

СНК кафедры Онкологии

Мультикиназные ингибиторы - 2 (BCR-ABL, EGFR, ALK-EML4)

Доклад подготовила студентка 6
курса лечебного факультета
ПМГМУ им. И.М. Сеченова
Абдуллаева Э.И.

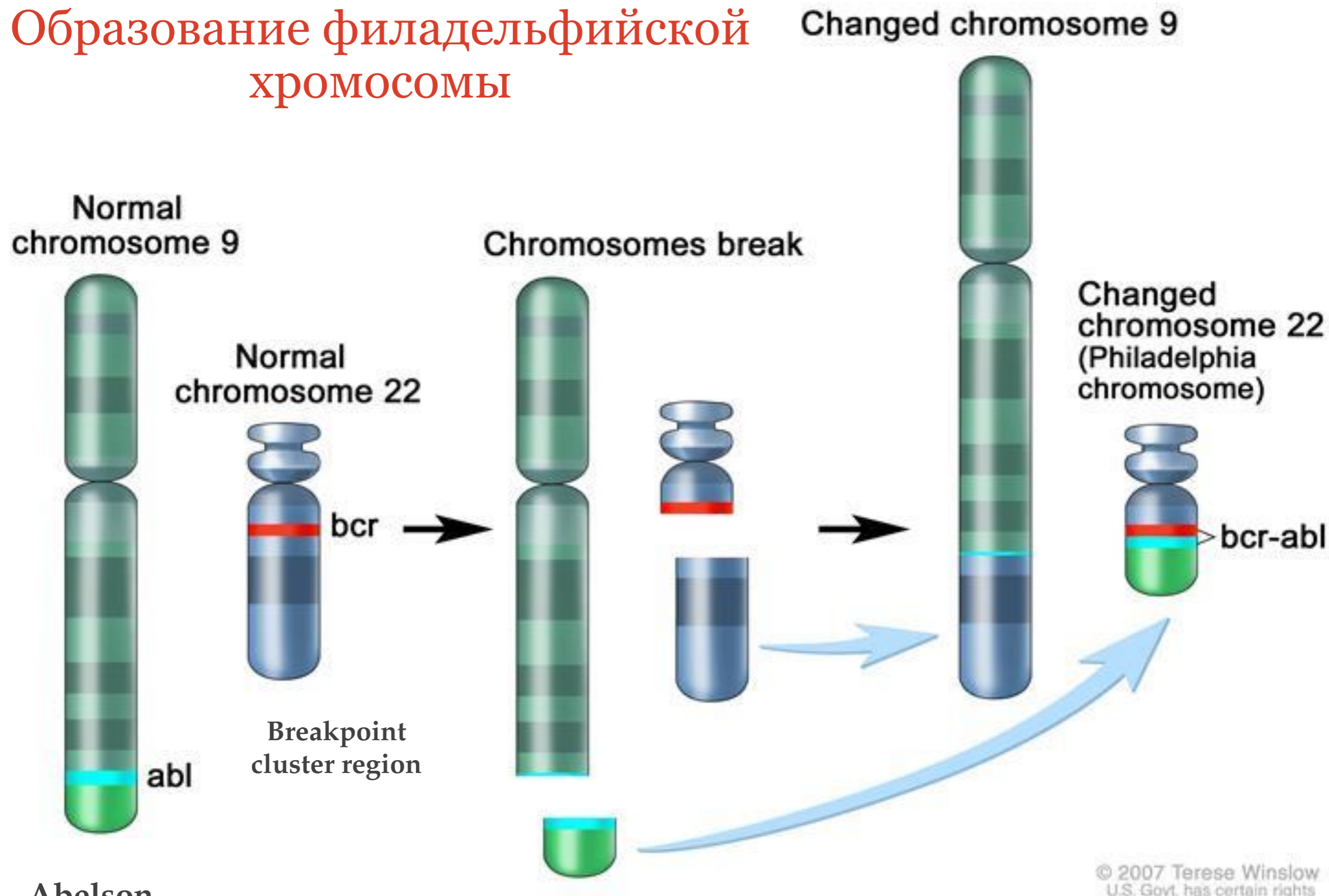
BCR-ABL



— гибридный онкобелок, активная тирозинкиназа, ответственная за онкогенную трансформацию клетки.

Является ключевым патогенетический фактором развития подавляющего количества случаев хронического миелолейкоза и 20—50 % случаев острого В-лимфобластного лейкоза взрослых.

Образование филадельфийской хромосомы



Abelson proto-oncogene

BCR-ABL-тирозинкиназа - мишень для фармакологической группы селективных ингибиторов

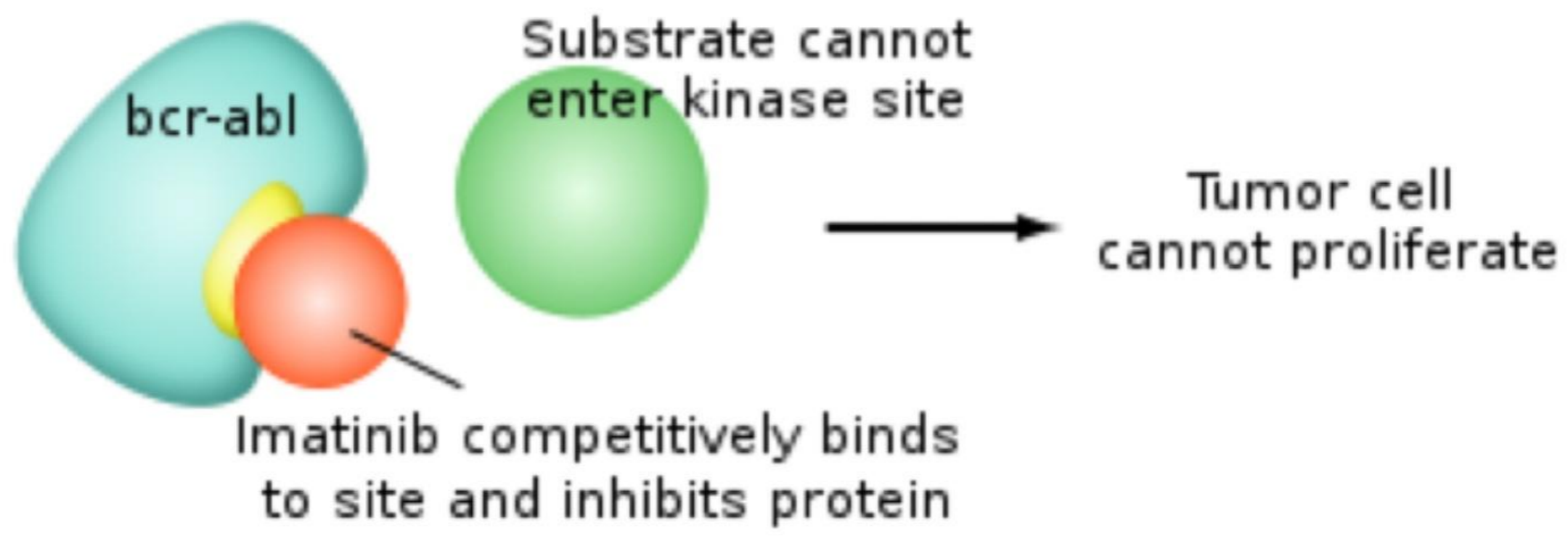
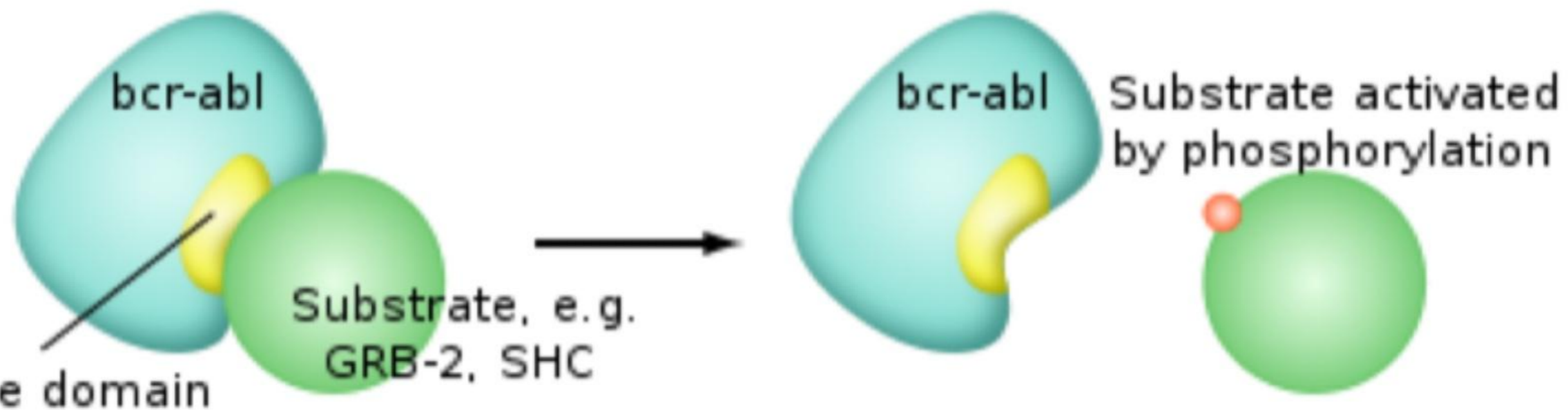
Постоянная активность
BCR-ABL-тирозинкиназы



Нечувствительность к факторам
роста

Селективные ингибиторы
BCR-ABL-тирозинкиназы

- Избыточная пролиферация клеток
- Индуцирование противоапоптозных эффектов
- Стимулирование ангиогенез и метастазирования



Поколения препаратов-ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы

I. Иматиниб (GLEEVEC®)



II. Дазатиниб (SPRYCEL®)



Нилотиниб (TASIGNA®)



Препарат 1-го поколения - Иматиниб (Гливек)

Механизм действия препарата

- Селективно ингибирует фермент BCR-ABL-тирозинкиназу
- Ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий, экспрессирующих BCR-ABL-ТК
- Ингибирует пролиферацию и индуцируют апоптоз клеток стромальных опухолей ЖКТ, экспрессирующих BCR-ABL-ТК с мутацией c-kit рецептора

Показания к применению:

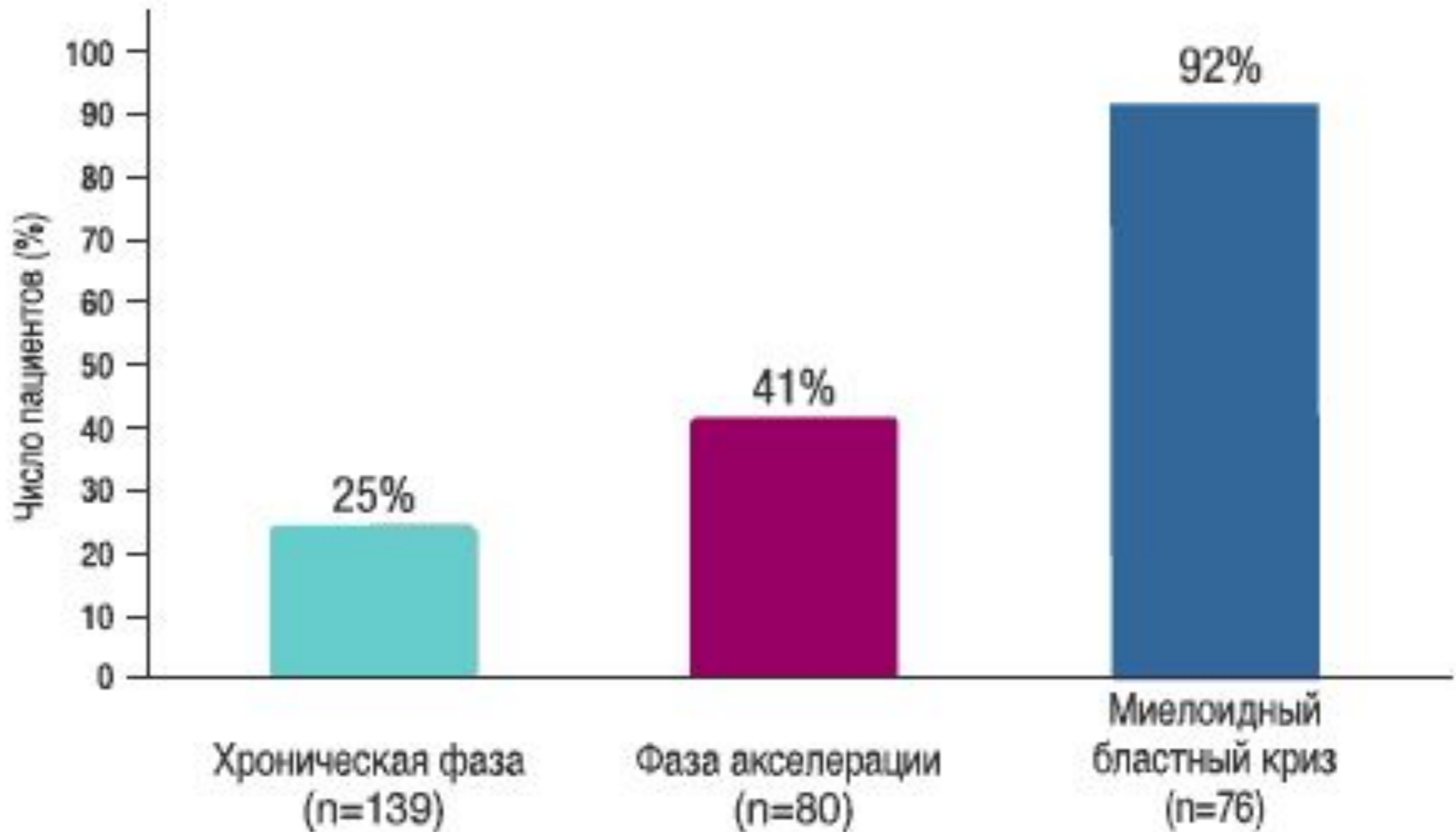
- хронический миелолейкоз;
- острый лимфобластный лейкоз;
- системный мастоцитоз;
- дерматофибросаркома;
- гастроинтестинальные стромальные опухоли злокачественного характера, позитивные по c-kit.

