1) | 41 (15,7) | 36 (13,8) |
| Предшествующая терапия таксанами, n (%) | 99 (17,9) | 98 (17,9) | 47 (18,0) | 47 (18,1) |
| Фактор прогрессирования только по уровню ПСА, n (%) | 277 (50,0) | 273 (49,9) | 125 (47,9) | 124 (47,7) |
| Локализация метастазирования, n (%) | | | | |
| Легкие или печень | 67 (12,1) | 64 (11,7) | 33 (12,6) | 28 (10,8) |
| Кости | 468 (84,5) | 459 (83,9) | 222 (85,1) | 213 (81,9) |
| Лимфатические узлы | 230 (41,5) | 200 (36,6) | 110 (42,1) | 93 (35,8) |
| Другое | 36 (6,5) | 37 (6,8) | 16 (6,1) | 19 (7,3) |

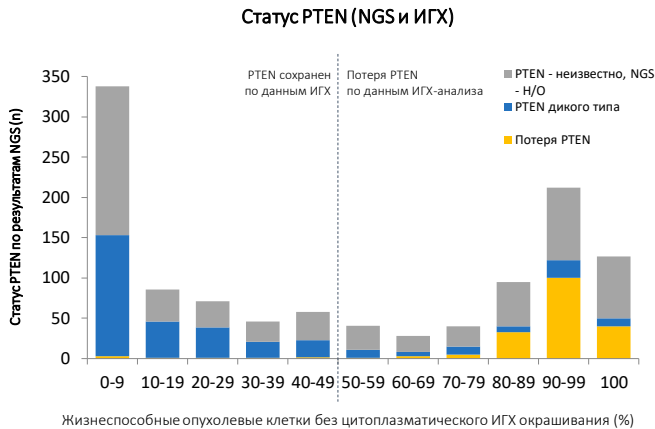
Abi — абиратерон; ipat — ипатасертиб; pbo — плацебо.
de Bono J. IPATential150. ESMO 2020. <https://bit.ly/31s8gje>

Ключевые вопросы анализа

- Каково влияние различных ИГХ критических значений статуса потери PTEN на эффективность лечения?
- Какова степень конкордантности между статуса потери PTEN по данным ИГХ-анализа и потерей PTEN по результатам NGS?
- Как статус потери PTEN по результатам NGS влияет на результат терапии по схеме ipat + abi в сравнении со схемой pbo + abi?
- Как геномные изменения сигнального пути PI3K/AKT влияют на результат терапии по схеме ipat + abi в сравнении со схемой pbo + abi?

Sathianathan et al. Nature Rev Urol 2018

Статус PTEN по данным ИГХ и по результатам NGS продемонстрировал хорошую степень конкордантности

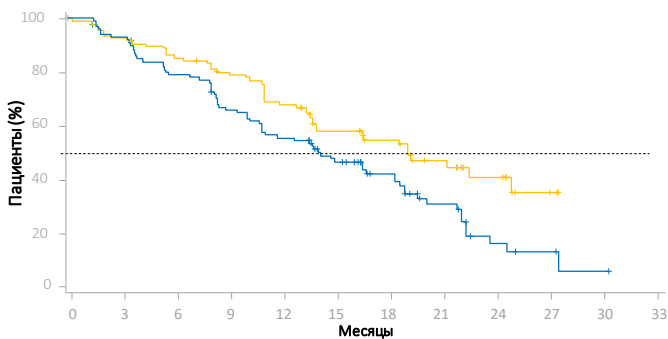


Н/О — не поддается оценке.

| n | Статус PTEN по результатам NGS | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------|-------|
| | Дикий тип | Потеря | Итого |
| PTEN сохранен по данным ИГХ | 253 | 18 | 271 |
| Потеря PTEN по данным ИГХ-анализа | 57 | 190 | 247 |
| Итого | 310 | 208 | 518 |

- Конкордантность составила **85,5 %**
- Среди всех образцов с потерей PTEN по результатам NGS (n = 208), 190 (**91,3 %**) представляли потерю PTEN по данным ИГХ
- Среди всех образцов с потерей PTEN по данным ИГХ (n = 247), 190 (**76,9 %**) представляли потерю PTEN по результатам NGS

Улучшение рВБП на фоне терапии по схеме ipat + abi в сравнении с pbo + abi наблюдалось в популяции пациентов с потерей PTEN по результатам NGS



