СНК кафедры Онкологии

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

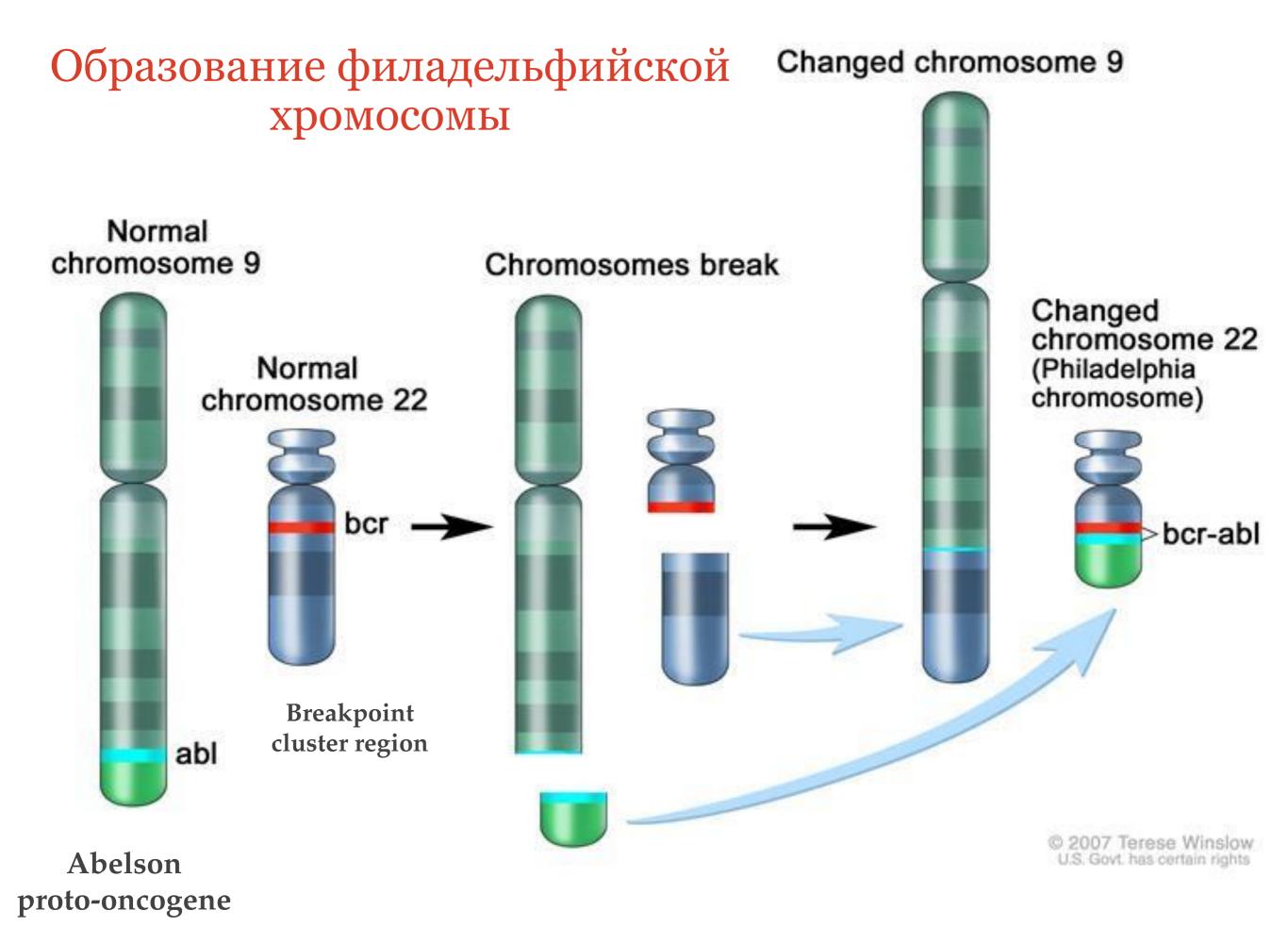
Доклад подготовила студентка 6 курса лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Абдуллаева Э.И.