- **Вероятность общей выживаемости пациентов (ОВ), получающих терапию ИМ – 93%**
- **Вероятность полного цитогенетического ответа (ПЦГО) – 83%**

Однако, к 8-летнему сроку наблюдения 45% пациентов вынуждены были прекратить терапию ИМ из-за неудовлетворительных результатов лечения и/или непереносимости лечения

*[Deininger M., O'Brien S., Guilherme F. et al.
International Randomized study of Interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up, 2009]*

Количество пациентов с ХМЛ, резистентных к терапии через 4,5 года лечения иматинибом ⁽¹⁾



**Резистентность к терапии увеличивается с течением времени и
зависит от фазы заболевания**

[Lahaye T, Riehm B, Betger U, et al. *Cancer*. 2005; 103:1659-1669.

Burgess MR, Skaggs BJ, Shah NP, et al. *PNAS*, 2005; 102: 3395-3400]

Эффективность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в лечении хронического миелолейкоза

Ответ на терапию	Дазатиниб 100 мг/сут (n = 167)		
		Число пациентов	% пациентов
Полный гематологический ответ (ПГО)	<i>Всего</i>	153/167	92
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	110/124	89
	Непереносимость ИМ	43/43	100
БЦГО	<i>Всего</i>	106/167	63
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	73/124	59
	Непереносимость ИМ	33/43	77
ПЦГО	<i>Всего</i>	83/167	50
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	54/124	44
	Непереносимость ИМ	29/43	67
БМО	<i>Всего</i>	57/154	37
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	41/117	35
	Непереносимость ИМ	16/37	43

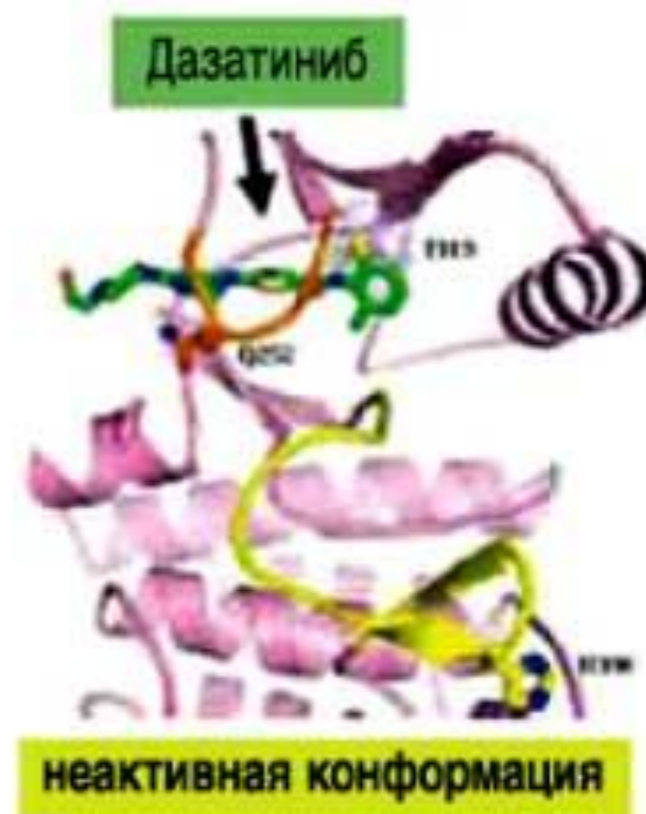
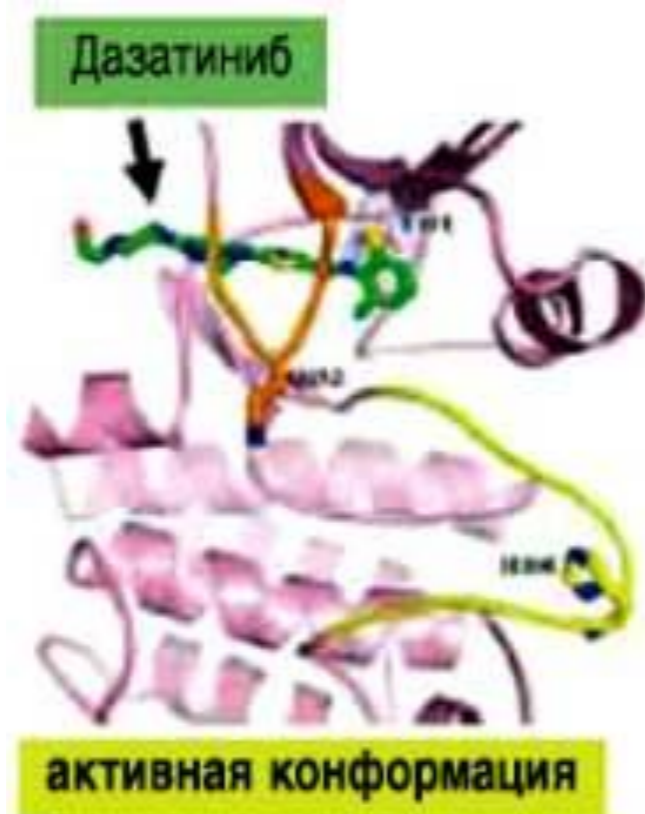
Эффективность терапии Дазатинибом 100 мг в день у пациентов в хронической фазе ХМЛ с резистентностью или токсичностью терапии ИМ в исследовании по оптимизации дозы

БЦГО - большой цитогенетический ответ
 ПЦГО - полный цитогенетически ответ
 БМО - большой молекулярный ответ

[Shah N., Kim D., Kantarjian H. et al. *Haematologica* 2010; 95 (2); 232-40]

Препарат второго поколения - Дазатиниб (Спрайсел)

- Ингибирует не только BCR-ABL-тирозинкиназу, но и SRC-киназу;
- Действует на другие пути онкогенеза: c-Kit, кинжалы эфринового рецептора, рецептор PDGFb;
- Связывается как с активной, так и с неактивной конформацией BCR-ABL-киназы.



