

ALK мутации при нейробластоме. Опыт применения *ALK*-ингибиторов.

Шаманская Т.В.

ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

08.10.2022г.

Биологические маркеры неблагоприятного прогноза при нейробластоме

- Амплификация *MYCN*
- Сегментарные хромосомные нарушения (*1p*, *11q* и другие)
- *TERT*
- Гены ремоделирования хроматина (*ATRX* и др.)
- **Амплификация и мутации *ALK***

Нейробластома

**2008г. – первое описание ALK
при нейробластоме**

...не характерна высокая мутационная нагрузка

...Сегментарные хромосомные аномалии (амплификация гена *MYCN*, делеция 11q) характеризуются неблагоприятным прогнозом¹⁻²

....семейная форма НБ – описана мутация *ALK*³⁻⁴

..... Описание роли *ALK* при НБ группы высокого риска (частота выявления 12-14%)^{3,5-6}

.....50% мутации *ALK* ассоциирована с амплификацией *MYCN*⁷

.... Увеличение активности *ALK* при наличие амплификации *ALK* в 2-3%

.... Амплификация *ALK* так же ассоциирована с амплификацией *MYCN* (локус хромосомы 2p23–24)

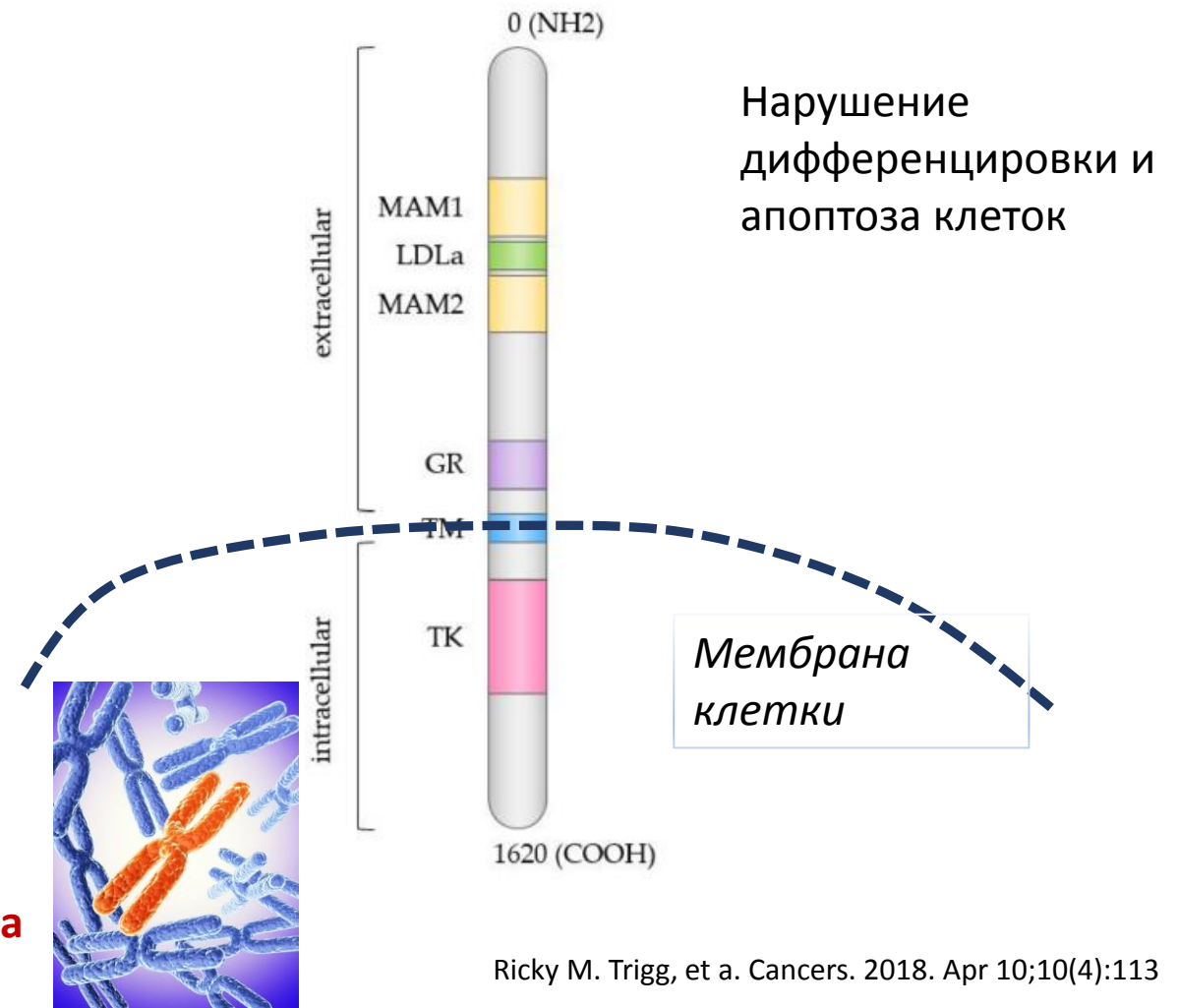
ALK- киназа анапластической лимфомы

- Рецепторная тирозинкиназа из семейства инсулиновых рецепторов

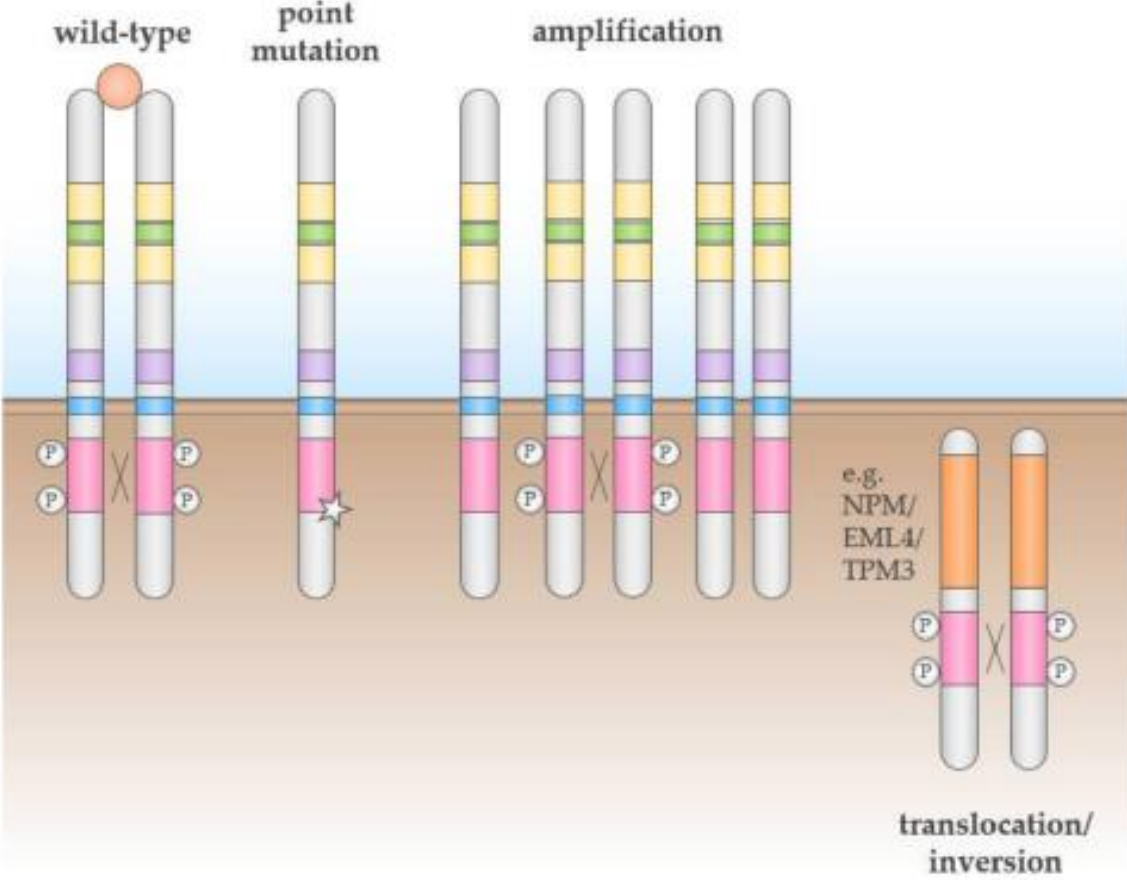
Основная функция – передача сигнала

Основные сигнальные пути - PI3K/ERK и RAS/MAPK.

**2(2p23)
хромосома
ген ALK**



Мутация и амплификация ALK



(b)

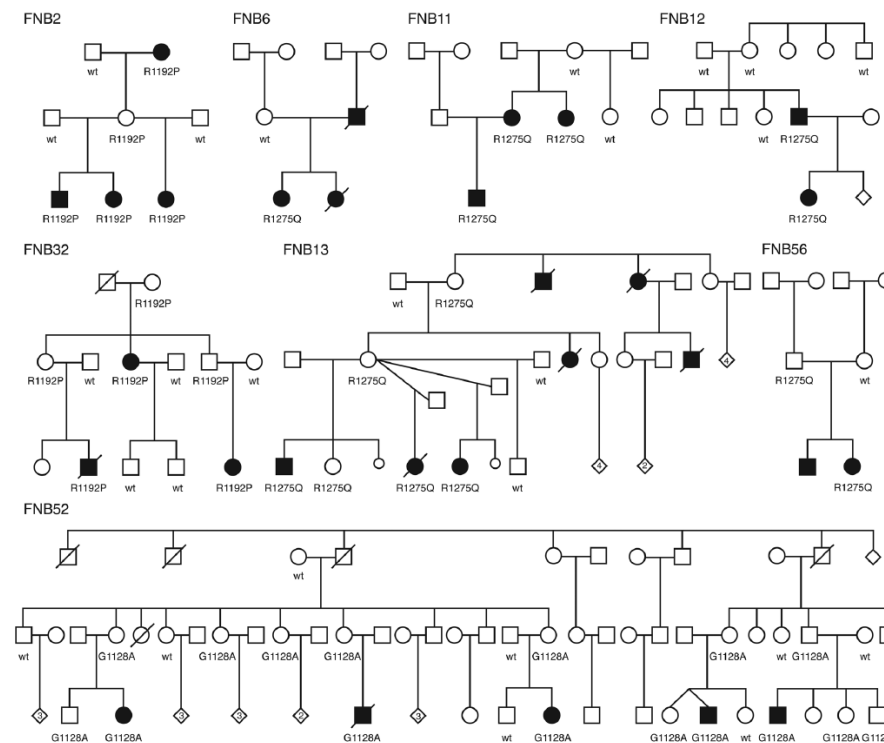
ALK и семейная НБ

- У 8 пациентов из 14 семей с семейными случаями НБ были выявлены мутации *ALK*

Identification of *ALK* as the Major Familial Neuroblastoma Predisposition Gene

Yalè P Mossè¹, Marci Laudenslager¹, Luca Longo², Kristina A Cole¹, Andrew Wood¹, Edward F Attiyeh¹, Michael J Laquaglia¹, Rachel Sennett¹, Jill E Lynch¹, Patrizia Perri³, Geneviève Laureys⁴, Frank Speleman⁴, Hakon Hakonarson⁵, Ali Torkamani⁶, Nicholas J Schork⁶, Garrett M Brodeur¹, Gian Paolo Tonini², Eric Rappaport¹, Marcella Devoto^{7,8}, and John M Maris^{1,9}

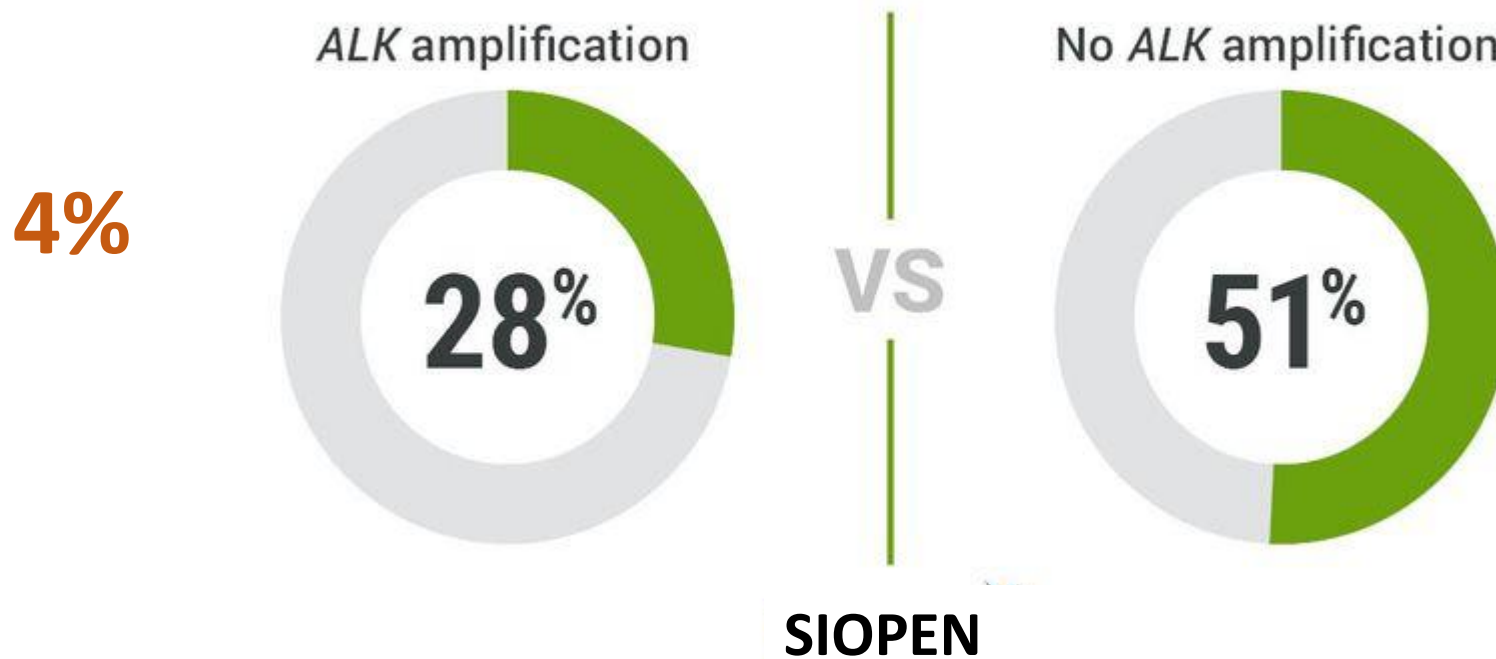
2008г.



АМПЛИФИКАЦИЯ ALK

- ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ 1-2%
- СОЧЕТАНИЕ С АМПЛИФИКАЦИЕЙ *MUSN*
- МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ (FISH, MLPA, ПЦР)

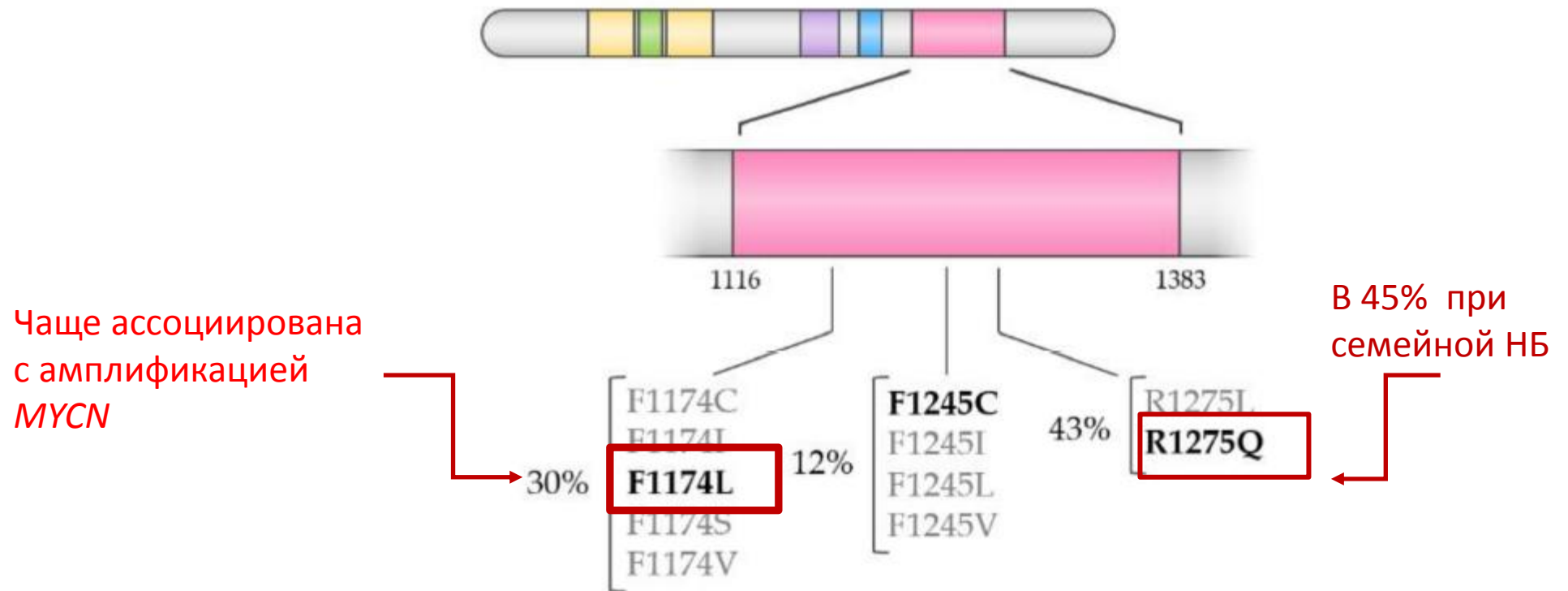
5-year OS rates among patients with high-risk neuroblastoma