Кол-во пациентов в группе риска

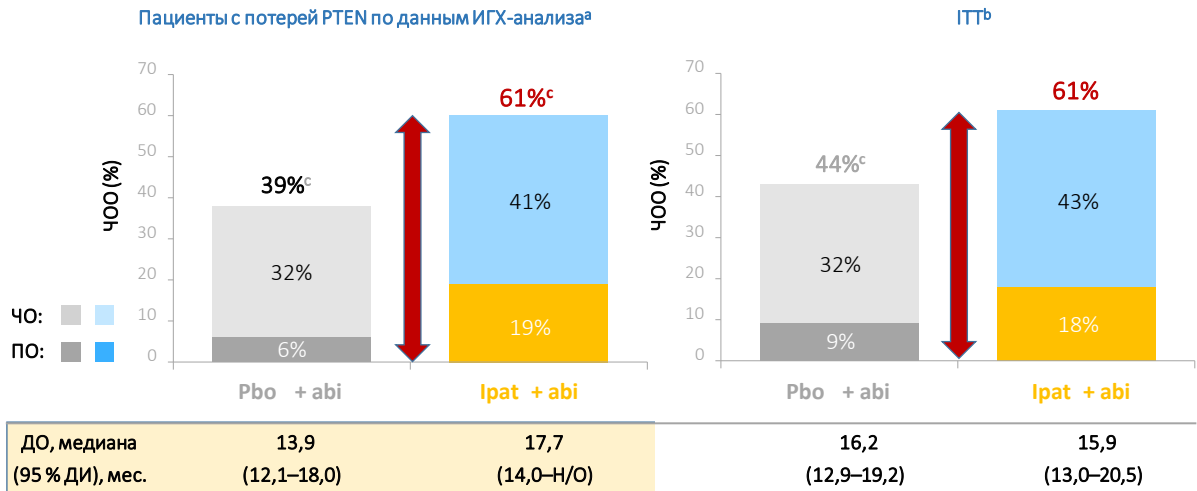
| | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| pbo + abi | 103 | 94 | 80 | 66 | 56 | 40 | 29 | 17 | 6 | 4 | 1 |
| ipat + abi | 105 | 92 | 83 | 74 | 63 | 45 | 30 | 21 | 12 | 4 | |

| Потеря PTEN по результатам NGS (среди статусов PTEN, поддающихся оценке с помощью NGS) | Pbo + abi n = 103 | Ipap + abi n = 105 |
|--|----------------------|-----------------------|
| рВБП, медиана (95 % ДИ), мес. | 14,2 (10,9–18,7) | 19,1 (13,9–Н/О) |
| Стратифицированное ОР (95 % ДИ) | 0,65 (0,45–0,95) | |

| PTEN дикого типа по результатам NGS (среди статусов PTEN, поддающихся оценке с помощью NGS) | Pbo + abi n = 155 | Ipap + abi n = 155 |
|---|----------------------|-----------------------|
| рВБП, медиана (95 % ДИ), мес. | 16,6 (13,7–24,9) | 20,9 (16,4–Н/О) |
| Стратифицированное ОР (95 % ДИ) | 0,85 (0,62–1,18) | |

| PTEN дикого типа + потеря PTEN по результатам NGS (среди статусов PTEN, поддающихся оценке с помощью NGS) | Pbo + abi n = 258 | Ipap + abi n = 260 |
|---|----------------------|-----------------------|
| рВБП, медиана (95 % ДИ), мес. | 16,5 (13,7–19,0) | 19,3 (16,7–24,7) |
| Стратифицированное ОР (95 % ДИ) | 0,77 (0,60–0,99) | |

Подтвержденные ЧОО и ДО



ПО — полный ответ; ДО — длительность ответа; ЧОО — частота объективного ответа; ЧО — частичный ответ. а В случае опухоли с потерей PTEN по данным ИГХ-анализа у пациентов с измеримым заболеванием на этапе включения (n = 195; n = 99 на фоне ipat + abi и n = 96 на фоне pbo + abi). б В ITT-популяции пациентов с измеримым заболеванием на этапе включения (n = 426; n = 201 на фоне ipat + abi и n = 225 на фоне pbo + abi). с Сумма ЧО и ПО не соответствует ЧОО по причине округления. de Bono J. IPATeneal150. ESMO 2020. <https://bit.ly/31s8gje>

Выводы

- Статус PTEN при мКРРПЖ по результатам количественных определений с помощью ИГХ-анализа и NGS продемонстрировал хорошую степень конкордантности
- Некоторая доля пациентов с распространенным раком предстательной железы без потери PTEN демонстрирует другие изменения пути PI3K/AKT
- Изменения пути PI3K/AKT связаны с ухудшением прогноза
- Стабильная эффективность с точки зрения улучшения рВБП при применении схемы ipat + abi в сравнении со схемой pbo + abi с использованием более строгих критических значений ИГХ, чем заранее заданный порог > 50 %
- Улучшение рВБП в результате применения вышеуказанной комбинации было также продемонстрировано при лечении мКРРПЖ на фоне потери PTEN по результатам NGS и на фоне изменений PIK3CA/AKT1/PTEN
- Полученные данные дополнительно подтверждают эффективность применения комбинации ipat + abi в качестве варианта терапии первой линии рака мКРРПЖ на фоне изменений сигнального пути PI3K/AKT/PTEN

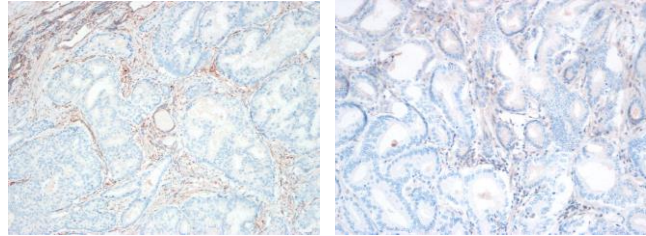
Опыт использования антитела PTEN (SP218) в исследовании НИИ урологии и интервенционной радиологии

Статус потери PTEN:

- N = 48
- Пациенты с Т3b
- Возраст от 50 до 86 лет (средний возраст 64г.)
- Сумма баллов по Глисону от 7 (4+3) до 8 (4+4)
- Преобладала ацинарная аденокарцинома
- Встречались участки протокового рака

Потеря экспрессии PTEN встречалась в 38% случаев

С использованием антитела VENTANA PTEN (SP218)



Статус сохранности PTEN:

