



**Эпизод 34 -Перспективные достижения в исследованиях и лечении
нейроэндокринных карцином – 27 мая 2025**

Все подкасты по ссылкам:

<https://nanets.net/education/netcast-podcast-series>

<https://podcasts.apple.com/us/podcast/netcast/id1647408368>

Dr. Garima Gupta, Dr. Renuka Iyer, Dr. Aman Chauhan

Благодарим вас за то, что присоединились к нашей новой серии подкастов, NETCast, выпускаемой Североамериканским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей — NANETS. Мы приглашаем ведущих экспертов в области нейроэндокринных опухолей, которые обсуждают новейшие исследования, дискутируют о преимуществах и недостатках различных протоколов лечения, делятся информацией о создании специализированных нейроэндокринных центров и многом другом.

Dr. Garima Gupta

Здравствуйте, меня зовут Гарима Гупта. Я медицинский онколог, специализирующийся на заболеваниях желудочно-кишечного тракта и нейроэндокринных опухолях, работаю в Университете Алабамы в Бирмингеме. Сегодня со мной два замечательных эксперта по нейроэндокринным опухолям. Наш первый эксперт — доктор Ренука Айер, профессор и директор по медицине в Roswell Park Comprehensive Cancer Center в Буффало. Она — врач-онколог, специализирующийся на заболеваниях желудочно-кишечного тракта и нейроэндокринных опухолях, а также директор отделения медицинской онкологии и заведующий отделением гастроэнтерологической медицинской онкологии в Roswell Park.

Второй эксперт — доктор Аман Чаухан, доцент кафедры медицины в Sylvester Comprehensive Cancer Center в Майами. Он возглавляет программу по нейроэндокринным опухолям и является содиректором программы тераностики в Sylvester Cancer Center. Доктор Айер, доктор Чаухан, я очень рада, что вы присоединились к нам. Для меня большое удовольствие записывать с вами сегодняшний подкаст. Мы обсудим стратегии лечения и некоторые важные новости в области нейроэндокринных карцином. Начну с того, что, как всем нам известно, низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы представляют собой высокоагрессивный подтип нейроэндокринных новообразований с неблагоприятным общим прогнозом выживаемости. Безусловно, существует неудовлетворённая потребность в новых методах лечения этого заболевания. Мы ещё обсудим некоторые интересные текущие разработки, но прежде я хотела бы спросить наших экспертов о стандартных подходах, которые они применяют. Итак, доктор Айер, позвольте начать с вопроса к вам: каковы, на ваш взгляд, основные различия между лёгочными и внелёгочными нейроэндокринными карциномами с точки зрения биологии, факторов риска и клинической картины?

Dr. Renuka Iyer

Спасибо, Гарима. Для меня большое удовольствие быть здесь вместе с вами и Аманом. Да, в клинической практике мы встречаем и те, и другие. Локализация первичного очага действительно имеет определённое значение для нашего подхода к лечению. Мелкоклеточный рак лёгкого и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома лёгкого часто связаны с курением в анамнезе как фактором риска. Существует ряд особенностей их клинической картины: они часто манифестируют затруднённым дыханием, кровохарканьем, одышкой — всеми теми классическими проявлениями и неотложными состояниями, которых мы так опасаемся во время дежурств. Кроме того, у 50% этих пациентов развиваются метастазы в головной мозг, причём большинство из них выявляются уже при постановке диагноза. Именно поэтому скрининг метастазов в головной мозг рекомендован при первичном обследовании. Таким образом, на самом этапе обследования крайне важно определить, в чем заключается проблема и каковы ее масштабы. В отличие от этого, внелёгочные нейроэндокринные карциномы могут быть представлены несколькими вариантами, и их клинические проявления весьма разнообразны — так же, как и локализации первичного очага. Итак, если рассматривать их сверху вниз, то есть пациенты с высокозлокачественными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, которые обнаруживаются либо во время случайной операции по поводу кишечной непроходимости, либо по какой-либо другой причине. Например, при эндоскопическом исследовании, желудочно-кишечном кровотечении и т.п. С другой стороны, некоторые из них также встречаются как смешанные аденонейроэндокринные опухоли, например, в толстой кишке. Их можно обнаружить при скрининговой колоноскопии. Таким образом, диапазон варьирует от случайных находок до симптоматических форм. Существует также разновидность мелкоклеточных нейроэндокринных карцином внелёгочной локализации. Они, как правило, имеют схожую

биологию с мелкоклеточным раком лёгкого, а иногда даже более агрессивное течение — особенно если опухоль происходит из предстательной железы, когда она эволюционировала и приобрела определённые генетические особенности, делающие её более агрессивной. То же касается и уротелиального тракта. Таким образом, существуют некоторые тонкие различия. И в том, как они проявляются, и в том, как себя ведут.

