



© Д.А. Филоненко, Л.Г. Жукова

Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Daria A. Filonenko, Lyudmila G. Zhukova

New Agents and Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors

SBIN Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov of DHM Moscow, Moscow, the Russian Federation

Мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* являются основным механизмом возникновения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Иматиниб обладает крайне высокой эффективностью, однако вследствие вторичных мутаций развивается резистентность к терапии. Тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ), применяемые после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, обладают низкой эффективностью, в связи с чем в настоящее время изучаются новые молекулы, обладающие высокой противоопухолевой активностью при вторичных мутациях. Наша статья посвящена новым препаратам, которые активно изучаются при ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли; мГИСО; безукластиниб; IDRX-42; NM-003; рипретиниб; олверембатиниб

Для цитирования: Филоненко Д.А., Жукова Л.Г. Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 843-853.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-843-853

✉ Контакты: Филоненко Дарья Александровна, shubina_d@mail.ru

Activating mutations in the *KIT* and *PDGFRA* genes are the primary drivers of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Imatinib is extremely effective, but resistance to therapy develops due to secondary mutations. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used after progression on imatinib have low efficacy. Therefore, new molecules with high antitumor activity in GISTs with secondary mutations are being investigated. Our article is dedicated to new agents that are being actively studied in GIST.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors; GISTs; bezucastinib; IDRX-42; NM-003; ripretinib; olverembatinib

For Citation: Daria A. Filonenko, Lyudmila G. Zhukova. New agents and approaches for the treatment of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 843-853. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-843-853

Введение

Мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* являются основным механизмом возникновения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Иматиниб стандарт первой линии лечения, который обладает крайне высокой эффективностью, однако частота достижения полных ответов не превышает 10–14 % и, как правило, в среднем через 2 года возникает резистентность к терапии иматинибом [1–3]. Появление вторичных мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA* — один из основных механизмов возникновения резистентности к терапии иматинибом. Все последующие препараты, применяемые при метастатических ГИСО (мГИСО), обладают ограниченной эффективностью, медиана времени без прогрессирования (ВБП) не превышает 6 мес., а частота объективного ответа — 18 % [4–6].

Такая низкая эффективность объясняется селективным действием препаратов: сунитиниб блокирует только 13 и 14 экзоны, а регорафениб — 17 и 18 экзоны *KIT*, что не позволяет перекрыть весь спектр вторичных мутаций. В связи с чем, в настоящее время активно изучаются препараты, так называемые пан-*KIT*/*PDGFRA* ингибиторы, которые способны блокировать все наиболее часто встречающиеся вторичные мутации [7, 8]. Другим подходом с целью преодоления резистентности, связанной с вторичными мутациями *KIT*/*PDGFRA*, является комбинирование препаратов, обладающих комплементарным действием в отношении вторичных мутаций.

В 10–15 % ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* не определяются, так называемый дикый тип опухоли [9]. ГИСО дикого типа требуют отдельного подхода к лечению. Наиболее частым

механизмом канцерогенеза среди данной подгруппы является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы (dSDH ГИСО) — до 80 % [10]. При dSDH ГИСО иматиниб не эффективен и применяются тирозин-киназные ингибиторы (ТКИ) с антиангиогенной активностью — сунитиниб, регорафениб и пазопаниб. В настоящее время активно изучаются новые молекулы с различными механизмами действия при dSDH ГИСО.

Наша статья посвящена новым препаратам и подходам к лечению пациентов с мГИСО, в т. ч. пан-KIT/PDGFR ингибиторам, различным комбинациям ТКИ с комплементарным механизмом действия в отношении вторичных мутаций и новым молекулам с иными механизмами действия.

Новые препараты для лечения мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*, пан-KIT/PDGFR ингибиторы

Низкая эффективность сунитиниба и регорафениба у пациентов с мГИСО объясняется селективностью ингибирования тирозин-киназ, в связи с чем в настоящее время активно изучаются пан-KIT/PDGFR ингибиторы, среди которых только рипретиниб разрешен к применению у пациентов с мГИСО в качестве четвертой линии лечения [11], два других — IDRX-42 и NM003 активно изучаются.

Рипретиниб

Рипретиниб — препарат, который разрешен к применению при мГИСО в 4 линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, сунитинибом и регорафенибом, в РФ в настоящее время препарат пока не доступен. На доклинических моделях было показано, что в отличие от других ТКИ рипретиниб способен

ингибировать тирозин-киназы KIT и PDGFRA как с первичными, так и вторичными мутациями. Ингибирующая концентрация рипретиниба и его основного метаболита DP – 5439 оказалась существенно ниже, по сравнению с другими ТКИ. Также в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность рипретиниба ингибировать и другие киназы, такие как PDGFRB, TIE2, VEGFR2 и BRAF. Данные основных клинических исследований по изучению рипретиниба суммированы в табл. 1.

В регистрационном исследовании III фазы INVICTUS рипретиниб сравнили с плацебо в 4 линии лечения, отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость терапии. Обращают на себя внимания полученные данные в исследовании I фазы, при непрямом сравнении отмечается большая эффективность рипретиниба, по сравнению с сунитинибом во второй линии лечения: медиана ВВП на фоне терапии рипретинибом более, чем в два раза больше, чем на фоне терапии сунитинибом (табл. 1). Однако результаты исследования I фазы о большей эффективности рипретиниба, по сравнению с сунитинибом не удалось подтвердить в общей популяции пациентов при прямом сравнении в исследовании III фазы, INTRIGUE. В тоже время при подгрупповом анализе была выявлена крайне высокая эффективность рипретиниба при вторичных мутациях в 17 и 18 экзонах, сунитиниба — в 13 и 14 экзонах [14, 15]. Различия в эффективности были получены при подгрупповом анализе исследования INTRIGUE, в настоящее время активно идёт набор пациентов в исследование INSIGHT — исследование по изучению эффективности рипретиниба, по сравнению с сунитинибом при различных вторичных мутациях, 17/18 vs 13/14 [16].

Таблица 1. Данные исследований по изучению рипретиниба
Table 1. Anti-tumor activity of ripretinib in clinical trials

Исследование I фазы, n = 178 [12]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
2 линия (n = 38)	10,7	Нет данных
3 линия (n = 29)	8,3	Нет данных
≥ 4 линия (n = 111)	5,7	Нет данных
Исследование INVICTUS III фаза, n = 129 [6]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Рипретиниб (n = 85) vs плацебо (n = 44)	6,0 vs 1,0	15,0 vs 6,0
Исследование INTRIGUE III фаза, n = 453 [13–15]		
	Медиана ВВП, мес.	Медиана ОВ, мес.
Рипретиниб vs сунитиниб	8,0 vs 8,3	35,5 vs 30,9
Рипретиниб (n = 21) vs сунитиниб (n = 20) 13/14 экзон	4,0 vs 15,0	25,0 vs НД
Рипретиниб (n = 27) vs сунитиниб (n = 25) 17/18 экзон	14,0 vs 2,0	18,0 vs НД

Следует отметить, что переносимость рипретиниба была существенно лучше, чем сунитиниба, частота нежелательных явлений (НЯ) 3 и 4 степеней на 24 % меньше и составила 42 vs 66 %. Подъём АД 3 степени отмечен в три раза чаще в группе сунитиниба, по сравнению с рипретинибом: 27 vs 3 %; развитие ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) 3 степени отмечено в 7 раз чаще в группе сунитиниба, по сравнению с рипретинибом 10 vs 1,3 %; нейтропения 3 и 4 степеней в группе сунитиниба отмечено у 7 %, в группе рипретиниба данное НЯ не возникло ни у одного пациента. На основании полученных данных эксперты NCCN рассматривают рипретиниб как альтернативу сунитинибу во второй линии лечения при непереносимости последнего [17].

Следует признать, что основную идею создания рипретиниба не удалось до конца реализовать, т. к. предполагалась его противоопухолевая активность в отношении всего спектра как первичных, так и вторичных мутаций. Однако в реальности препарат продемонстрировал наибольшую активность при мутациях в 17 и 18 экзонах. Таким образом, сегодня рипретиниб разрешён управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) к применению в 4 линии (после прогрессирования на фоне иматиниба, сунити-

ниба и регорафениба) и во второй линии лечения при непереносимости сунитиниба. Применение рипретиниба во второй линии лечения у пациентов с вторичными мутациями в 17 и 18 экзоне изучается в исследовании INSIGHT. Вероятно, рипретиниб может стать стандартом второй линии лечения у данной подгруппы пациентов.

В настоящее время активно идёт поиск новых молекул, которые бы смогли заблокировать весь спектр вторичных мутаций, к таким препаратам относятся IDRX-42 и NM -003.

IDRX-42

IDRX-42 — новый пан-KIT/PDGFRα ингибитор, который активно изучается при ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*. In vivo продемонстрирована его высокая противоопухолевая активность при мутациях в 11, 9, 13 и 17 экзонах *KIT* [20, 21]. На ASCO 2024 г. P. Schöffski et al. доложили результаты исследования StrateGIST 1 — исследование 1/1b фазы по изучению IDRX-42 у пациентов мГИСО после прогрессирования на фоне ТКИ (дизайн исследования представлен на рис. 1). К январю 2024 г. в исследование включено 73 пациента с мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* (кроме мутации в 18 экзоне, D842V) в опухоли [18, 19].