Корреляция с амплификацией *MYCN*
Возрастом <18 мес.
Не-4 стадией заболевания

Не коррелировало с ответом на индукционную терапию

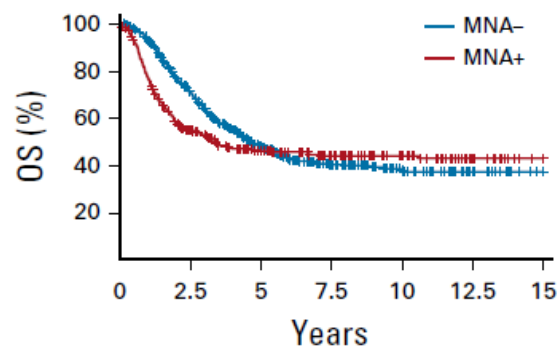
Мутации *ALK* при нейробластоме



Мутация ALK (SIOPEN) 13,9%

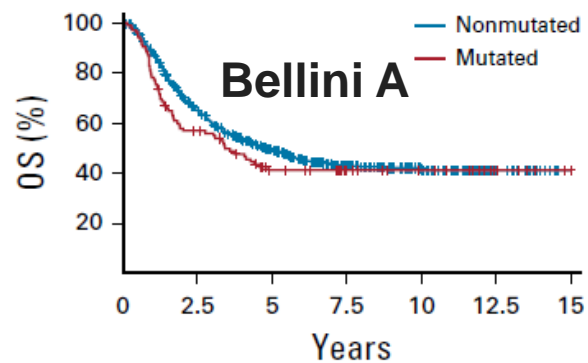
Bellini A., et al. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3377-3390.

A

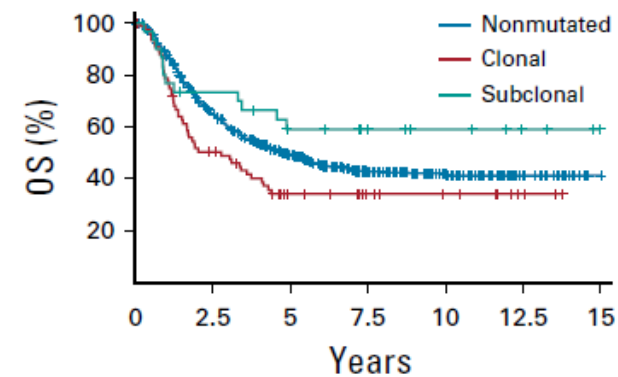


No. at risk:	966	297	101	12		
	Patients	Events	5-Year OS, % (95% CI)	cHR (95% CI)	P	
MNA-	571	296	48 (44 to 53)	Ref	.481*	01
MNA+	395	208	46 (41 to 51)	0.9 (0.8 to 1.1)		

B



No. at risk:	762	283	112	15		
	Patients	Events	5-Year OS, % (95% CI)	HR (95% CI)	P	
Nonmutated	656	347	49 (45 to 53)	Ref	.232	
Mutated	106	61	41 (31 to 51)	1.2 (0.9 to 1.6)		



No. at risk:	762	283	112	15		
	Patients	Events	5-Year OS, % (95% CI)	HR (95% CI)	P	
Nonmutated	656	347	49 (45 to 53)	Ref	.018	
Clonal	76	48	34 (23 to 45)	1.4 (1.1 to 2.0)		
Subclonal	30	13	59 (39 to 74)	0.7 (0.4 to 1.2)		

ALK Mutations Confer Differential Oncogenic Activation and Sensitivity to ALK Inhibition Therapy in Neuroblastoma

Scott C. Bresler,^{1,2,3,10} Daniel A. Weiser,^{4,5,10} Peter J. Huwe,^{2,7,10} Jin H. Park,^{1,2} Kateryna Krytska,⁵ Hannah Ryles,⁵ Marci Laudenslager,⁵ Eric F. Rappaport,⁶ Andrew C. Wood,⁵ Patrick W. McGrady,⁸ Michael D. Hogarty,^{4,5} Wendy B. London,^{8,9} Ravi Radhakrishnan,^{2,7} Mark A. Lemmon,^{1,2,*} and Yaël P. Mossé^{4,5,*}

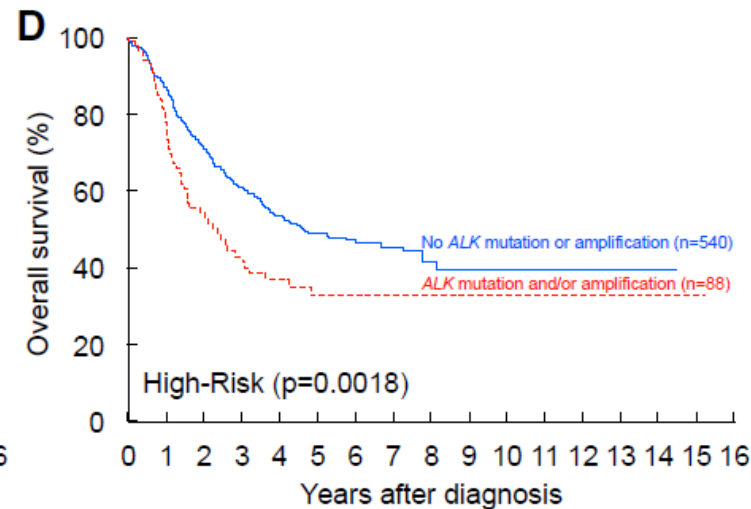
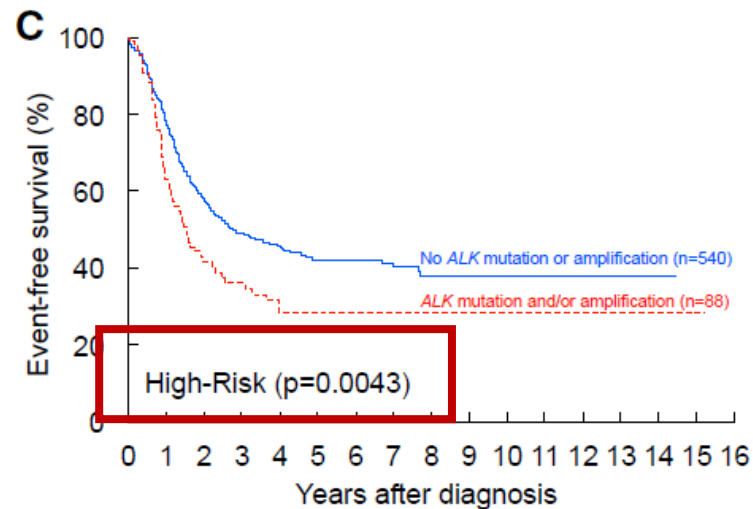
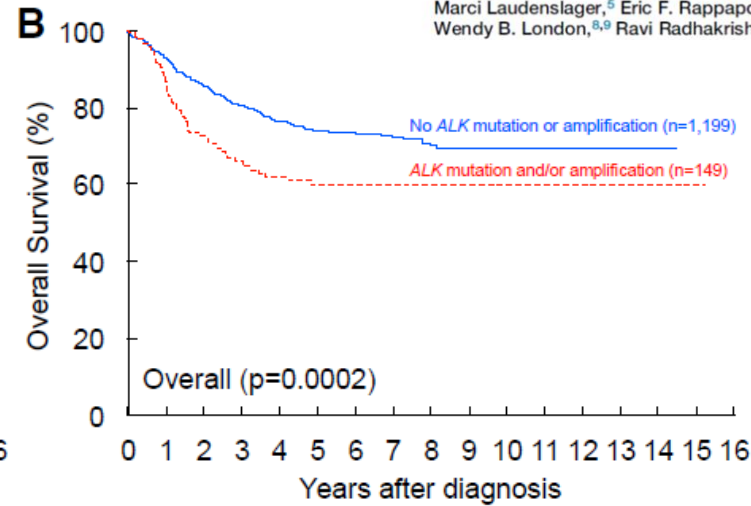
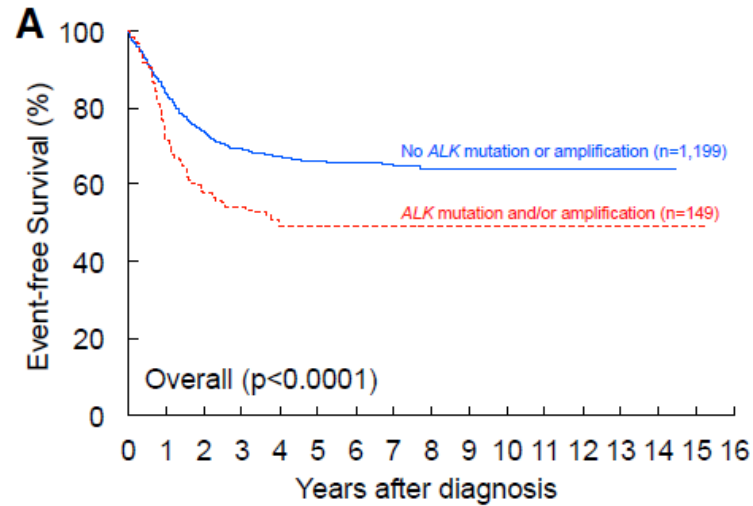
BCB