Но если объединить всю эту информацию и перейти к вопросам лечения, то область мелкоклеточного рака лёгкого продвинулась значительно дальше. Пациентов с такими заболеваниями гораздо больше. И хотя прогноз при лёгочной локализации несколько хуже, чем при внелёгочной, в этом направлении уже проделано гораздо больше работы. И поэтому, поскольку Аман принимал активное участие, я уверена, у вас есть к нему вопросы по поводу таргетной терапии DLL3, и уже проделана большая работа по использованию таргетной терапии PD-L1, использованию ингибиторов контрольных точек в сочетании с химиотерапией. Но общий подход, своего рода основа на начальном этапе, по-прежнему состоит из платины и этопозиды. Обычно проводится шесть или восемь курсов.

Иммунотерапия в сочетании с химиотерапией и в качестве поддерживающей терапии продемонстрировала определённую эффективность и применяется при отсутствии противопоказаний. В отличие от этого, для внелёгочных карцином в первой линии мы всё ещё в процессе изучения. Нам ещё предстоит много работы. Мы проводим исследование на национальном уровне и пытаемся ответить на вопрос, даёт ли добавление препарата лучший ответ, обеспечивает ли оно лучшую поддерживающую терапию и действительно ли превращает некоторых пациентов из неизлечимо больных в тех, кого можно лечить, на что мы надеялись очень давно, потому что многие из этих исследований ещё не проводились. Часто рекомендации отставали и просто советовали «делать то же, что и при мелкоклеточном раке лёгкого». Сейчас мы вступаем в эру, когда мы действительно генерируем данные для создания рекомендаций, основанных на доказательствах. У доктора Берглунд и команды экспертной группы NCCN теперь появляется больше данных для работы, и мы призываем пациентов участвовать в клинических исследованиях при обоих диагнозах, как можно раньше. И наконец, что касается молекулярных различий: некоторые из интересных маркеров, которые мы изучаем, например, дельта-подобный лиганд-3 (DLL3) или сигнальный путь Notch, присутствуют и являются потенциальной терапевтической мишенью при обоих типах опухолей. Однако, по-видимому, при лёгочной локализации экспрессия этого маркера несколько выше и лучше охарактеризована, по крайней мере на данный момент. Это позволяет нам достигать определённого прогресса и использовать его в качестве терапевтической мишени. Надеюсь, вы увидите некоторые интересные ранние результаты во второй линии и далее. Предстоит ещё много работы в этой области. Разрабатывается множество молекул для различных подтипов высокозлокачественных нейроэндокринных карцином, и по мере обнаружения мишеней мы находим препараты для воздействия на них. Эти различия становятся всё более очевидными со временем. Надеюсь, это было не слишком длинно. Но если бы вы задали этот вопрос три года назад, ответ уложился бы в 30 секунд. Сейчас происходит так много всего. Есть о чём рассказать.

Dr. Garima Gupta

Да. Большое спасибо за это отличное резюме. Итак, переходя от упомянутого вами распространенного мелкоклеточного рака легкого и, как вы знаете, применения карбоплатина и этопозида в сочетании с ингибитором иммунных контрольных точек, это, по сути, наш подход первой линии. Доктор Чауханн, я хотела бы сейчас обратиться к вам с вопросом. Конечно, режим первой линии понятен, но как вы выстраиваете последовательность терапии для последующих линий? И где в этой последовательности вы сейчас применяете тарлатамаб для лечения распространенного мелкоклеточного рака лёгкого?