BCR-ABL



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

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



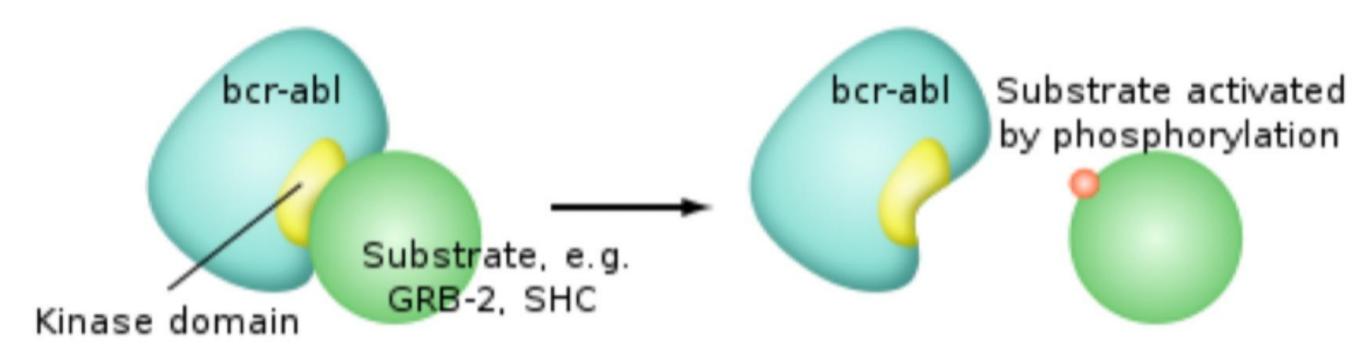
BCR-ABL-тирозинкиназа - мишень для фармакологической группы селективных ингибиторов

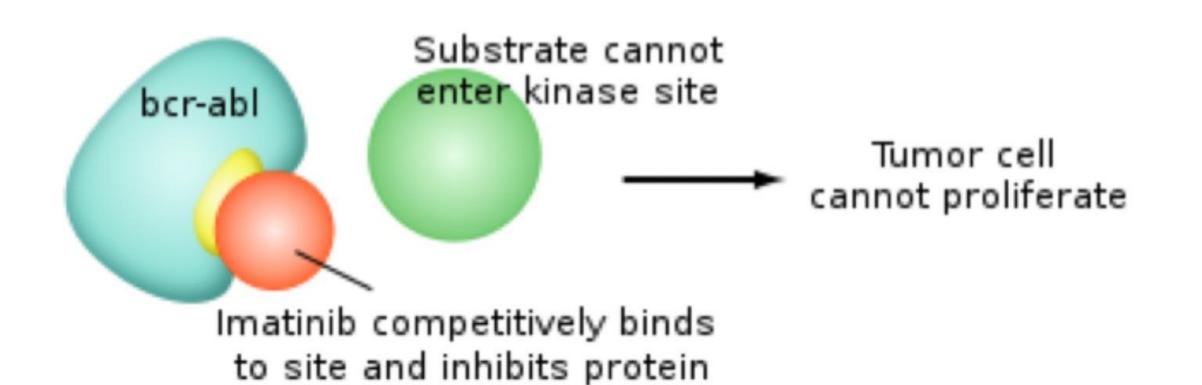
Постоянная активность Нечувствительность к факторам BCR-ABL-тирозинкиназы роста Избыточная пролиферация клеток Индуцирование противоапоптозных Селективные ингибиторы эффектов BCR-ABL-тирозинкиназы

Стимулирование

метастазировани

ангиогенез и





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-TK
- Ингибирует пролиферацию и индуцируют апоптоз клеток строгальных опухолей ЖКТ, экспрессирующих BCR-ABL-ТК с мутацией с-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 (OB), 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

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

[LahayeT, Riehm B, Betger U, et ai 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	% паци- ентов
Полный гемато- логический ответ (ПГО)	Всего	153/167	92
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	110/124	89
	Непереносимость ИМ	43/43	100
БЦГО	Всего	106/167	63
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	73/124	59
	Непереносимость ИМ	33/43	77
ПЦГО	Всего	83/167	50
	Резистентность к ИМ / субоптимальный ответ	54/124	44
	Непереносимость ИМ	29/43	67
БМО	Всего	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.