OB

ALK Mutation		BCB	P	OB	P
Present	126 (8)	53 ± 6.0	0.001	67 ± 5.9	0.02
Absent	1,458 (92)	68 ± 1.6		76 ± 1.5	
Unknown	12				
Site of ALK Mutation		BCB	P	OB	P
F1174	38 (30)	51 ± 11.9	0.76	60 ± 12.7	0.32
F1245	15 (12)	46 ± 15.0		53 ± 14.8	
R1275	54 (43)	54 ± 9.1		72 ± 8.5	
Other mutation	19 (15)	63 ± 14.5		73 ± 13.4	
ALK Copy Number		BCB	P	OB	P
Amplified	24 (2)	24 ± 12.2	<0.0001	23 ± 11.7	<0.0001
Gain	195 (15)	47 ± 4.6		57 ± 4.6	
No gain/not amplified	1,109 (83)	68 ± 1.9		77 ± 1.7	
Loss	6 (<1)	40 ± 31.0		60 ± 26.8	
Unknown status	262				

ALK Mutations Confer Differential Oncogenic Activation and Sensitivity to ALK Inhibition Therapy in Neuroblastoma

Scott C. Bresler,^{1,2,3,10} Daniel A. Weiser,^{4,5,10} Peter J. Huwe,^{2,7,10} Jin H. Park,^{1,2} Kateryna Krytska,⁵ Hannah Ryles,⁵ Marci Laudenslager,⁵ Eric F. Rappaport,⁶ Andrew C. Wood,⁵ Patrick W. McGrady,⁸ Michael D. Hogarty,^{4,5} Wendy B. London,^{8,9} Ravi Radhakrishnan,^{2,7} Mark A. Lemmon,^{1,2,*} and Yaël P. Mossé^{4,5,*}



Все группу риска

8% мутации *ALK*

**17% -
подростковый
возраст**

**Высокий риск –
14%**

4% - амплификация *ALK*
10% - мутации *ALK*

**Группа низкого риска
– 6%**

**Группа
промежуточного
риска – 8%**

**Рецидивы
20-40%**

Вопрос к лечащему врачу

- ✓ Показано ли моему ребенку тестирование на *ALK*
- ✓ Где будет проводиться исследование
- ✓ Какими методами и на каком материале будет проводиться тестирование на *ALK*
- ✓ Как долго ждать результатов исследования
- ✓ Кто должен сообщить нам результаты исследования

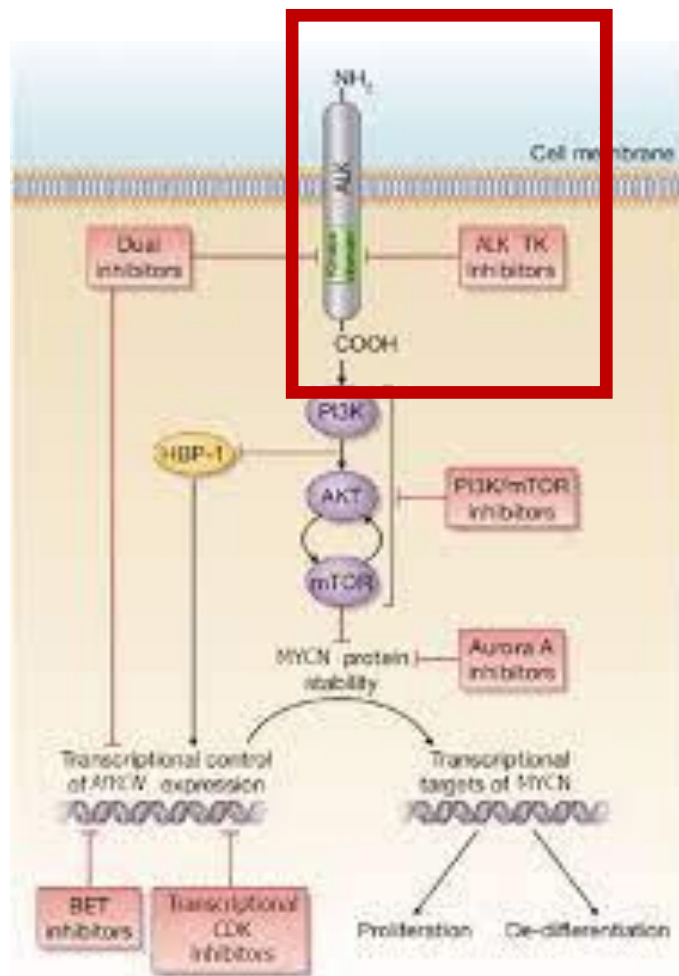


Терапия ингибиторами ALK

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ.