Dr. Aman Chauhan

Прежде всего, спасибо, доктор Гупта, за приглашение. И, как всегда, сложно выступать после доктора Айер, но я постараюсь вкратце изложить общую картину. Да, я согласен с доктором Айер. Мы достигли значительного прогресса. Когда речь идёт о высокозлокачественных нейроэндокринных карциномах, особенно торакальной локализации, — это была та область онкологии, где разработка новых препаратов традиционно заходила в тупик. К счастью, нам удалось сдвинуть дело с мёртвой точки, начав с ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые теперь стали стандартом лечения в первой линии и в качестве поддерживающей терапии. Однако самый большой прорыв произошёл с появлением Т-клеточного биспецифического антитела, направленного против DLL3.

Позвольте поделиться небольшим опытом. Именно так я погрузился в эту тему. Несколько лет назад существовал конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC), направленный против DLL3, под названием ровалпитузумаб (Rova-T). Думаю, доктор Айер об этом знает. Первая фаза исследования этого ADC, нацеленного на DLL3, выглядела очень многообещающе. Причина в том, что DLL3 — дельта-подобный лиганд-3, лиганд сигнального пути Notch — интенсивно экспрессируется во всех высокозлокачественных нейроэндокринных карциномах. При мелкоклеточном раке лёгкого это наблюдается более чем у 80% пациентов. И даже при внелёгочной локализации ожидается экспрессия более 70-75%. Итак, мы наконец получили отличную мишень и пытались воздействовать на неё с помощью ADC. Я видел действительно хорошие, длительные ответы. К сожалению, третья фаза исследования не дала положительных результатов — препарат оказался слишком токсичным. Но этот биомаркер всегда оставался очень привлекательным в области высокозлокачественных опухолей, и я изучал его в доклинических исследованиях. Помнится, в 2017-2018 годах на конференции NANETS в Сиэтле мы представляли наши собственные данные, где я тестировал DLL3 на доклинических моделях нейроэндокринных опухолей. Затем появились Т-клеточные биспецифические антитела. Я был одним из исследователей в первой фазе исследований. Помню случай одной леди — она фармацевт. Она нашла наше исследование через сайт clinicaltrials.gov. Милая женщина, на

третьем триместре беременности. Её желание было: «Доктор, можете ли вы что-нибудь сделать? Я просто хочу, чтобы мой папа увидел внука». И этот замечательный мужчина, её отец, прогрессировал после пяти линий терапии мелкоклеточного рака лёгкого. Мы попробовали это Т-клеточное биспецифическое антитело против DLL3. Не назову конкретные названия — это была первая фаза исследования в комбинации — и попали прямо в цель. С первым же пациентом. Когда я уезжал из Кентукки, этот пациент всё ещё находился в полном ответе почти два года спустя. Вот такие глубокие ответы я наблюдал при иммунотерапии высокозлокачественного нейроэндокринного рака, особенно с биспецифическими препаратами и активатором Т-клеток. Итак, тарлатамаб теперь одобрен FDA на основании исследования DeLLphi-301. Это было исследование второй фазы, но данные оказались просто революционными: частота ответа почти 40%, частота клинического ответа около 70%, медиана продолжительности ответа около девяти месяцев. Такие результаты мы просто не видим в третьей, четвёртой, пятой линии терапии высокозлокачественных опухолей, особенно рака лёгкого. На основании результатов второй фазы я рад, что FDA предоставило раннее одобрение, и сейчас продолжаются исследования третьей фазы. Таким образом, тарлатамаб в настоящее время является стандартом лечения. Мы пролечили около 25 пациентов. Мы будем представлять наши данные из реальной клинической практики на ASCO и World Lung Conference в этом году. Это очень волнующее время для высокозлокачественных нейроэндокринных карцином. Что касается перспектив — как вы можете себе представить, когда есть эффективный препарат, он, вероятно, продвинется выше в иерархии лечения и, возможно, станет частью терапии более ранней линии. В настоящее время мы участвуем, например, в исследовании DeLLphi-7, где активатор Т-клеток против DLL3 изучается в первой линии в комбинации с платиновым дублетом. Аналогично, компания Amgen проводит исследования тарлатамаба в первой линии при мелкоклеточном раке лёгкого. Я предвижу, что этот высокоэффективный препарат будет перемещён на более ранние линии терапии. И если будет подтверждена его безопасность и эффективность, он станет новым стандартом лечения. Так что это очень волнующее время для торакальных высокозлокачественных опухолей, особенно мелкоклеточного рака лёгкого.