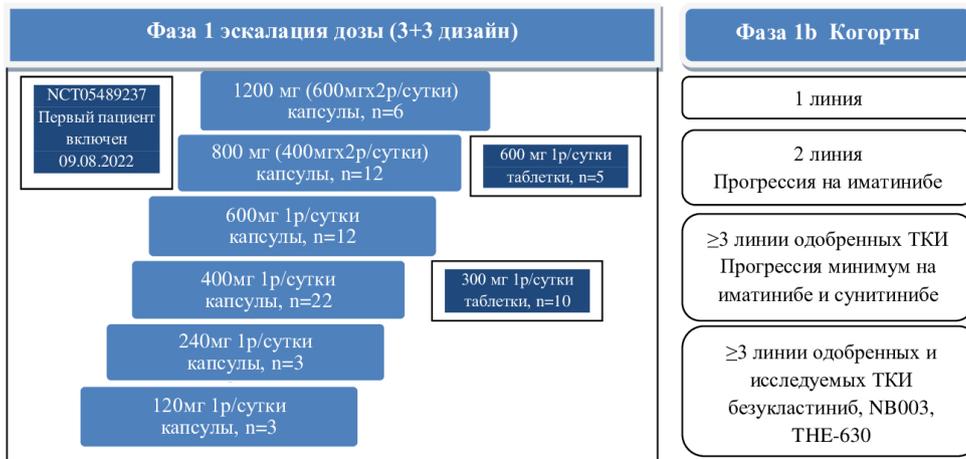


Рис. 1. Дизайн исследования StrateGIST 1
Fig. 1. The StrateGIST 1 study design

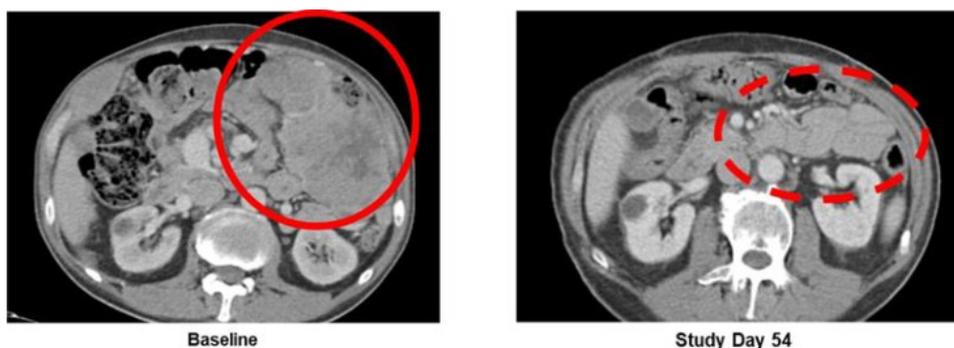


Рис. 2. Эффективность IDRX-42 в 6 линии терапии при мутациях в 9 и 17 экзонах *KIT*
Fig. 2. Efficacy of IDRX-42 in KIT exon 9 and 17 mutant in 6th line