Показания к применению:

- больным хроническим миелолейкозом (ХМЛ) при резистентности или непереносимости Иматиниба;
- больным с Ph+ острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при резистентности или непереносимости предыдущей терапии

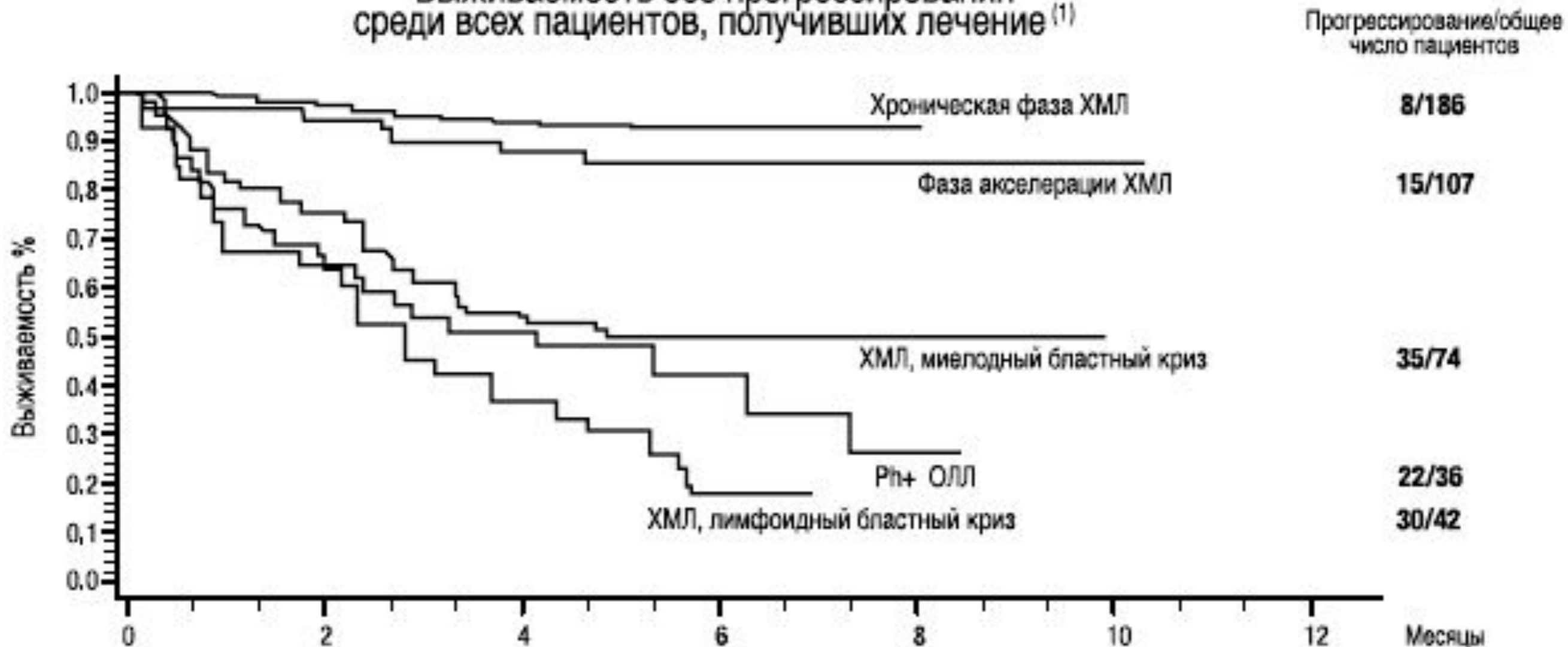
СПРАЙСЕЛ™: в 325 активнее, чем иматиниб, в отношении Bcr-Abl in vitro (1)

СПРАЙСЕЛ™: эффективен при всех известных мутациях в киназном домене BCR-ABL, кроме T3151 (2).

1 - O'Hare TW, Walters DK, Stoffregen EP, et al. *Cancer Res.* 2005; 65:4500-4505.

2 - Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. *N Engl J Med.* 2006; 354:2531-2541.

Выживаемость без прогрессирования
среди всех пациентов, получивших лечение ⁽¹⁾



Данные, собранные в исследованиях Фазы I, включая больных со всеми фазами ХМЛ или Rb+ ОЛЛ при средних сроках последующего наблюдения 2,8-8,3 месяца