Dr. Garima Gupta

Спасибо за это разъяснение. Замечательно, что эта мишень также изучается за пределами лёгочных нейроэндокринных карцином, потому что существует такая же неудовлетворённая потребность и для внелёгочных нейроэндокринных карцином, как вы сказали. И так много всего ожидается от всех этих различных исследований. Спасибо за отличное резюме того, как вы сейчас лечите распространённый мелкоклеточный рак. Доктор Айер, хотела бы теперь спросить вас: какова ваша стратегия лечения внелёгочных нейроэндокринных карцином для пациентов, которых вы наблюдаете в клинике, особенно на распространённой стадии?

Для впервые диагностированных пациентов на распространённой стадии химиотерапия по-прежнему остаётся основой лечения. Поэтому важно учитывать их общее состояние и цели лечения, стремясь к их согласованности. Часть решений также зависит от локализации первичного очага и симптомов. Я разделяю пациентов на три категории. Первая категория — пациенты, у которых ничто не ограничивает возможности лечения, и мы можем делать всё. Цель — достичь ремиссии, добиться длительного контроля заболевания. Для них клиническое исследование с иммунотерапией было бы предпочтительным вариантом. У пациентов с хорошим ответом мы рассматриваем хирургическое лечение. Например, недавно у меня было несколько пациентов с первичной опухолью пищевода, верхних отделов ЖКТ, которые поступили с обструктивными симптомами. После того как заболевание ответило на лечение, хотя оно было метастатическим, когда осталась в основном только первичная опухоль, я привлекала хирургов для обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме, и мы пытались выполнить резекцию, чтобы поддержать достигнутый результат. И если, не дай бог, случится рецидив, пациентам хотя бы не придётся иметь дело с парентеральным питанием и обструктивными проблемами, которые были раньше. И на верхнем, и на нижнем конце ЖКТ — пищевод и толстая кишка — лучевая терапия также может играть роль. Вы не хотите подвергать пациента большой операции, когда неизвестно, будет ли он излечен, но некоторые исследования на больших базах данных показали, что лучевая терапия действительно эффективна. Мы знаем, что это очень радиочувствительная опухоль, особенно по данным о мелкоклеточном раке лёгкого. Итак, это категория с целью излечения. При этом я стараюсь обследовать пациентов на экспрессию DLL3, потому что у нас здесь проходит исследование Nastroop, и я смотрю, какие ещё исследования у нас есть. У меня идёт исследование SurVaxM, поэтому я обследую пациентов и как бы готовлю их к следующему этапу, если, не дай бог, им понадобится вторая линия терапии. Для тех, кто рефрактерен к химиотерапии, особенно к препаратам платины, ситуация очень сложная, и нужно начинать думать о других способах воздействия. Вторая категория — пациенты, у которых что-то ограничивает возможности следования рекомендациям NCCN. Иногда это пожилой возраст при Ki-67, например, около 58% — такие пациенты могут лучше переносить темозоломид и капецитабин или что-то более мягкое. Я применяла такой подход у пациентов с нарушением слуха, с нейропатией, с проблемами транспортировки в клинику, после недавнего инсульта — во всех подобных ситуациях. Здесь терапия направлена на симптомы, на достижение целей пациента. Многие из этих решений принимаются на основе данных, но цель немного другая. Цель — паллиативная помощь. Цель — помочь пациенту дожить до важной даты, какого-то особого события или чего-то ещё, на что он надеется. При этом мы постоянно пересматриваем эти цели. Раннее подключение паллиативной помощи, использование лучевой терапии при метастазах в кости, головной мозг или других проявлениях, которые привели к симптомам или ограничениям. Третья категория — необычные ситуации или редкие находки. Например, вы находите