НБ группа высокого риска – 14% амплификация или мутации гена *ALK*

- **Кризотиниб** исследования I/II фазы – рецидив/рефрактерное течение солидные опухоли/лимфома – 280 мг/м². 11 пациентов с НБ – 1/11 CR, 2/11 – SD.¹ **F1174L**
- Кризотиниб 215 мг/м² в сочетании с химиотерапией (топотекан и циклофосфамид) (NCT01606878).²
- COG (NCT03126916) – кризотиниб в индукции (результаты не опубликованы)

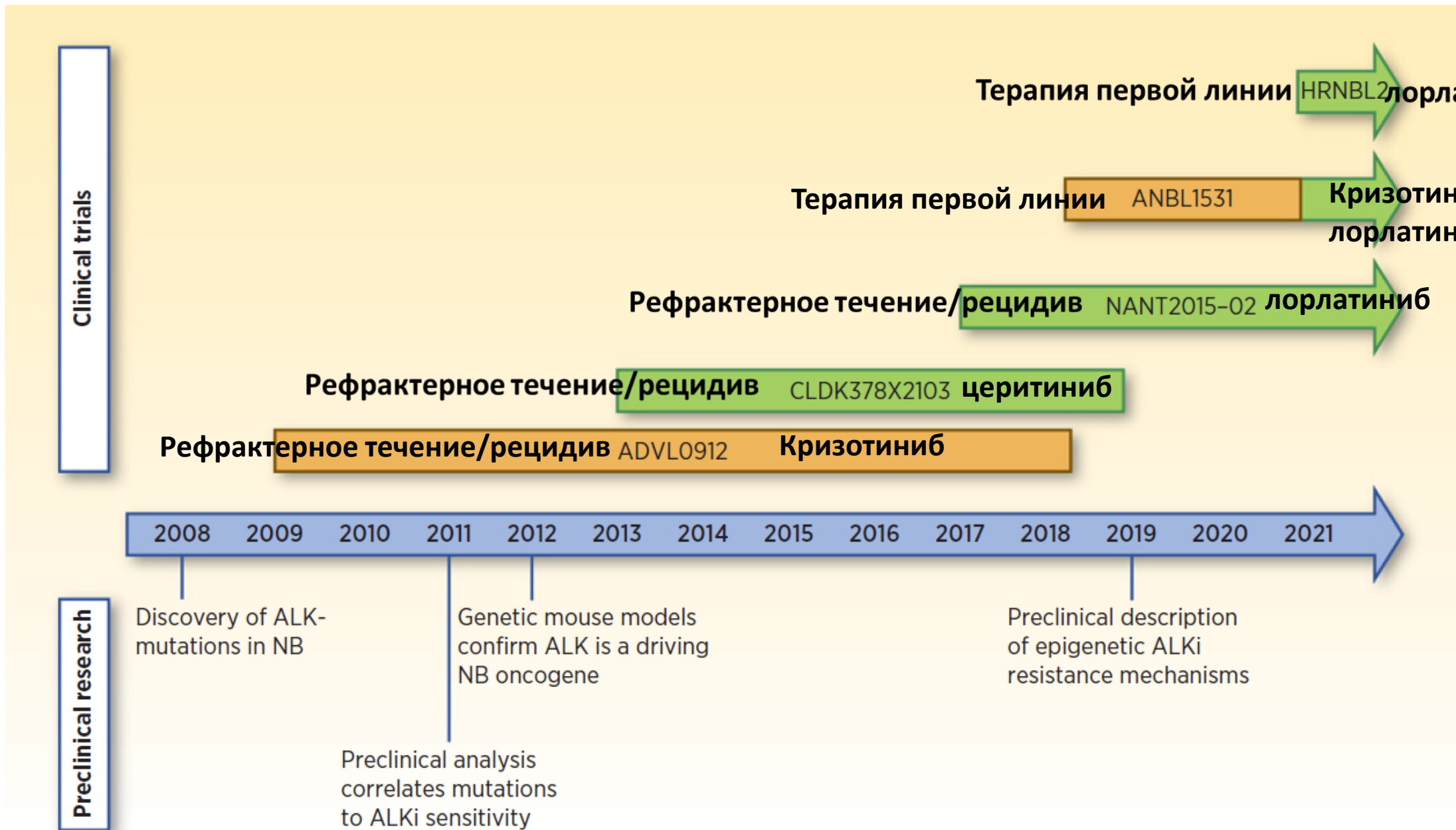


Ensartinib/Alectinib⁴ и др. – доклинические исследования на клеточных линиях НБ

➤ Преодоление устойчивости к кризотинибу –

- повышение дозы
- сочетание с химиотерапией
- ингибиторы ALK нового поколения (церитиниб, лорлатиниб)
- **Церитиниб** – исследование I фазы (NCT01742286)
- **Лорлатиниб** – исследование I фазы NANT (NCT03107988)

MSKCC- с 1979г. – 52 пациента с ВНБ
14/23 (61%) – мутации *ALK*
7/23 получали терапию ингибиторами, ЧО – 5,
медиана 46 мес.³



Лорлатиниб – ингибитор 3 поколения

- Ингибитор ALK и ROS1
- более высокая эффективность по сравнению с кризотинибом в отношении NB с мутациями *F1174L*, *F1245C* и *R1275Q*
- COG и SIOPEN – лорлатиниб в комбинации с индукционной ПХТ у первичных пациентов с наличием амплификации/мутаций *ALK*



TITAN

Transatlantic Integration Targeting ALK in Neuroblastoma



Исследование 1 фазы применения лорлатиниба у пациентов с рефрактерной НБ/рецидивами

Включено в исследование n=33 пациентов (13 – ранее получали ALK-ингибиторы)