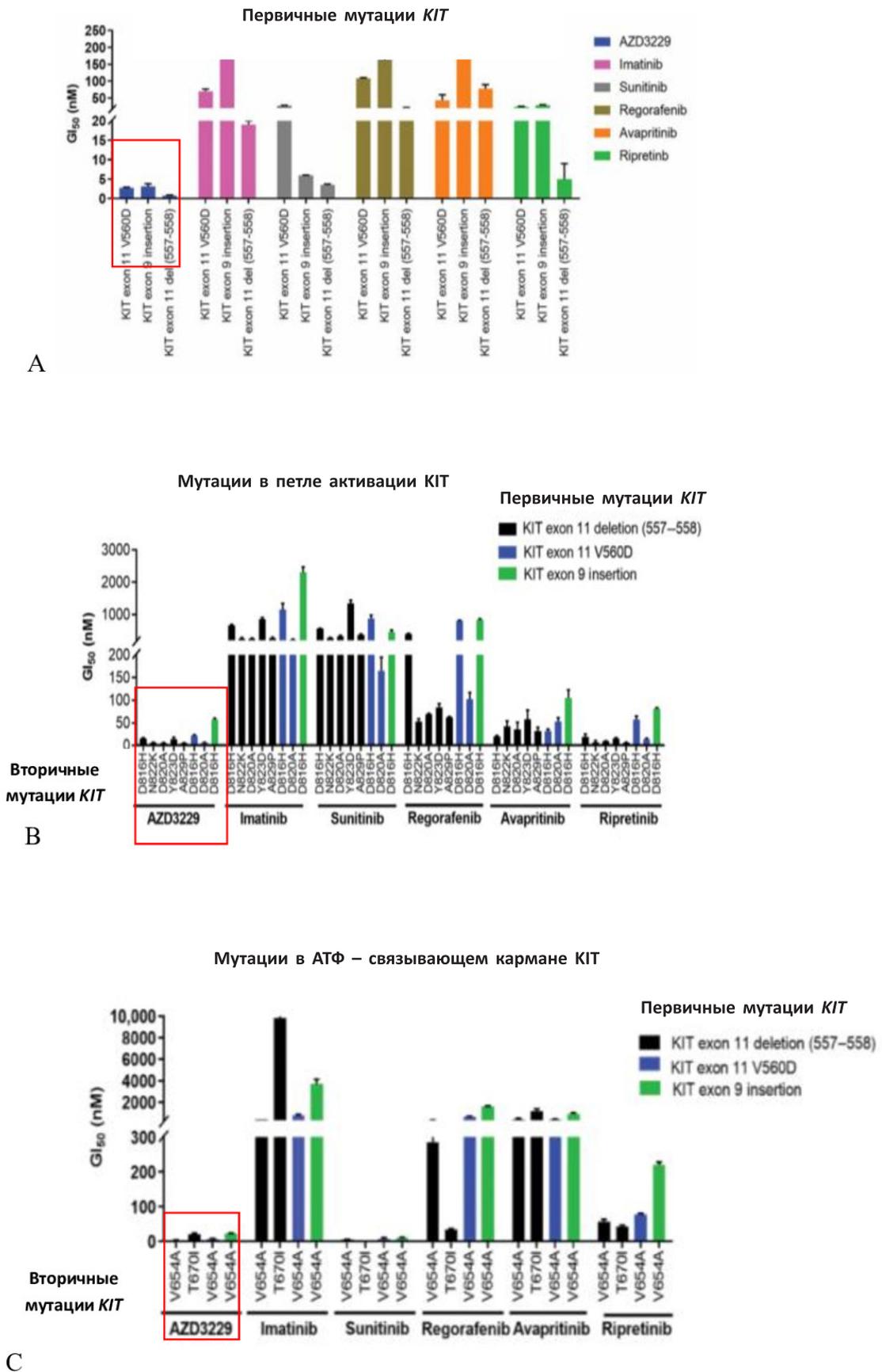


Рис. 3. Ингибирующая концентрация различных ТКИ при первичных (А) и вторичных мутациях *KIT* (В, С), красным квадратом выделена IC 50 для NM-003
 Fig. 3. Inhibitory concentration (IC) of different TKI in primary (A) and secondary (B, C) *KIT* mutations, the red square is highlighted the IC 50 for NM-003

Медиана линий предшествующей терапии составила 4 (1–8), в т. ч. только 1 линию лечения получили 14 (19 %) пациентов, 2 линии — 8 (11 %), 3 и более линии — 51 (70 %). У всех пациентов выявлены мутации гена *KIT* в опухоли. Из 39 пациентов, у которых оценен эффект лечения, у 9 достигнут частичный ответ, контроль болезни (ЧР+СБ — более 16 нед.) отмечен у 71 % пациентов в общей группе и у 100 % во второй линии терапии. Следует отметить, что в исследование включено довольно большое количество пациентов с мутациями в опухоли в 9 экзоне *KIT*, $n = 21$ (29 %), что представляет особый интерес, т. к. при данном подтипе мГИСО часто отмечается первичная резистентность к различным ТКИ. Для IDRX-42 на доклинических моделях продемонстрирована высокая эффективность при данном подтипе ГИСО. P. Schöffski в своей презентации результатов исследования StrateGIST-1 продемонстрировал клиническое наблюдение высокой эффективности IDRX-42 в 6 линии лечения у пациента с мГИСО, в опухоли которого имелись мутации в 9 и 17 экзонах *KIT*. Пациент получил в предшествующих линиях 5 различных ТКИ (иматиниб, сунитиниб, регорафениб, кабозантиниб, возврат к регорафенибу), на фоне терапии которыми объективного ответа отмечено не было, а при применении IDRX-42 достигнут частичный ответ уже через 4 нед. терапии, и длительность терапии к настоящему времени составляет уже более 10 мес. (рис. 2).

На фоне терапии IDRX-42 наиболее частой была токсичность со стороны ЖКТ (отмечена у 25 % пациентов): диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, расстройства вкуса. НЯ 3–4 степеней отмечены у 8 из 42 пациентов, в т. ч. со стороны ЖКТ, слабость и анемия. У 2 пациентов отмечена дозолимитирующая токсичность: синкопальное состояние и тошнота.

NM-003 (AZD 3229)

NM-003 (AZD 3229) — пан KIT/PDGFR ингибитор, который изучается в исследовании 1 фазы NCT04936178 у пациентов с мГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA* [22]. По данным доклинических исследований, на клеточных линиях отмечен более широкий спектр противоопухолевой активности как при первичных, так и при вторичных мутациях *KIT*, по сравнению с другими ТКИ. В отличие от рипретиниба, у которого основная противоопухолевая активность связана со способностью блокировать вторичные мутации в 17 и 18 экзонах (петля активации тирозинкиназы KIT), у NM-003 отмечена высокая активность и при мутациях в 13 и 14 экзонах (АТФ-связывающий кармана тирозинкиназы KIT). По сравнению с другими ТКИ, ингибирующая концентрация IC50 у NM-003 значительно меньше как при первичных, так и при вторичных мутациях (рис. 3, высота столбиков на графике соответствует ингибирующей концентрации ТКИ, для NM-003 она самая низкая, по сравнению с другими ТКИ).

Важной отличительной особенностью NM-003 является его способность инактивировать опухолевые клетки с мутацией *PDGFRA* в 18 экзоне D842V, такой противоопухолевой активностью обладает единственный ТКИ — авапритиниб, однако следует отметить, что препарат обладает высокой токсичностью со стороны ЦНС [23], что ограничивает его применение. Интересным является тот факт, что при мГИСО с данной мутацией одной из опций является наблюдение и начало терапии авапритинибом рекомендуется только при быстром прогрессировании и появлении клинических симптомов болезни. Также не рекомендуется адьювантное применение данного препарата у пациентов высокого риска, даже несмотря на тот факт, что препарат обладает крайней высокой эффективностью (ЧОО достигает 98 %, медиана ВБП составляет более 4 лет) [24]. Такой подход

Таблица 2. Противоопухолевая активность ТКИ при различных первичных и вторичных мутациях *KIT*
Table 2. Sensitivity profile of TKI in different primary and secondary *KIT* mutations

Экзоны	Первичные мутации		Вторичные мутации				
	9	11	13	14	17	17 D816V	18
Иматиниб	+	+	-	-	-	-	-
Сунитиниб	+	+	+	+	-	-	-
Безукластиниб	+	+	-	-	+	+	+
Безукластиниб+сунитиниб	+	+	+	+	+	+	+
Регорафениб	+	+	-	-	+	-	+
Рипретиниб	-	+	+/-	+	+	-	+
IDRX – 42	+	+	+		+		
NM – 003	+	+	+	+	+	+	+

Примечания: – препарат не обладает противоопухолевой активностью, + высокая противоопухолевая активность, +/- промежуточная активность, пустые графы — нет данных.