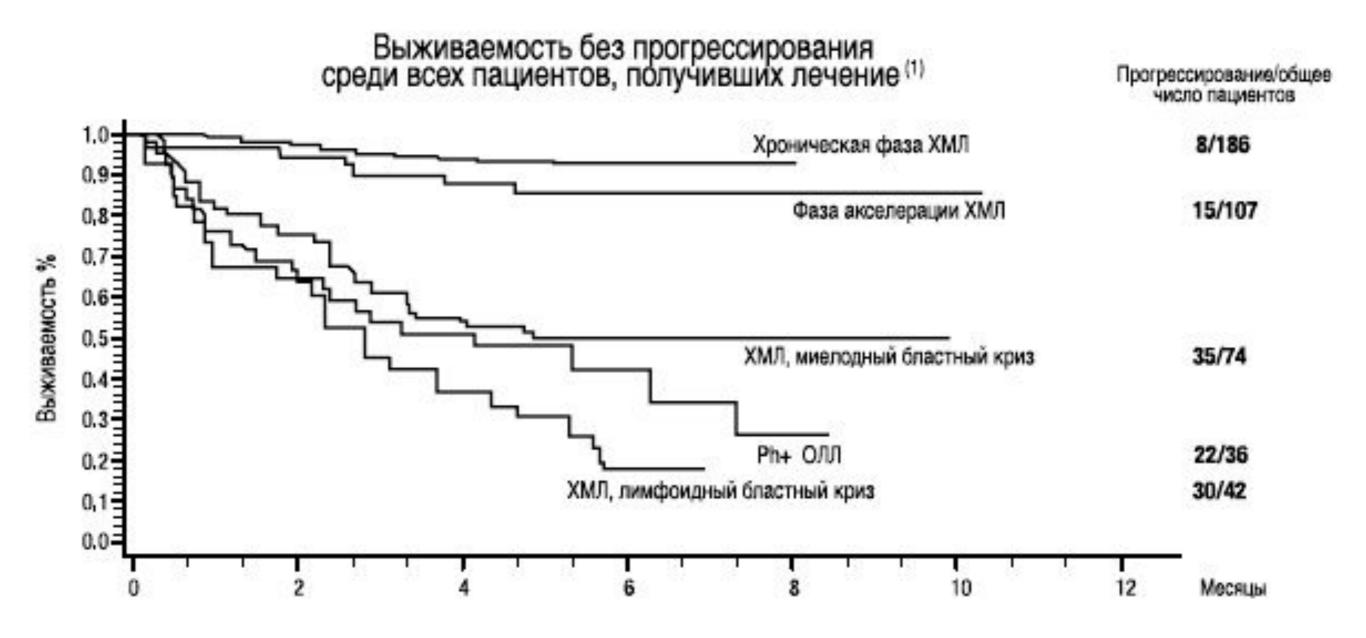
Показания к применению:

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

СПРАЙСЕЛ^{ТМ}: в 325 активнее, чем иматиниб, в отношении Bcr-Abl in vitro (1) СПРАЙСЕЛ^{ТМ}: эффективен при всех известных мутациях в киназном домене BCR-ABL, кроме Т3151 (2).

^{1 -} O'HareTWalters DK, Stoffregen EP, et a/. Cancer Res. 2005; 65:4500-4505.

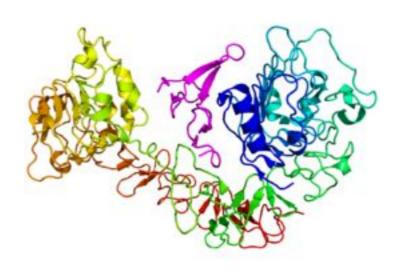
^{2 -} Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et a/. N Engl J Med. 2006; 354:2531-2541.