мутацию, у кого-то высокая микросателлитная нестабильность (MSI-high), что-то нестандартное, и есть интересное клиническое исследование. Если бы у нас было доступно исследование с DLL3 в первой линии — вот так мы будем продвигать эту область. Ожидание второй линии терапии... половина пациентов не доживает до второй линии. По данным больших баз данных — я знаю, что в наших академических практиках картина несколько смещена — но по большим базам данных до третьей, четвёртой, пятой линии доходит меньшинство, около 20% пациентов. И по ходу дела, я знаю, некоторые рекомендации как бы указывают на это, но, работа, проделанная одним из моих коллег в презентации, возвращается к вопросу о метастазах в головной мозг, потому что это также иногда может сбивать с толку этих пациентов. И вот что он обнаружил. Одна из вещей, которую я увидела в нашей работе, в его работе и в некоторых работах с базами данных, заключается в том, что у 50% пациентов с нейроэндокринной карциномой легких в течение жизни развиваются метастазы в головной мозг. У большинства из них это происходит на ранней стадии, в то время как при внелегочной нейроэндокринной карциноме около 12% из них развивают метастазы в головной мозг. Это не так много, но всё равно выше, чем при других заболеваниях. И многие из них возникают позже — меньше на ранних этапах, больше — позднее, но без чёткой временной закономерности. Это почти как проблема «выживших» survivor() — если они живут достаточно долго, это может случиться. У пациентов с одним метастазом может появиться ещё один — мы часто это видим: сделаешь гамма-нож, на последующем наблюдении находят ещё один очаг. Но по мере того как мы контролируем системное заболевание, это, похоже, меньше влияет на исход. Исторически, когда появлялись метастазы в мозг, мы говорили: «О, это плохо» — и хотели отступить. Но по мере того, как мы можем контролировать системное заболевание, и наши коллеги-радиологи помогают нам, состояние этих пациентов улучшается. И ещё один небольшой комментарий о смешанных опухолях (MANEC). У меня были пациенты с колоректальными опухолями смешанного типа. Здесь важно помнить две вещи: я прошу патологов исследовать метастатические узлы, если была операция на первом этапе, чтобы определить, какой компонент метастазировал. Я инстинктивно, предвзято, думаю, что это будет нейроэндокринная опухоль, но иногда меня удивляло, что метастазы были не смешанными, а только аденокарциномой, и это совсем другая история. Важно проводить профилирование некоторых пациентов, потому что у некоторых из них могут быть варианты лечения с помощью пероральных препаратов. У них могут быть и другие мутации, на которые можно воздействовать. Например, мутация V600E BRAF, является одной из таких мутаций. Вот такие дополнительные моменты следует иметь в виду.

Dr. Garima Gupta

Спасибо, доктор Айер. Вы затронули много важных моментов. И еще один вопрос, который я хотела бы обсудить с доктором Чауханом: вы упомянули пациентов с платинорезистентностью. Это очень агрессивные случаи, сложные для лечения. Доктор Чаухан, допустим, у вас пациент с распространенным мелкоклеточным раком лёгкого, рефрактерный к платине. Используете ли вы тарлатамаб на раннем этапе вместо лурбинектедина и/или топотекана?

Dr. Aman Chauhan

Отличный вопрос. Есть что-то особенное в пациентах с ранней резистентностью к платине. Это другая биология, другой фенотип. И, как вы справедливо отметили, очень агрессивное течение. Группа докторов Стросберга и Хайдера в Моффитте и мы в Университете Майами пытаемся сотрудничать и изучать паттерны резистентности до и после лечения платиной — какая клональная эволюция происходит, почему они становятся такими агрессивными. Но, да, в наши дни, если пациент не подходит для участия в клинических испытаниях, у нас есть много других испытаний. Например, у нас есть исследование DARION-9. Активное исследование, в котором мы комбинируем вторую линию терапии DLL3 обрикстамигом с лурбинектином или топотеканом. Итак, клинические испытания — это мой основной выбор, но если по какой-то причине испытание не подходит пациенту, я в подавляющем большинстве случаев отдаю предпочтение лечению на основе тарлатамаба. Это препарат, активирующий Т-клетки. Это относительно новый класс препаратов в онкологии. У него есть «багаж» в виде необходимости госпитализации для первых нескольких введений и риска синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и нейротоксичности (ICANS). Пациенту нужно приезжать в наш основной центр для всех начальных введений. Но если отбросить логистические барьеры или специфические состояния, препятствующие применению препарата, активирующего Т-клетки, я предпочитаю тарлатамаб в качестве второй линии и стандартного лечения, а лурбинектидин теперь перешел на третью линию. Лурбинектедин, топотекан — они по-прежнему очень важные инструменты в нашем арсенале, особенно если у пациента висцеральный криз, быстро прогрессирующее заболевание и нужно начать лечение немедленно. Но эти методы лечения часто ограничены очень короткой продолжительностью ответа. И они довольно тяжелы для пациента в плане миелосупрессии. Так что мой выбор — всегда либо клиническое исследование, либо тарлатамаб в наши дни.