к лечению связан с высокой токсичностью аваптитиниба. Учитывая вышесказанное, очевидно, что необходим поиск новых препаратов, обладающих противоопухолевой активностью при мутации D842V, с более благоприятным профилем токсичности. Вероятно, NM-003 будет еще одной лекарственной опцией при мГИСО с мутацией *PDGFRA* в 18 экзоне D842V.

Комбинации ТКИ

Идея комбинации различных ТКИ связана с комплементарным действием в отношении как первичных, так и вторичных мутаций, активность ТКИ при различных мутациях представлена в табл. 2.

В настоящее время доступны результаты нескольких исследований по изучению комбинаций ТКИ с действием на различные мутации.

Комбинация сунитиниба и регорафениба

С. Сеггано и соавт. опубликовали результаты исследования I фазы по изучению комбинации сунитиниба и регорафениба [25]. Препараты обладают комплементарной активностью и перекрывают весь основной спектр вторичных мутаций в гене *KIT*: сунитиниб активен в отношении вторичных мутаций в 13 и 14 экзонах, а регорафениб — 17 и 18 экзонах. В исследование было включено 13 пациентов. Сунитиниб применялся в дозе 37,5 мг/сут в течение трех дней с переключением на регорафениб 160 мг/сут в течение 4 дней, цикл 28 дней. Объективный ответ (ОО) не был достигнут ни у одного пациента, у 31 % отмечена стабилизация болезни в течение 8 нед. У 4 пациентов отмечены НЯ 3 степени, 1 пациент завершил терапию в связи с НЯ.

Комбинация иматиниба и регорафениба

В другом исследовании ALT-GIST изучался альтернирующий приём иматиниба и регорафе-

ниба, по сравнению с терапией только иматинибом, у пациентов не получавших лечение по поводу метастатической болезни [26]. Первичной конечной точкой в исследовании был ОО в течение 9 мес. Иматиниб назначался в дозе 400 мг/сут в течение 21–25 дней перерыв 3–7 дней и далее назначался регорафениб 160 мг/сут в течение 21 дня и перерыв 7 дней. В исследование было включено 76 пациентов. Исследование показало, что альтернирующий прием иматиниба и регорафениба не увеличивает частоту достижения ОО: 60 vs 64 % в группах терапии иматинибом с регорафенибом и иматинибом соответственно.

Результаты вышеприведенных исследований по альтернирующему применению сунитиниба с регорафенибом и иматиниба с регорафенибом были расценены как негативные, и данные подходы сегодня не применяются в клинической практике.

Основная проблема при применении комбинации сунитиниба и регорафениба — схожий спектр НЯ (гипертензия, диарея, ЛПС), что приводит к усилению токсичности и плохой переносимости. В связи с этим возникла идея создания препарата, который обладал бы меньшей токсичностью и был пригоден для применения в комбинации с другими ТКИ. С учётом вышеперечисленных требований был разработан препарат безукластиниб, основной мишенью которого являются вторичные мутации гена *KIT* в 17 и 18 экзоне. В настоящее время активно изучается комбинация сунитиниба и безукластиниба.

Комбинация безукластиниба (PLX9486) и сунитиниба

Безукластиниб (PLX9486) — препарат, который обладает наибольшей активностью при мутациях в 17 и 18 экзонах *KIT* [27]. Отдельно следует отметить мутацию в 17 экзо-