Данные, собранные в исследованиях Фазы

в, включая больных со всеми фазами ХМЛ или Ph+ ОЛЛ при средних сроках последующего наблюдения 2,8-8,3 месяца

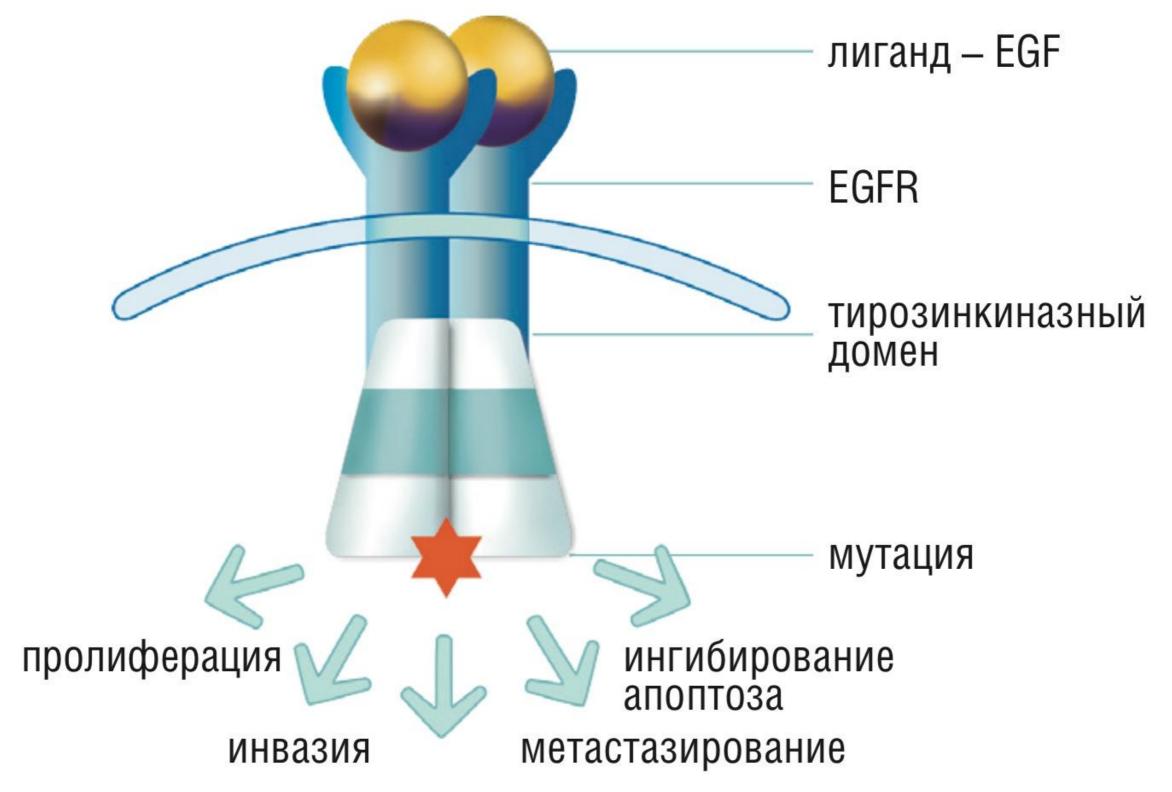
EGFR



— 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



ангиогенез

[Reck M, Clint L. Lung Cancer. 2009 Jan; 63 (1):1-9]

EGFR

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

Основные механизмы активации EGFR-зависимых

сигнальных путей в опухолевых клетках:

- 1) гиперэкспрессия EGFR;
- 2) избыточная продукция факторов роста (TGF-a, 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):

І поколение

Гефитиниб (Иресса®)

Эрлотиниб (Тарцева®)