Dr. Garima Gupta

Отлично, спасибо. Доктор Айер, вы ранее упоминали, что тарлатамаб сейчас одобрен только для мелкоклеточного рака лёгкого. Если у вас пациент с внелёгочной нейроэндокринной карциномой, прогрессирующей после платины, мы должны рассматривать клинические исследования с DLL3-таргетной терапией. Потому что в настоящее время проводится несколько клинических исследований, изучающих эти таргетные методы лечения DLL-3 в данном контексте. Но если вы в центре, где такие исследования недоступны, какую терапию последующих линий вы используете для внелёгочных НЭК? Давайте сосредоточимся, скажем, на НЭК желудочно-кишечного тракта.

Dr. Renuka Iyer

Конечно. Терапия на основе 5-фторурацила рабочая. И FOLFOX, и FOLFIRI — режимы, которые я применяю, выбирая на основе сопутствующих заболеваний и профиля печёночных функций на момент лечения. У некоторых пациентов большое поражение печени. Иногда, если заболевание ограничено печенью и прогрессия в основном там, я использую радиоэмболизацию иттрием-90 (Y90) для локального контроля, пока подбираю другие варианты лечения. Но это совсем не тот вариант, который можно выбрать из учебника. Мы принимали участие в нескольких исследованиях, в которых иададемстат (iadademstat) применялся в сочетании с паклитакселом — препаратом, разработанным доктором Виджайвергией из клиники Фокс Чейз, который является ингибитором LSD-1. Она изучала его как при мелкоклеточном раке, так и при внелёгочном мелкоклеточном раке. В когорте мелкоклеточного рака ответ был не таким выраженным, но при внелёгочном есть ранние признаки эффективности. Интересно, что даже пациенты, не получавшие иададемстат, имели некоторые хорошие ответы на паклитаксел. Так что, думаю, это может быть вариантом, который я буду использовать чаще. Темозоломид с капецитабином — ещё один проверенный режим, который я применяю. Цисплатин с иринотеканом также использую. Это химиотерапевтические варианты, которые можно рассмотреть. В Roswell Park нам повезло иметь клиническое исследование с вакциной SurVaxM. Она была разработана здесь для пациентов с глиобластомой.

Оказалось, что сурвивин, повсеместно распространённый белок, своего рода белок, обеспечивающий преимущество в выживании, экспрессируется в большей степени в глиобластомах в целом. И в некотором смысле, есть параллель с нейроэндокринными опухолями, знаете, своего рода спектр от низкоклеточных до высококлеточных, начиная от олигодендроглиом и далее. Итак, здесь, в случае высококлеточных нейроэндокринных карцином,

наблюдается более высокая экспрессия этого маркера. Поэтому мы изучаем возможность целенаправленного воздействия с помощью этой вакцины. И некоторые предварительные результаты, некоторые из них, показали себя достаточно хорошо. Предстоит ещё много работы. Для тех, у кого нет доступа к исследованиям — химиотерапия и секвенирование нового поколения (NGS) для поиска маркеров, которые можно изучить в первую очередь. Я знаю, что мир в восторге от CAR-T клеток. Они пока не совсем добрались до нас в области солидных опухолей — только биспецифики пришли. Но доктор Идс работает со своей группой в Пенсильванском университете над аутологичным CAR против кадгерина-17. Эта работа ведётся с ноября 2024 года. Так что я уверена, что она представит нам результаты и данные на будущих встречах, которые мы планируем провести. Сейчас разрабатываются CAR-терапии, нацеленные на DLL-3. Некоторые из них — это NK-клетки, а некоторые — бронированные CAR-T-клетки, которые могут секретировать что-то вроде IL-18. Цель — найти разные способы перезагрузить и активировать иммунную систему. Хотя эти препараты, возможно, и не предназначены специально для нейроэндокринных пациентов, в рамках более широкого применения или на ранних этапах клинических испытаний, безусловно, важно понимать, какие мишени могут быть полезны для наших пациентов. Некоторые из этих методов, и даже те, что сейчас проводятся в области радиопептидной терапии DLL3, — это тоже захватывающая область. Их преимущество в том, что это терапия конечного действия, требующая интенсивного курса лечения в течение двух, трех, четырех месяцев. Но после этого путь становится немного легче, если вы один из тех, кто хорошо отвечает и делает своего врача знаменитым.