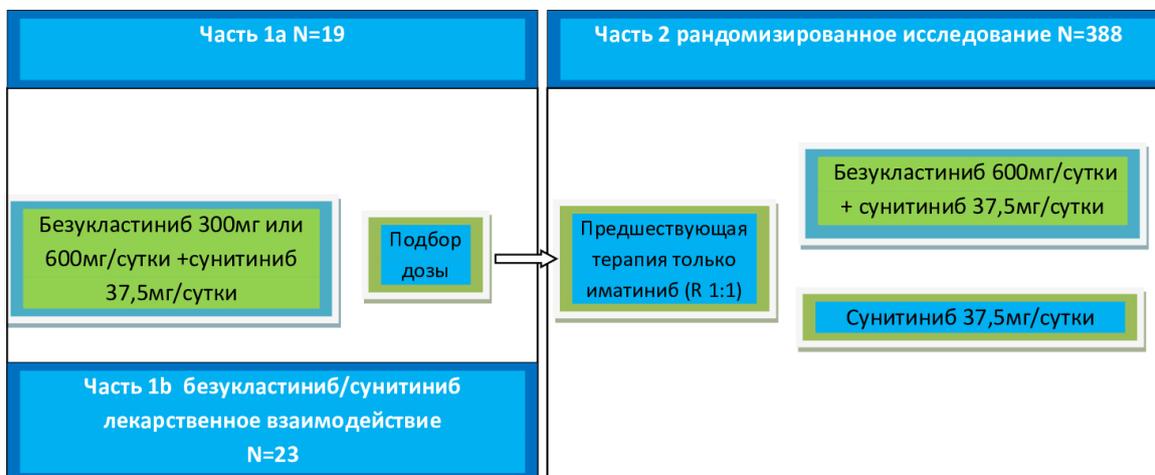


Рис. 4. Дизайн исследования Peak
Fig. 4. The Peak study design

не — D816V, при которой также отмечена его высокая противоопухолевая активность. При возникновении данной мутации отмечается резистентность к сунитинибу, регорафенибу и рипретинибу (табл. 2). Среди зарегистрированных ТКИ только у авапритиниба отмечается противоопухолевая активность при локализации мутации в 17 экзоне D816V, однако профиль безопасности не позволяет комбинировать данный препарат с другими ТКИ. Особая токсичность авапритиниба связана с его способностью проникать в головной мозг. Безукластиниб обладает схожим механизмом действия с авапритинибом, однако не способен проникать в головной мозг и не вызывает токсичности со стороны центральной нервной системы (ЦНС). С учётом противоопухолевой активности безукластиниба при локализации мутаций в 17 и 18 экзонах *KIT* возникла идея комбинации его с сунитинибом, который обладает противоопухолевой активностью при локализации мутаций в 13 и 14 экзонах.

В настоящее время доступны результаты исследований 1b/2a и III фаз по изучению безукластиниба и безукластиниба в комбинации с сунитинибом: 1b/2a фазы — NCT02401815 и III фазы — NCT05208047 (Peak trial).

Исследование 1b/2a фазы - NCT02401815

В исследование было включено 39 пациентов, в т. ч. 35 (89,7 %) — в части 1 (n = 24) и 15 — в части 2e (n = 15). Безукластиниб изучался в монотерапии (part 1, n = 14) и в комбинации с сунитинибом (part 2e, n = 15). Все пациенты ранее получали терапию иматинибом, 30 (86 %) пациентов — терапию сунитинибом и 27 (77 %) — тремя и более ТКИ [28].

Эффективность безукластиниба в монотерапии оказалась крайне низкой: в группе ≥ 500 мг (n = 7) ни у одного пациента не было отмечено объективного ответа, медиана ВВП составила 1,7 мес., медиана ОВ — 90 дней. В группе 1000 мг/сут (n = 12) только у 1 пациента достигнут частичный ответ длительностью 7,4 мес., медиана ВВП — 5,8 мес., ОВ — 11,3 мес. В отличие от монотерапии, в комбинации с сунитинибом безукластиниб продемонстрировал высокую эффективность: у 20 % пациентов отмечен объективный ответ, в т. ч. один полный и два частичных, с длительностью ответа более 12 мес. (18,4, 18,3 и 12,3 мес.). Медиана ВВП составила 12,1 мес., ОВ — 18,1 мес.

Отдельно следует отметить эффективность безукластиниба в комбинации с сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом, при этом медиана ВВП у 10 включённых в исследование пациентов составила 11,6 мес. (ДИ 95 %: 0,85–17,42). Полученные

результаты подтверждают предположение, что добавление безукластиниба к сунитинибу после прогрессирования на фоне терапии сунитинибом позволяет преодолеть резистентность к сунитинибу. Высокая эффективность комбинации была продемонстрирована и у более предлеченных пациентов (n = 9) после прогрессирования на фоне 3 и более линий терапии ТКИ, медиана ВВП у этой когорты составила 11 мес. (ДИ 95 %: 0,85–17,42). При этом токсичность комбинации безукластиниба с сунитинибом оказалась сопоставимой с токсичностью сунитиниба. В группе монотерапии безукластинибом наиболее частыми НЯ были повышение АСТ, слабость, тошнота и диарея, НЯ 3 и 4 степеней — анемия и гиперурикемия, у 4 (16,5 %) и у 3 (12,5 %) пациентов соответственно. В группе комбинированной терапии максимально переносимая доза для сунитиниба составила 37,5 мг в сут., для безукластиниба — 1000 мг в сут. ежедневно. В группе комбинированной терапии наиболее частыми НЯ были так же, как и в группе монотерапии, диарея, повышение трансаминаз, тошнота и дополнительно рвота, НЯ 3 и 4 степеней — анемия у 5 (27,8 %), гипофосфатемия — у 3 (16,7 %), диарея — у 2 (11,1 %), слабость — у 2 (11,1 %) и гипертензия — у 2 (11,1 %) пациентов.

Исследование Peak NCT05208047 (III фаза)

Полученные данные о высокой эффективности безукластиниба в комбинации с сунитинибом в исследовании I-II фазы у предлеченных пациентов, в т. ч. после терапии сунитинибом, послужило основанием для изучения данной комбинации в более ранних линиях лечения, во второй линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. И в этом году на ASCO 2024 были доложены результаты исследования Peak (NCT05208047) по изучению эффективности комбинации безукластиниба с сунитинибом, в сравнении с сунитинибом (дизайн исследования представлен на рис. 4).