II поколение

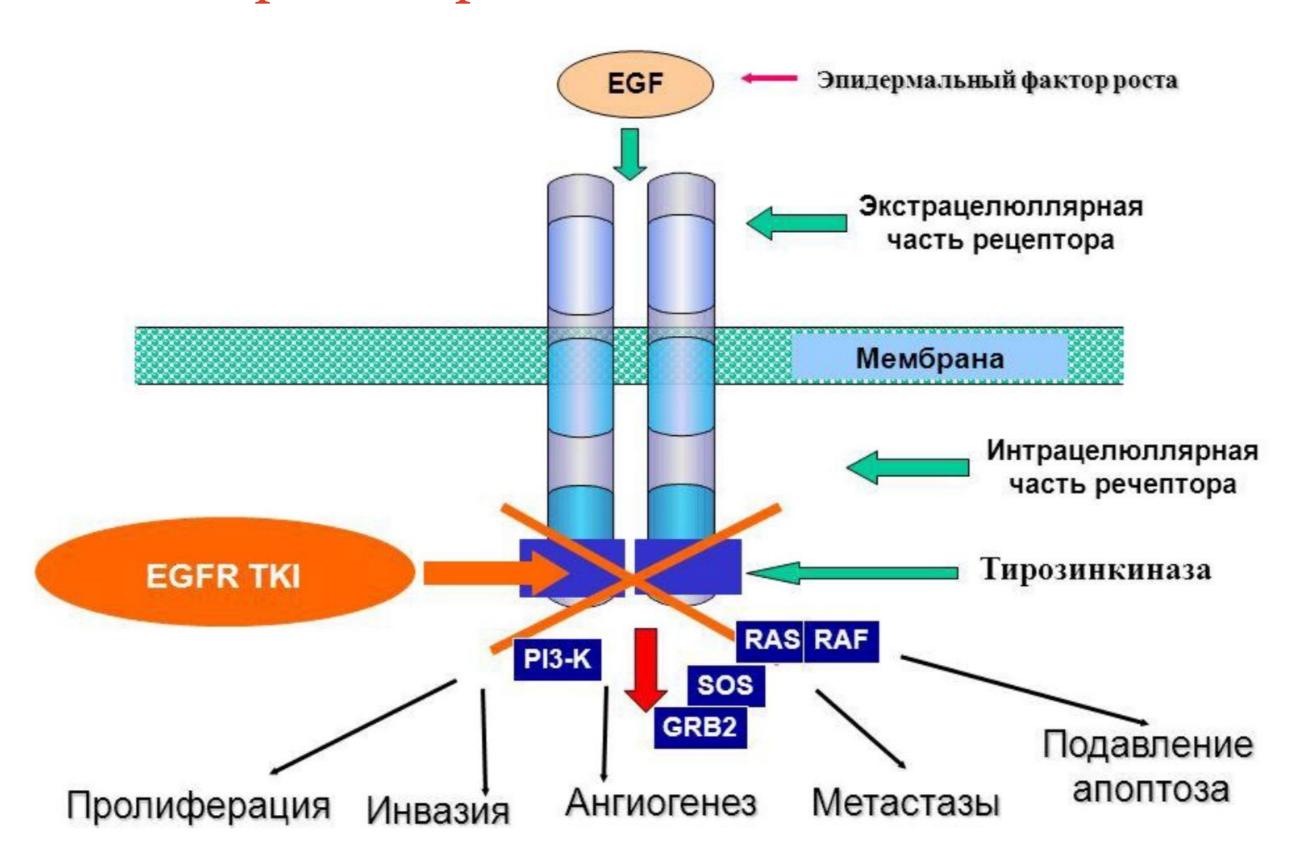
Афатиниб (Гиотриф®)

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

В отличие от цитотоксических средств Ирессатм:

- 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: прогрессировани е после раннее проведённой ХТ



Критерии оценки:

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

Это важно!

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

Приём гефитиниб до прогрессирования или токсичности

IDEAL 1&2: эффективность и токсичность

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

Осимертиниб (ранее AZD9291, TAGRISSO^{ТМ}) — препарат III поколения для лечения пациентов с НМРЛ

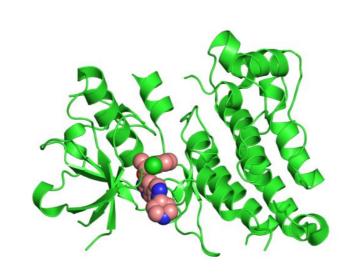


AURA 1 & AURA 2 (AURA extension; AURA 2):

эффективность при немелкоклеточном раке легкого у пациентов с мутаций EGFRm T790M, у которых было отмечено прогрессирование заболевания во время или после терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