Частота объективных ответов – 30,3% (10/33)

Полный ответ – 5 (4 - по МЙБГ)

Частичный ответ – 5 (2 - по основному очагу, 1 - по МЙБГ)

Стабилизация – 4

Минимальный ответ – 1

Комбинация ЛОРЛАТИНИБ (95 или 115 мг/м²/сут) + ТОПОТЕКАН + ЦИКЛОФСФАМИД

Частота объективных ответов – 50% (4/8)

Токсичность:

Увеличение массы тела

Гиперлипидемия

Нарушение памяти/внимания

Отеки/нейропатия



Описание клинического случая

- Мутация *ALK Y1278S*

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

РЕЦИДИВ – ТЕРАПИЯ
КРИЗОТИНИБОМ

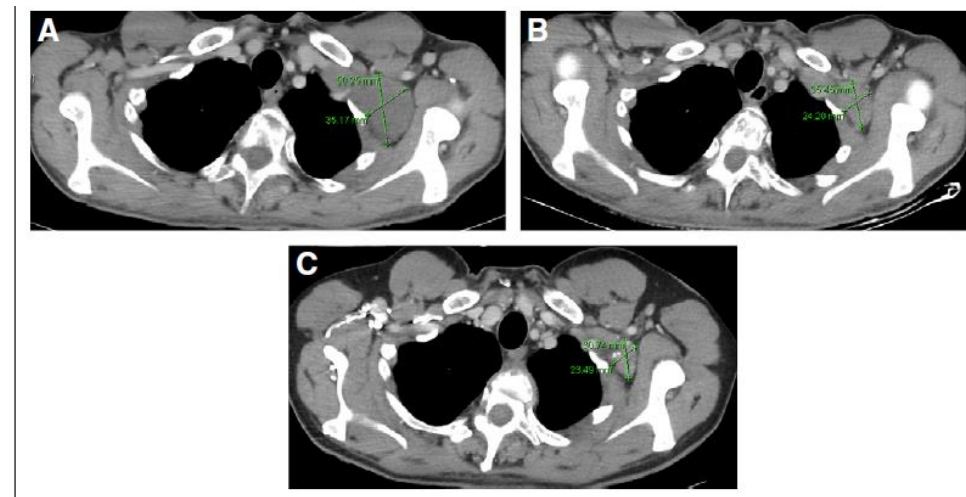
ПРОГРЕССИЯ

ТЕРАПИЯ **ЛОРЛАТИНИБОМ** 12 МЕС.

case report

Efficacy of Lorlatinib in Primary Crizotinib-Resistant Adult Neuroblastoma Harboring *ALK Y1278S* Mutation

Antoine Vasseur, MD¹; Luc Cabel, MD¹; Romain Geiss, MD¹; Gudrun Schleiermacher, MD, PhD¹; Gaëlle Pierron, PhD¹; Maud Kamal, PhD¹; Nina Jehanno, MD¹; Guillaume Bataillon, MD¹; Jean-Marc Guinebretiere, MD¹; and Laurence Bozec, MD¹



Ингибиторы I поколения



кризотиниб

Ингибиторы II поколения



*церитиниб,
бригатинон
и др.*

Ингибиторы III поколения



лорлатиниб

- ✓ Строение молекулы
- ✓ Дополнительные точки воздействия (*EGFR*, *ROS1* и т.д.)
- ✓ Степень проникновения через гематоэнцефалический барьер
- ✓ Резистентность
- ✓ Токсичность



Мутации ALK и роль активность ингибиторов

A review of the biological and clinical implications of RAS-MAPK pathway alterations in neuroblastoma



Vid Mlakar¹, Edouard Morel¹, Simona Jurkovic Mlakar¹, Marc Ansari^{1,2} and Fabienne Gummy-Pause^{1,2*}

мутация	Низкая эффективность	эффективно	Высокая эффективность
G1123S	Ceritinib		
G1128A		Crizotinib, Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
L1151Tins	Crizotinib		
L1152R	Crizotinib		
C1156Y	Crizotinib		
I1171N	Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
I1171T	Crizotinib, Alectinib	Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
F1174C	Ceritinib		
F1174L	Crizotinib (partial inhibition)	Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
F1174V	Crizotinib, Ceritinib		
R1192P		Crizotinib, Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
L1196M	Crizotinib		
L1198F	Lorlatinib		
G1202R	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib		
S1206Y	Crizotinib		
F1245V		Crizotinib, Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib
F1245C	Crizotinib		Alectinib
G1269A	Crizotinib	Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
R1275Q		Crizotinib, Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib
Y1278S		Crizotinib, Ceritinib	Brigatinib, Lorlatinib, Alectinib

Вопрос к лечащему врачу

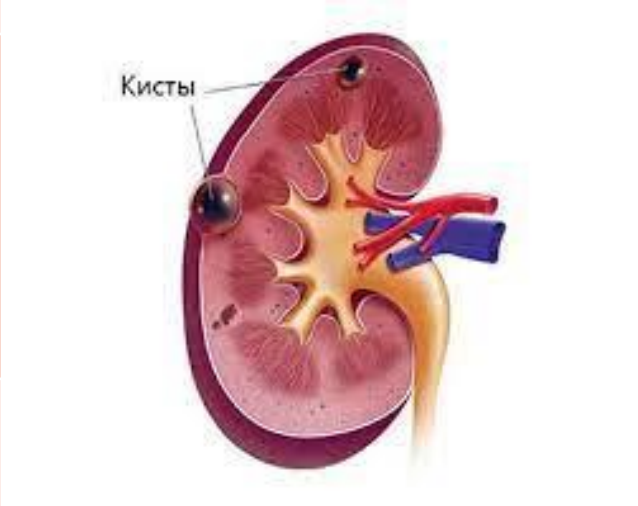


- ✓ Кто интерпретирует результаты исследования
- ✓ Кто принимает решение о назначении ингибитора ALK
- ✓ Как принимать препараты
- ✓ Это будет единственный метод терапии или препарат будет приниматься в сочетании с химиотерапией
- ✓ Где будет проходить лечение
- ✓ Кто будет контролировать лечение
- ✓ С кем я могу связаться в нерабочий день в случае развития нежелательных побочных эффектов
- ✓ Как часто надо сдавать анализы и проходить контрольное обследование
- ✓ Как долго принимать ингибитор ALK
- ✓ Как мне получить препарат
- ✓ Какие критерии прекращения терапии