Исследование состоит из двух частей. Задачами первой части исследования были выбор оптимальной дозы и изучение фармакокинетики безукластиниба в комбинации с сунитинибом и их метаболитов. Первичной конечной точкой второй части исследования является ВВП при применении комбинации безукластиниба с сунитинибом, по сравнению с сунитинибом во второй линии лечения после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. В настоящее время доступны результаты первой части исследования, которая подразделялась на 1a и 1b. В 1a часть включались пациенты с мГИСО, которые получили минимум 1 линию лечения

по поводу метастатической болезни ($n = 19$), в 1b — минимум 2 линии лечения ($n = 23$) [29, 30]. По результатам первой части исследования определён оптимальный режим лечения для 2 части: безукластиниб в дозе 600 мг/сут и сунитиниб 37,5 мг/сут, и оценена эффективность комбинации в зависимости от линии лечения (данные суммированы в табл. 3).

Наибольшая эффективность отмечена при применении комбинации безукластиниба с сунитинибом у пациентов во второй линии лечения, после прогрессирования на фоне терапии иматинибом: контроль болезни отмечен у всех пациентов, ни у одного пациента не отмечено прогрессирования болезни. Объективный ответ и мВБП в общей группе и во второй линии лечения составили 27,5 % и 33,3 % и 10,2 мес. и 19,4 мес. соответственно. Обращает на себя внимание, что при применении комбинации во второй линии терапии медиана ВБП составляет 19,4 мес., что более чем в три раза выше, чем при применении сунитиниба — нынешнего стандарта второй линии лечения.

Основной задачей 2 части исследования Peak является сравнение комбинации сунитиниба с безукластинибом и сунитиниба в монотерапии, запланировано включение 388 пациентов, в настоящее время идет активный набор пациентов [31].

Мы считаем, что полученные данные о высокой эффективности комбинации безукластиниба с сунитинибом многообещающие. Не исключено, что результаты исследования Peak смогут изменить стандарты лечения пациентов с мГИСО уже в ближайшее время.

Новые препараты для лечения dSDH ГИСО

Олверембатиниб

ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы — опухоли, канцерогенез которых отличается от ГИСО с мутациями *KIT* и *PDGFRA*, и требуют совершенно иного подхода к лечению. Иматиниб для *dSDH* ГИСО не эффективен, и его назначение в подобных ситуациях не рекомендуется. В первой линии лечения рекомендуется применение ТКИ, обладающих антиангиогенной активностью, таких как сунитиниб, регорафениб и пазопаниб. Однако эффективность перечисленных ТКИ ограничена [32–36], и требуется поиск новых молекул, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

Олверембатиниб — новый мультикиназный ингибитор, основными мишенями которого являются ABL1, KIT, PDGFR, FGFR, FLT3, VEGFR и SRC. Олверембатиниб изучался в исследовании 1b/2 фазы, в которое включено 39 пациентов с мГИСО после прогрессирования на фоне различных ТКИ. В исследование включались пациенты как с мутациями *KIT/PDGFRA*, так и без мутаций, в т. ч. и с дефицитом фермента сукцинатдегидрогеназы. Высокая эффективность олверембатиниба отмечена именно у пациентов с *dSDH* ГИСО ($n = 6$): частичный ответ достигнут у 2 пациентов (уменьшение размеров опухоли на 54,2 и на 35,9 %), у одного из которых длительностью 16 мес., и у 4 — стабилизация болезни, в т. ч. у 1 пациента длительностью 36 мес. Среди пациентов с мутациями *KIT/PDGFRA* ($n = 31$) ни у одного пациента объективного ответа достигнуто не было: у 13 отмечена стабилизация болезни, 8 — выбыло до

Таблица 3. Эффективность безукластиниба с сунитинибом в зависимости от линии лечения
Table 3. Efficacy of bezuclastinib and sunitinib combination in different lines of treatment

	1 линия ТКИ (до только иматиниб)	2+ линии ТКИ	всего
Часть 1a+1b, n	6	34	40
Частичный ответ	2 (33,3 %)	9 (26,5 %)	11 (27,5 %)
Стабилизация болезни	4 (66,7 %)	19 (55,9 %)	23 (57,5 %)
Прогрессирование болезни	0	6 (17,6 %)	6 (15,0 %)
Контроль болезни	6 (100 %)	26 (76,5 %)	32 (80 %)

Таблица 4. Эффективность олверембатиниба у пациентов с *dSDH* ГИСО
Table 4. Efficacy of olverembatinib in patients with *dSDH* GIST

	2022 [37]	2023 [38]	2024 [39]
<i>dSDH</i> ГИСО	N = 6	N = 20	N = 26
Объективный ответ	N = 2	N = 5	N = 6
Стабилизация болезни более 4 мес	N = 4	N = 16	N = 18
Контроль болезни	83,3 %	93,8 %	92,3 %

оценки эффективности лечения, и у 10 отмечено прогрессирование болезни. Далее в исследование включали пациентов только с dSDH ГИСО. В 2022, 2023 и 2024 гг. Naibo Qiu с соавт. последовательно представляли результаты исследования (табл. 4). Доза олверембатиниба составила от 30 до 50 мг в сут., у всех пациентов, включённых в исследование, первичная опухоль локализовалась в желудке, медиана возраста составила 30 лет, практически половина пациентов получили по поводу метастатической болезни 3 и более различных ТКИ.