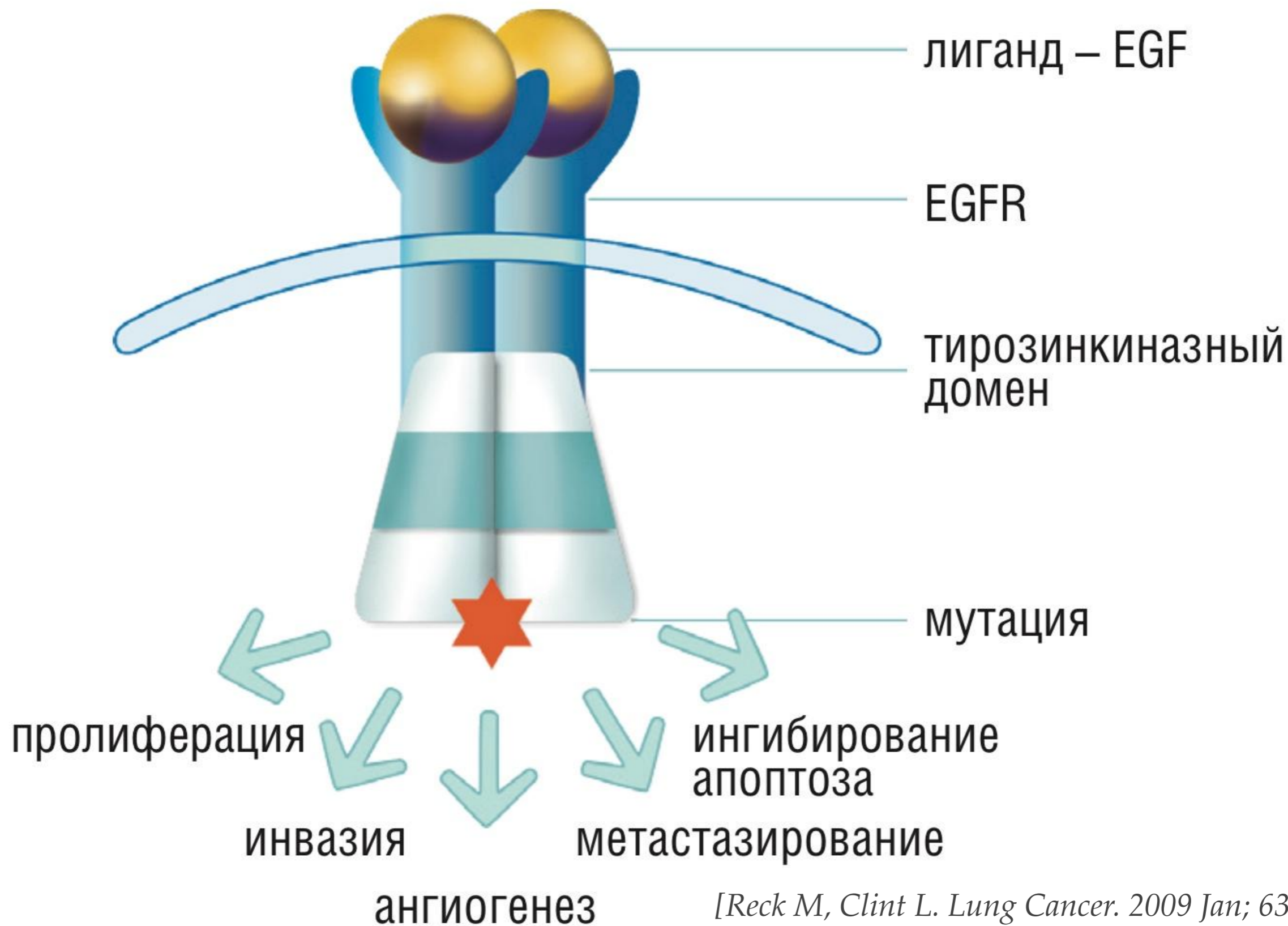
EGFR



— трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста к подсемейству тирозинкиназных рецепторов.

Мутация гена EGFR встречается у 9-12% больных немелкоклеточным раком легкого в европейской популяции и у 20-25% в азиатской.

Схематичное строение EGFR



EGFR

1. Аутопролиферативный сигнал
2. Нечувствительность к супрессорам пролиферации
3. Иммуортализация (бессмертие)
4. Бесконечное деление
5. Инвазия и метастазирование
6. Геномная нестабильность
7. Индукция ангиогенеза
8. Адаптация клеток стромы

Основные механизмы активации EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолевых клетках:

- 1) гиперэкспрессия EGFR;
- 2) избыточная продукция факторов роста (TGF- α , EGF);
- 3) мутация EGFR и, как следствие этого, его повышенная активность при
отсутствии факторов роста;
- 4) гетеродимеризация рецептора.

Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом.

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR):

I поколение

Гефитиниб (Иресса®)
Эрлотиниб (Тарцева®)

II поколение

Афатиниб (Гиотриф®)

III поколение

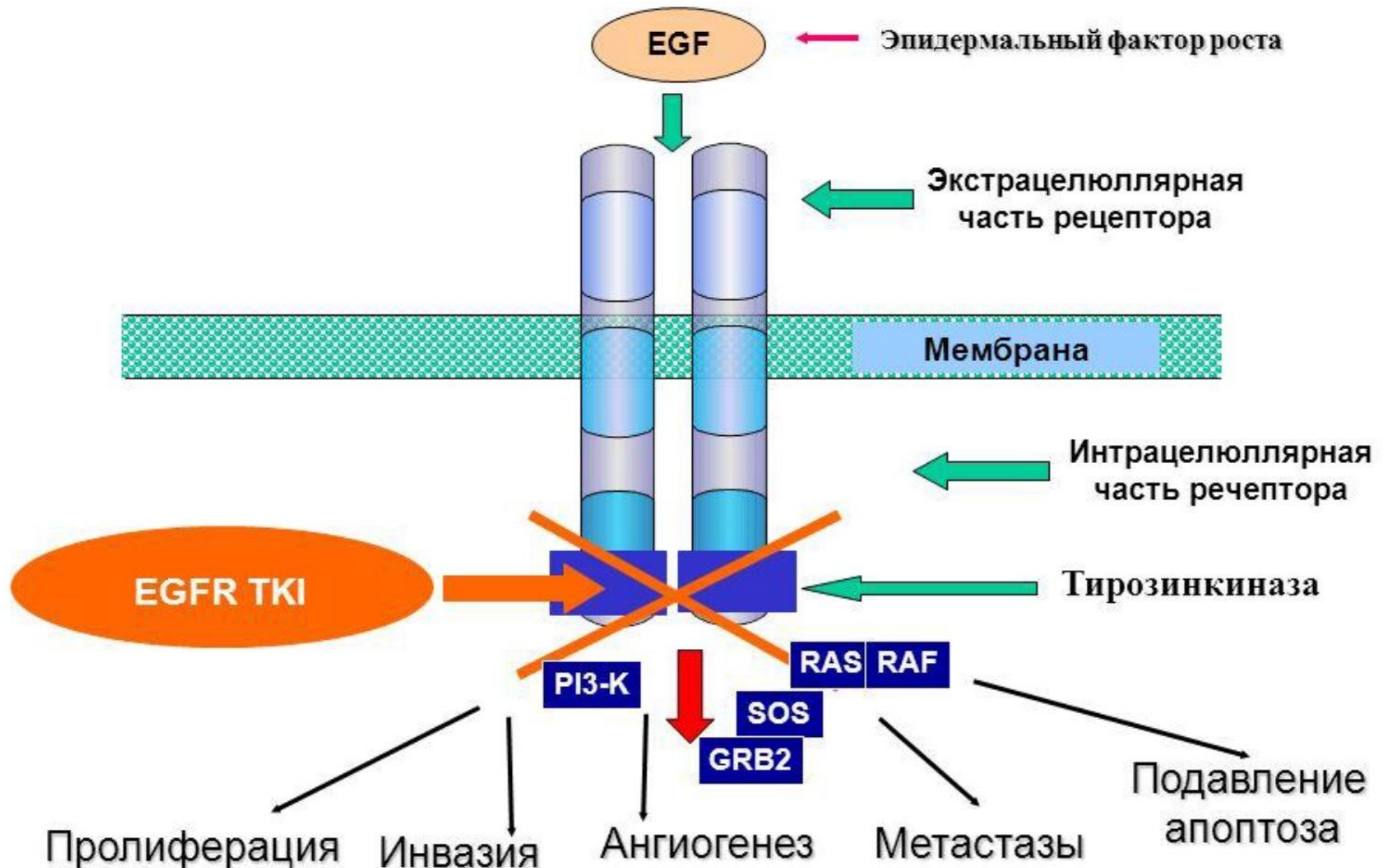
AZD9291
Роцилетиниб

Блокируют
фосфорилирование
рецепторной
тирозинкиназы



блокируется
внутриклеточная
передача сигнала,
обеспечивающая рост и
пролиферацию
злокачественных клеток

Подавление активности EGFR-рецептора ингибиторами тирозинкиназы



Препарат I поколения – Гефитиниб (Иресса®)



- Местнораспространенный или немелкоклеточный метастатический рак лёгкого с наличием активирующих мутаций EGFR в 1 линии терапии;
- Местнораспространенный или немелкоклеточный метастатический рак лёгкого, рефрактерный к режимам химиотерапии, содержащим производные платины

В отличие от цитотоксических средств Иресса™:

- имеет направленный механизм действия;
- проявляет цитостатический эффект только в отношении пораженных клеток;
- избирательно воздействует на сигнальный путь рецептора;
- обладает минимальной токсичностью.