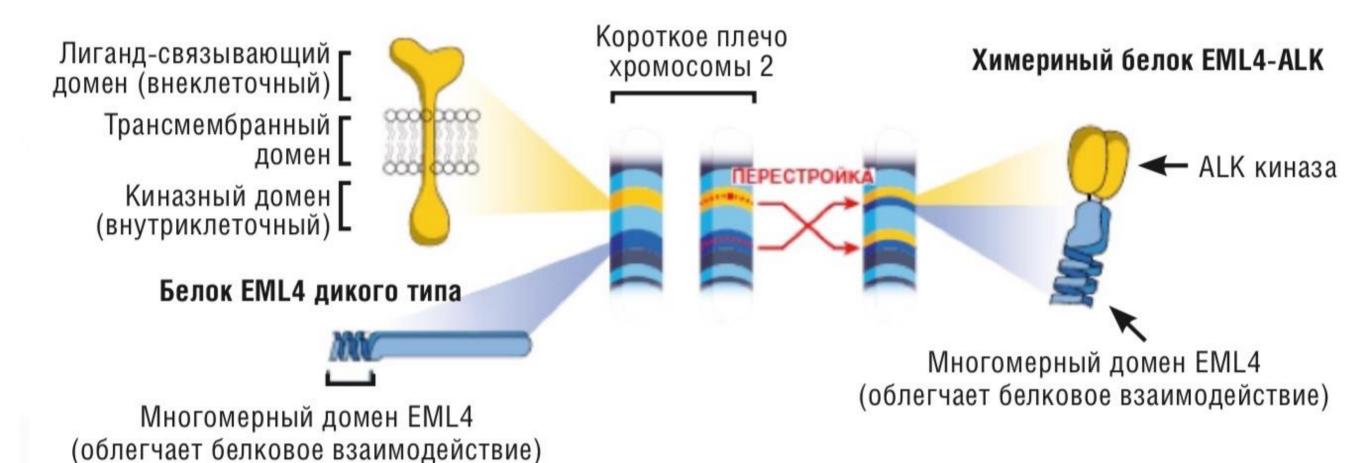
72% — выживаемость без прогрессирования в течение года (по данным AURA) 75% — объективный ответ

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%.

Формирование транслокации ALK-EML4



Гиперэкспрессия химерного гена ALK

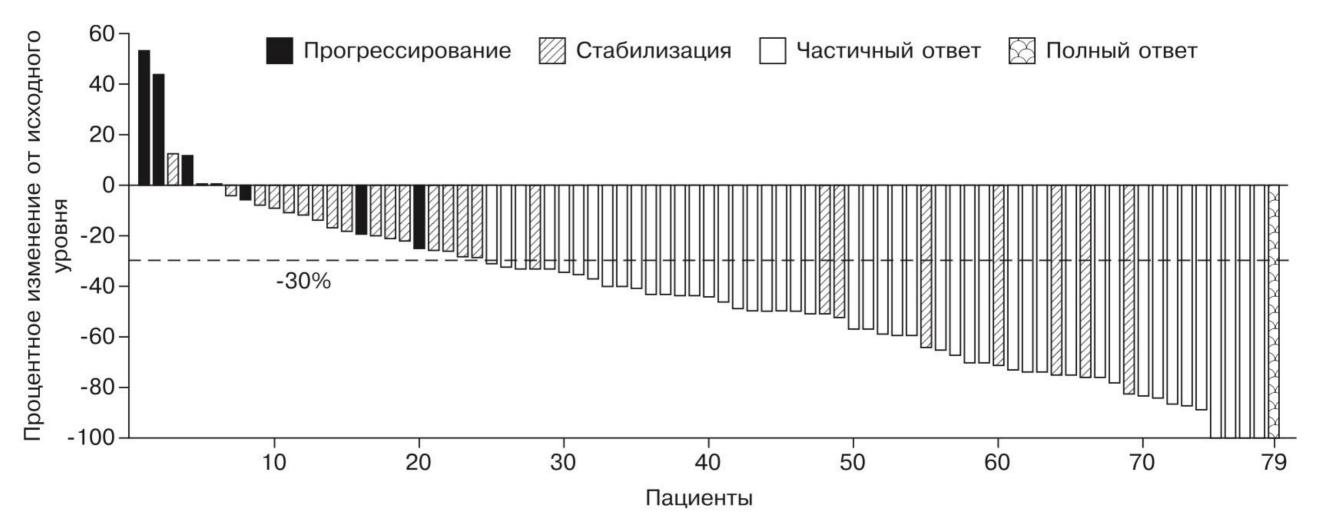
Патологически активация ALK-рецептора и связанных с ним нисходящих внутриклеточных путей