Dr. Aman Chauhan

Доктор Гупта, хотел добавить о лурбинектедине. Завершилось крупное исследование лурбинектедина в качестве поддерживающей терапии первой линии с иммунотерапией при мелкоклеточном раке лёгкого. Был пресс-релиз — исследование положительное, с преимуществом в общей выживаемости. Данные будут представлены на ASCO в следующем месяце. Не знаю, будет ли этот подкаст опубликован к тому времени, но роль лурбинектедина во второй или третьей линии может измениться в зависимости от данных и реакции сообщества.

Dr. Renuka Iyer

Да, спасибо, Аман. И знаете, комбинация ипилимумаба с ниволумабом из исследования DART также стала одним из наших вариантов для пациентов, рефрактерных к химиотерапии или непереносящих её. Так что, безусловно, у нас появляется больше молекул для назначения нашим пациентам, чем раньше.

Конечно, мы всё ещё пытаемся понять, что определяет ответ у пациентов, которые действительно имеют очень длительные ответы на ипи-ниво. Это нужно изучать дальше. У меня в клинике был пациент с нейроэндокринной карциномой кардио-эзофагеального перехода: получил карбоплатин с этопозидом и даже ингибитор контрольных точек в первой линии, прогрессировал, получил FOLFIRI, прогрессировал. Я назначила ипи-ниво, и у него все хорошо уже два года. У него не было никаких маркеров, указывающих на ответ на лечение. У него не было ни высокого уровня мутационной нагрузки опухоли (TMB) ни PD-L1. Я просто пыталась оценить имеющиеся варианты лечения. Я предложила ему ипи-ниво, и у него был действительно очень хороший ответ, но я не знаю, что именно способствовало этому ответу, судя по результатам секвенирования.

Dr. Garima Gupta

Итак, доктор Чаухан, я хотела бы спросить вас сейчас, поскольку мы перешли к ипи - ниво, вы проводите захватывающее исследование, в котором онколитический вирус сочетается с ипи - ниво. Не могли бы вы рассказать об этом немного подробнее?

Dr. Aman Chauhan

Отличный переход к исследованию! Вы абсолютно правы. You know, we were early adopters with immunotherapy. Мы были ранними последователями иммунотерапии. К сожалению, она не оправдала надежд так, как при раке лёгкого, мочевого пузыря, меланоме, за исключением небольшой группы пациентов — в основном с высокозлокачественными опухолями. И даже там, может быть, 20-30% в лучшем случае имеют эти исключительные ответы. Мы всё ещё не нашли биомаркер. По данным исследований Bristol-Myers Squibb при мелкоклеточном раке лёгкого, мутационная нагрузка опухоли (TMB) может быть биомаркером интереса, по крайней мере при МРЛ. Подтвердится ли это для внеторакальных локализаций — ещё предстоит выяснить. Но определённо есть пациенты с удивительными, глубокими, длительными ответами на иммунотерапию. Это стало отправной точкой для меня — как сделать эти ответы более распространёнными? Потому что так приятно видеть пациентов не на цитотоксическом лечении, с отличным качеством жизни и хорошим глубоким ответом на иммунотерапию. Я познакомился с человеком, открывшим этот вирус — доктором Халленбахом — на одной из конференций AACR. И эта работа ведётся уже почти шесть лет, я думаю. Мы опирались на успех ипи-ниво и решили комбинировать вирус Сенека-Вэлли с ипи-ниво. Причина в том, что вирус Сенека-Вэлли — это онколитический вирус на основе мРНК. Он был очень тщательно изучен в лаборатории доктора Чарли Рудина в Memorial Sloan Kettering на моделях высокозлокачественных опухолей, особенно мелкоклеточного рака лёгкого. Если посмотреть на доклинические данные — они выглядят очень многообещающе. Эти данные привели к тестированию вируса Сенека-Вэлли в паре исследований первой фазы. Был установлен очень хороший профиль безопасности. Затем было проведено