IDEAL 1&2: Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung cancer

IDEAL 1 &
IDEAL 2:
прогрессирование
после раннее
проведённой ХТ

N=426
рандомизация

гефитиниб
250 мг/день

гефитиниб
500 мг/день

Критерии оценки:

- ОЭ
- Токсичность (IDEAL 1)
- Контроль симптомов (IDEAL 2)

Это важно!

В исследовании были
включены ТОЛЬКО ХТ-
рефрактерные больные, для
которых не разработано
стандартов лечения

Приём гефитиниб до прогрессирования или
токсичности

IDEAL 1&2: эффективность и токсичность

- ~ 50% пациентов получили преимущество при назначении gefitinib
- 1-летняя выживаемость ~30%
- Более чем у 40% пациентов наблюдается симптоматическое улучшение
- У больных с объективным ответом или стабилизацией gefitinib обеспечивает также субъективное улучшение состояния
- Низкая токсичность
- Отмена лечения из-за непереносимости <2%

Осимертиниб (ранее AZD9291, TAGRISSO™) — препарат III поколения для лечения пациентов с НМРЛ

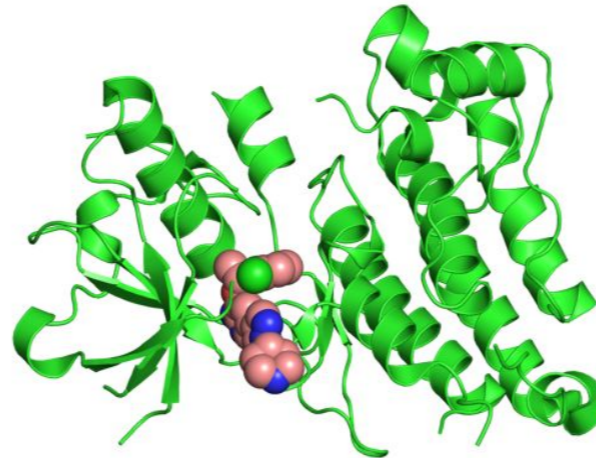


AURA 1 & AURA 2 (AURA extension; AURA 2):
эффективность при немелкоклеточном раке легкого у
пациентов с мутацией EGFRm T790M, у которых было
отмечено прогрессирование заболевания во время или
после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

72% — выживаемость без прогрессирования в течение
года (по данным AURA)
75% — объективный ответ

*[Janne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant
Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 372:1689-1699.]*

ALK-EML4

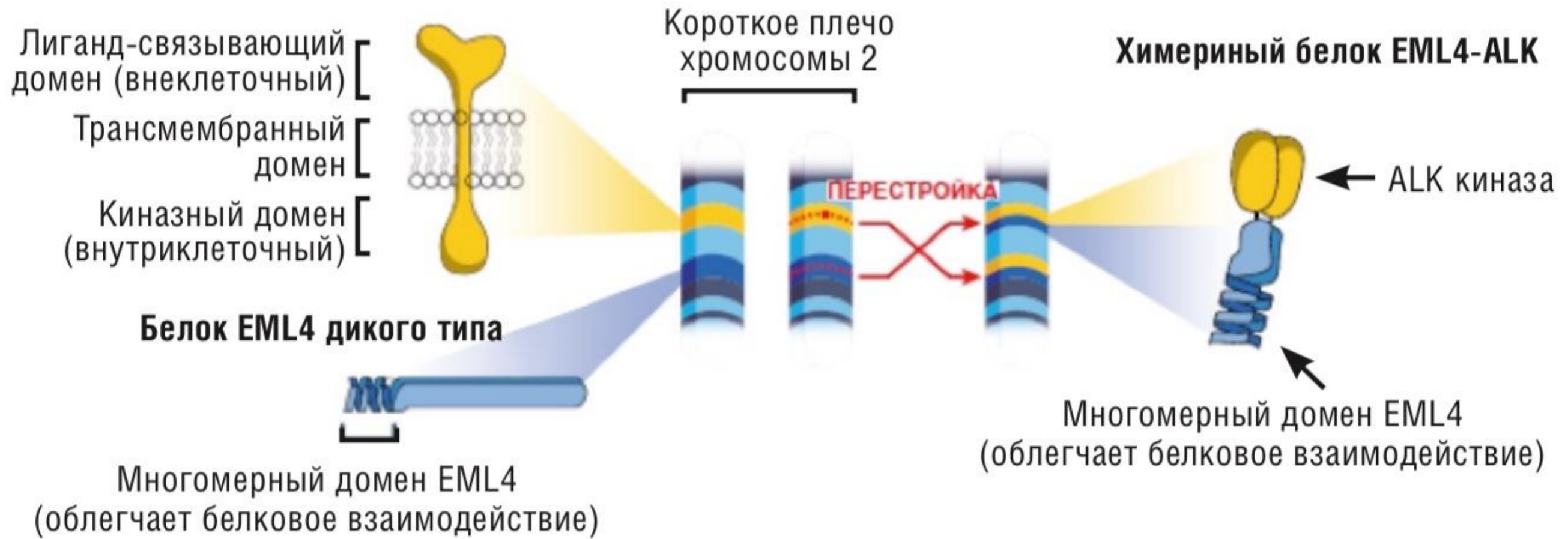


— химерный онкоген, образующийся при инверсии в коротком плече 2 хромосомы, которая соединяет экзоны 1-14 гена EML4 с экзонами 20-29 гена ALK.

- гистологически – аденокарцинома, более 94%.
- отсутствие конкурирующих мутаций (*EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA*)
- некурящие, более 67%.