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 guidlines, ver.2, 2013. <u>www.nccn.org</u>]

PROFILE 1001

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 прогрессирование (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:

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

PROFILE 1007

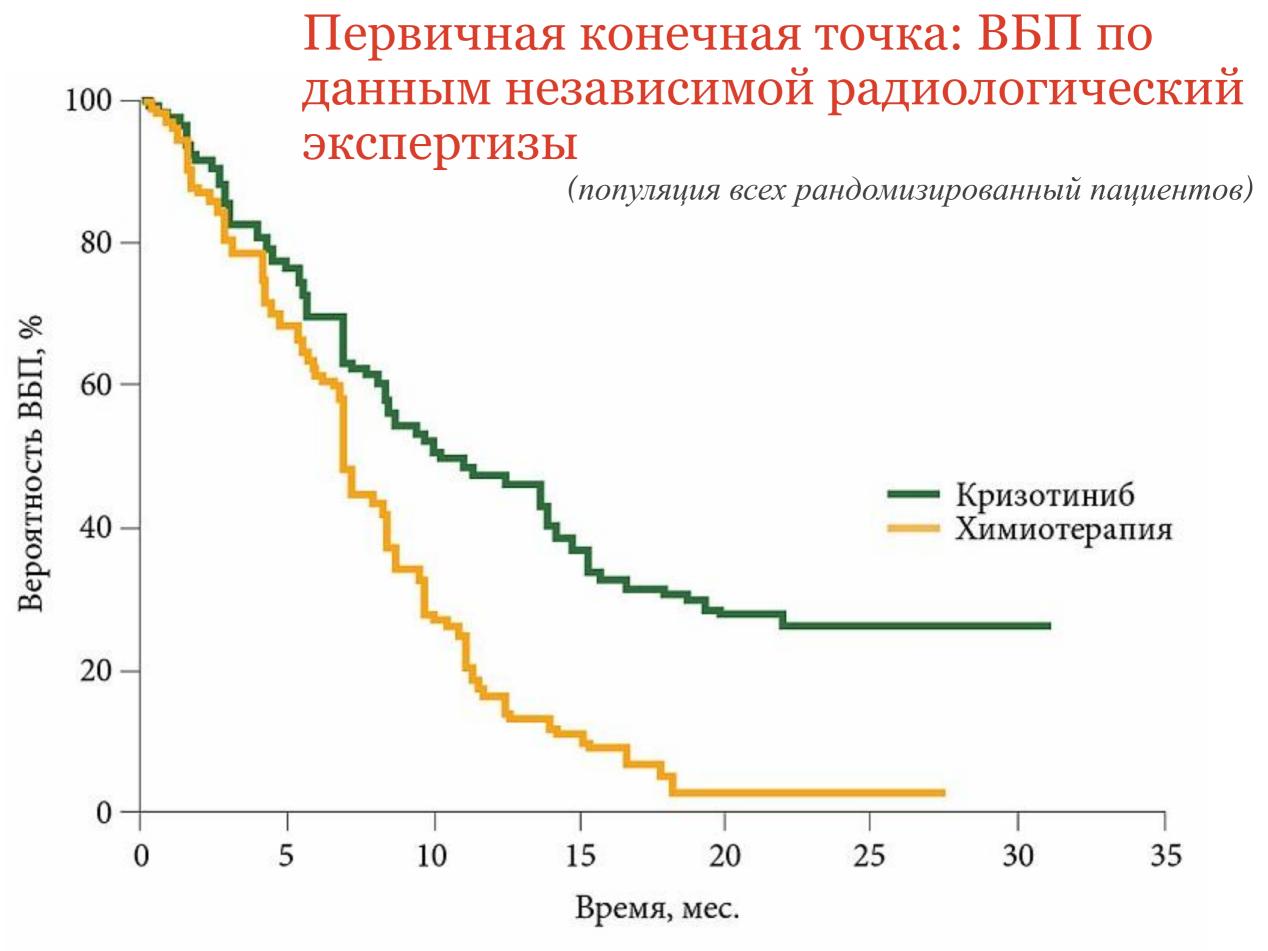
Основные критерии включения:

- 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

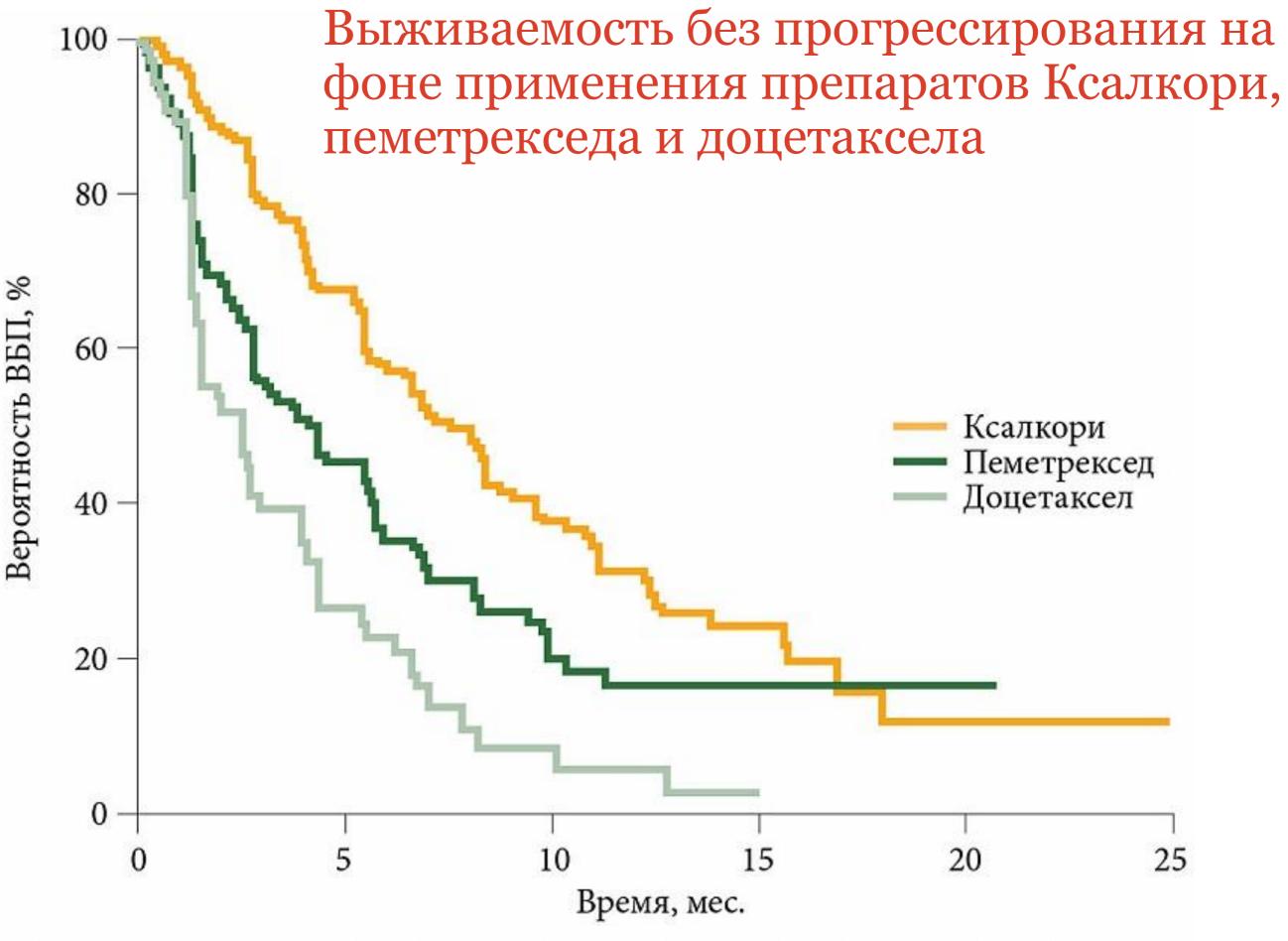


Конечные точки:

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



[Alice T Shaw, Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa et al., Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lun Cancer, N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94]



Alice T Shaw, Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa et al., Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer, N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385-94]

По результатам исследования было продемонстрировано достоверное преимущество лечения ингибитором АLK- 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!