исследование второй фазы, посвящённое мелкоклеточному раку лёгкого. К сожалению, оно не оказалось положительным. С тех пор мы многому научились. Во-первых, начальная разработка проводилась через внутривенное введение. Происходила быстрая нейтрализация вируса — это чужеродный объект, организм вырабатывает антитела, выводит его. Если не удастся заразить опухоль вирусом на достаточно долгое время — это неэффективно. Во-вторых, во всех первоначальных исследованиях было только одно введение. Для такого агрессивного заболевания, как мелкоклеточный рак лёгкого, однократное внутривенное введение онколитического вируса — ретроспективно это было слишком мало и слишком поздно. Но самое важное открытие — мы наконец выяснили биомаркер для вируса Сенека-Вэлли. Сейчас есть хорошие данные, что антрас-10 (ANTXR1) — очень сильный биомаркер, который может предсказать инфицирование опухолевых клеток этим онколитическим вирусом. Совокупность всего этого заново заинтересовала нас в этой концепции. И самое важное — комбинация с ингибитором контрольных точек, потому что мы видим эти неоднородные ответы на иммунотерапию. Мы тестировали вирус Сенека-Вэлли с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 на доклинических моделях животных. Данные были фантастическими. Мы представляли их на NANETS два года назад. Данные очень многообещающие — почти 80%+ излечений у мышей, что бы это ни значило. Мы работали над этим инициативным исследованием первой фазы. Как вы знаете, этот процесс занимает много времени — написание протокола, получение одобрения FDA и всё такое. Но я рад объявить — вы, вероятно, первые, кто об этом узнаёт — исследование теперь активно и набирает пациентов. Мы получили информированное согласие от первого пациента, и он получит лечение в следующую среду! Я очень надеюсь. Скрестим пальцы. Это первая фаза — мы будем тестировать разные дозы вируса Сенека-Вэлли. Начнём с однократной инъекции со стандартом лечения ипи-ниво. Затем перейдём к множественным инъекциям — максимум шесть инъекций каждые две недели. Эти инъекции — в опухоль под контролем интервенционной радиологии. Так мы обеспечиваем, что вирус процветает в раковых клетках и может реплицироваться, расти и буквально лизировать раковую клетку, высвобождая новые антигены, которые затем действуют как топливо для огня всего иммунного каскада. Такова концепция. Я очень надеюсь. Время покажет. Надеюсь, через год-два у нас будут предварительные данные об эффективности этого исследования.

Dr. Garima Gupta

Это так здорово! Поздравляю с этим исследованием и набором первых пациентов. Столько всего впереди! Ещё раз большое спасибо, доктор Чаухан и доктор Айер, за участие в сегодняшнем подкасте. Я многое узнала, и уверена, наши слушатели тоже. Как вы оба сказали, так много всего ожидается с разработкой всех этих препаратов разных типов. Таргетные терапии появляются для наших пациентов — безусловно, неудовлетворённая потребность. И мы будем выпускать подобные подкасты, информируя вас о результатах исследований и интересных текущих разработках. Ещё раз спасибо за то, что были с нами сегодня.

Dr. Aman Chauhan

Спасибо, доктор Гупта. Спасибо, доктор Айер.

Dr. Iyer

Большое спасибо за приглашение! Мы хотим обратиться ко всем врачам и специалистам, которые слушают нашу презентацию, с просьбой помочь пациентам принять участие в исследовании и получить одобрение. Необходимо обеспечить доступность исследования для онкологов, работающих в местных клиниках, поскольку именно там часто диагностируются подобные случаи, и мы им очень нужны. Мы очень ценим, что вы нашли время, чтобы собрать нас всех вместе. Спасибо.

Dr. Aman Chauhan

Спасибо.

Надеемся, вам понравился сегодняшний выпуск NETCast. Если вы пропустили какую-либо часть программы, вы можете найти её на нашем сайте nanets.net. Мы приглашаем наших слушателей присылать предложения для будущих выпусков. Если вы заинтересованы в участии в будущем выпуске, пожалуйста, свяжитесь с нами по адресу nanets.net с вашей идеей для программы.