[Camidge DR et al., Lancet Oncol 2012; 13: 1011-1019]

Формирование транслокации ALK-EML4



Гиперэкспрессия химерного гена ALK

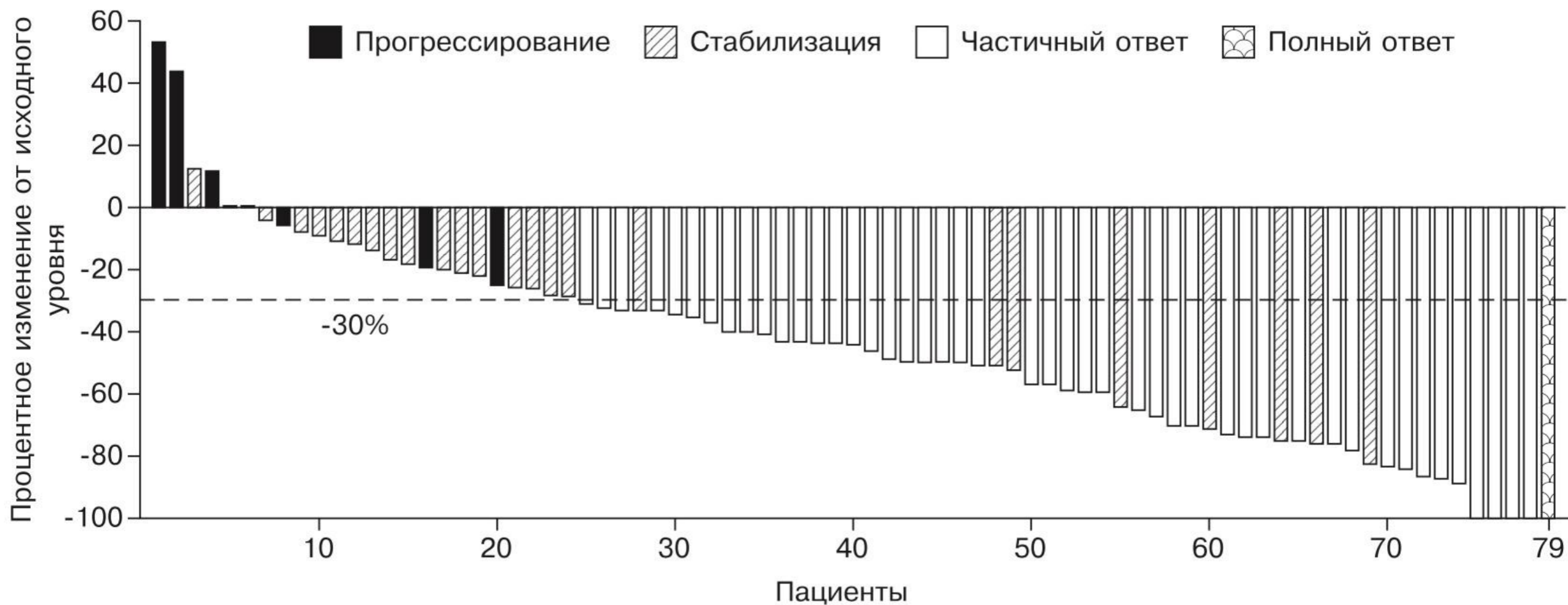
Патологическая активация ALK-рецептора и связанных с ним нисходящих внутриклеточных путей

Кризотиниб (XALKORI®) —

— конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS1



2013 г. — NCCN (The National Comprehensive cancer network) рекомендовала применение кризотиниба при ALK- и ROS1-позитивных опухолях в качестве **первой линии лечения распространённого НМРЛ**



[NCCN guidelines, ver.2, 2013. www.nccn.org]

PROFILE 1001

[Camidge DR et al., Lancet Oncol 2012; 13: 1011-1019]

Открытое, несравнительное исследование фазы I с одной группой, состоящее из двух частей, с расширением популяции исследования.

Первичные конечные точки:

- Частота объективного ответа
- Безопасность



149 пациентов в исследовании

Вторичные конечные точки:

- Выживаемость без прогрессирования (ВБП)
- Время до развития ответа
- Контроль опухолевого роста
- Медиана ВБП
- Медиана общей выживаемости (ОВ)

PROFILE 1005

Открытое, несравнительное исследование фазы II с одной группой.

Первичная конечная точка:

- Частота объективного ответа

261 пациент в исследовании

Вторичные конечные точки:

- ВБП
- Время до развития ответа
- Длительность ответа
- Контроль опухолевого роста

PROFILE 1007

Основные критерии включения:

- ALK+согласно централизованной FISH
- НМРЛ IIIB/IV стадии
- Перенесённая 1 линия химиотерапии (на основе препаратов платины)
- Индекс общего состояния ECOG 0-2
- Наличие поддающихся измерению очагов
- Допускалось включение пролеченных метастазов в головной мозг

Р
А
Н
Д
О
М
И
З
А
Ц
И
Я

N=318

Кризотиниб (250 мг,
2 раза в сутки)
Перорально, в виде
циклов
длительностью 21
день (n=159)

Пеметрексед (500 мг/м²)
или доцетаксел (75
мг/м²)
В/в в 1 день
21-дневного цикла
(n=159)