Побочные эффекты терапии ингибиторами ALK

- Изменения в биох. ан. крови - гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
- Изменения ЭКГ (AVB), укорочение интервала QT
- Патология со стороны нервной системы (изменение настроения, периферическая нейропатия, усталость)
- Запоры, диарея, тошнота, рвота
- Увеличение веса
- Артралгия
- Нарушение зрения
- Отеки
- Гепатотоксичность
- Гематологическая токсичность (нейтропения)

Ингибиторы ALK и почечная токсичность

кризотиниб	церитиниб	лорлатиниб
Отеки	Кисты в почках	Острый тубулярный некроз
Электролитные нарушения		Острая и хроническая болезнь почек
Гипофосфатемия Гипонатриемия Гипокалиемия гипокальциемия		
		

Вопрос к лечащему врачу

- ✓ Какие ранние побочные эффекты могут развиваться при приеме ингибитора ALK
- ✓ Какие могут быть отдаленные последствия терапии
- ✓ Какие критерии отмены терапии связанные с токсичностью
- ✓ На какие изменения в состоянии ребенка я должна обращать внимание
- ✓ С кем я могу связаться в рабочий/нерабочий день в случае развития нежелательных побочных эффектов



Опыт НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева



- Углубленное молекулярное профилирование в рамках проекта – **«Молекулярно-генетическая диагностика эмбриональных опухолей и сарком у детей»** (при поддержке фонда «Наука-детям»)
- Обсуждение результатов исследования и подбор терапии в рамках междисциплинарного обсуждения
- Контроль за переносимостью, токсичностью и ответом на терапию



Опыт применения ALK-ингибиторов в НМИЦ ДГОИ

рецидив

рецидив

рецидив

рецидив

рецидив

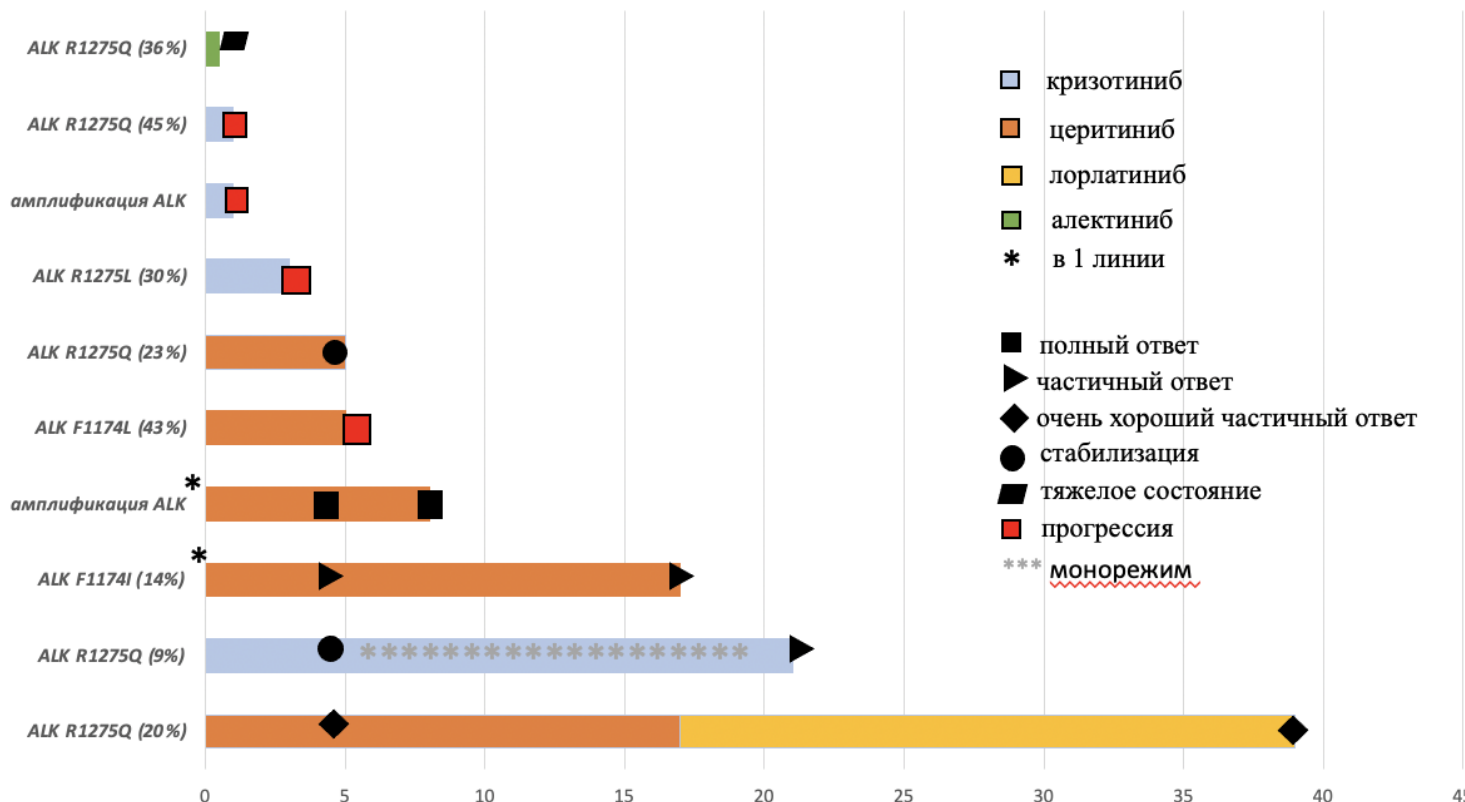
рецидив

Первая линия

Первая линия

рецидив

рецидив



Терапия ALK-ингибиторами НЕ в монорежиме (искл.1)

Переносимость – 100%

Прогрессия на терапии – 40% (4/10)

Частота объективных ответов (ПО+ОХЧО+ЧО) – 40% (4/10)

Слайд любезно предоставлен Андреевой Н.А.

Вопрос к лечащему врачу

- ✓ Какие результаты терапии ингибиторами ALK опубликованы при нейробластоме
- ✓ Какая эффективность данного метода терапии
- ✓ Существуют ли клинические протоколы





Большое спасибо за внимание!