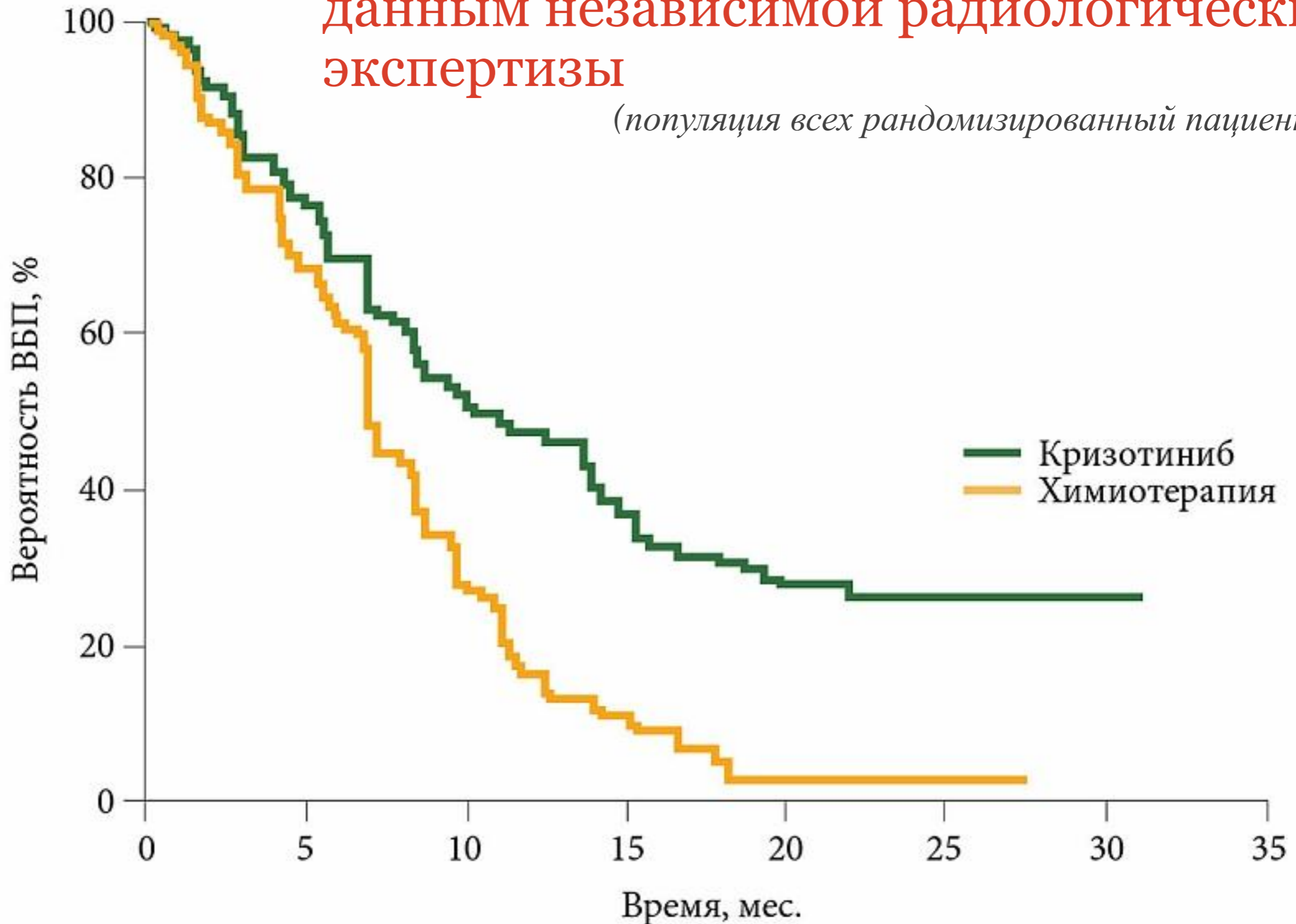
Перевод на кризотиниб в
рамках
исследования PROFILE
1005

Конечные точки:

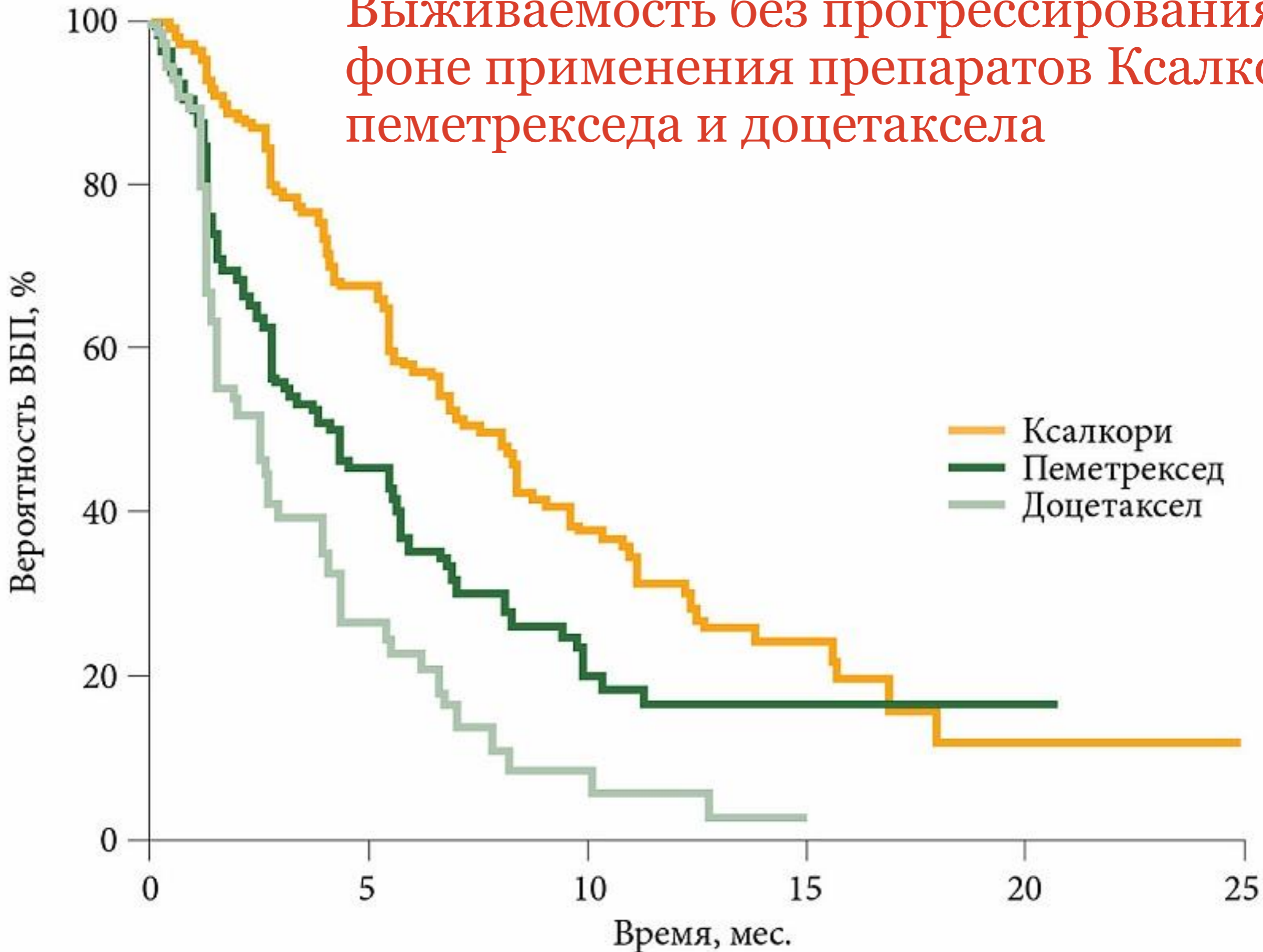
- Основная
A. PFS (RECIST 1.1, по результатам независимой радиологической оценки)
- Дополнительные
B. ORR, длительность полного ответа (DCR), длительность ответа (DR)
- C. OS
- D. Безопасность
- E. Исходы согласно оценкам пациентов

Первичная конечная точка: ВБП по данным независимой радиологической экспертизы

(популяция всех рандомизированных пациентов)



Выживаемость без прогрессирования на фоне применения препаратов Ксалкори, пеметрекседа и доцетаксела



По результатам исследования было продемонстрировано достоверное преимущество лечения ингибитором ALK- кризотинибом, у больных НМРЛ с наличием транслокации ALK по показателю выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

64 % больных из группы химиотерапии при прогрессировании на переведены на лечение ингибитором ALK – киназы.

Благодарю за внимание!