Несмотря на предпочтение пациентов, обращает на себя внимание высокая эффективность терапии олверембатинибом, частота контроля болезни превышает 90 %, а медиана ВВП составляет 25,7 мес. (ДИ 95 %: 12,9–NR), что более чем в четыре раза, при непрямом сравнении, превышает медиану ВВП на фоне терапии ТКИ с антиангиогенной активностью. Среди наиболее частых НЯ всех степеней отмечены анемия (55,5 %), лихорадка (55,5 %), повышение АЛТ (50 %), АСТ (45 %) и гиперурикемия (50 %), НЯ 3 степени — анемия (n = 1) и нейтропения (n = 1).

Таким образом, олверембатиниб — первый препарат, который продемонстрировал высокую противоопухолевую активность при dSDH ГИСО. В настоящее время препарат одобрен к применению при хроническом миелолейкозе и есть в коммерческой доступности в Китае и США. В ближайшее время планируется регистрация его нового показания — терапия пациентов с dSDH ГИСО.

Выводы

Как видно из приведённых данных, за последние 20 лет возможности терапии пациентов с ГИСО существенно расширились. Принимая во внимание результаты исследований Peak, StrateGist-1 и INSIGHT и др., уже сейчас можно ожидать, что привычный для нас алгоритм лечения пациентов мГИСО изменится в ближайшее время. Прежде всего, изменения коснутся второй линии лечения, где сунитиниб будет назначаться в комбинации с безукластинибом вне зависимости от локализации мутаций, т. к. данная комбинация позволит заблокировать основной спектр вторичных мутаций. В то же самое время, при выявлении вторичных мутаций в 17/18 экзоне после прогрессирования на фоне терапии иматинибом, во второй линии лечения станет возможным применение рипретиниба.

Эффективной опцией при локализации мутаций в 9 экзоне *KIT* может стать препарат IDRХ-42, а в 18 экзоне *PDGFRA* D842V — NM-003 (AZD 3226). После получения более зрелых дан-

ных олверембатиниб займет прочное место как стандарт терапии dSDH ГИСО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Филоненко Д.А. — идея публикации, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии;

Жукова Л.Г. — идея публикации, анализ и интерпретация данных.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Filonenko D.A. — provided the idea for publication, drafted the article, analysed and interpreted the data, reviewed the publications related to the topic of the article, performed technical editing, organised the reference list;

Zhukova L.G. — provided the idea for publication, drafted the article, analysed and interpreted the data.

All authors contributed equally to the preparation of the publication: conceptualized the article, collected and analyzed data, drafted and edited the text of the article, and reviewed and approved the text of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Meta-Analysis J Clin Oncol.* 2010; 28(7): 1247-53.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2099>.
2. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., et al. Long-term results from a randomized phase II Trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 620-5.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2007.13.4403>.
3. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1127-34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0).

4. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329-1338.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4).
5. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.-K., et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381 (9863): 295-302.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1).
6. Blay J.-Y., Serrano C., Heinrich M.C., et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 923-934.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6).
7. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *JCO*. 2008; 26(33): 5352-5359.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7461>.
8. Serrano C., Mariño-Enríquez A., Tao D.L., et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Br J Cancer*. 2019; 120(6): 612-620.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0389-6>.
9. Corless C.L., Barnett C.M., Heinrich M.C. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(12): 865-78.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3143>.
10. Belinsky M.G., Rink L., von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. *Front Oncol*. 2013; 3: 117.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00117>.
11. Филоненко Д.А., Тихомирова Т.Е., Мещеряков А.А. Рипретиниб (DCC-2618): новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Российский онкологический журнал*. 2020; 25 (1): 4-8.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-4-8>. [Filonenko D.A., Tikhomirova T.E., Meshcheryakov A.A. Ripretinib (DCC-2618): a new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Russian Journal of Oncology*. 2020; 25(1): 4-8.-DOI: <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2020-25-1-4-8>. (In Rus)].
12. Janku F., Abdul Razak A.R., Chi P., et al. Switch control inhibition of KIT and PDGFRA in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: a phase I study of ripretinib. *J Clin Oncol*. 2020; 38(28): 3294-3303.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00522>.
13. Bauer S., Jones R.L., Blay J.-Y., et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40(34): 3918-3928.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00294>.
14. Bauer S., Jones R.L., George S., et al. Mutational heterogeneity of imatinib resistance and efficacy of ripretinib vs sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor: ctDNA analysis from INTRIGUE. *JCO*. 2023; 41(36 suppl): 397784-397784.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.36_suppl.397784.
15. George S., Blay J.Y., Chi P., et al. INSIGHT: A phase 3, randomized, multicenter, open-label study of ripretinib vs sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib harboring KIT exon 11 + 17 and/or 18 mutations. *JCO*. 2023; 41(16 suppl): TPS11582-TPS11582.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.tps11582.
16. Gastrointestinal stromal tumors. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2024. 2024. Continue NCCN.org.-URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
17. George S., Demetri G.D., Lydon N., et al. Phase 1/1b first-in-human study of IDRX-42, a novel oral tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Clin Oncol*. 2023; 41(4_suppl): TPS483-TPS483.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.tps483.
18. Schöffski P., Heinrich M.C., Trent J.C., et al. StrateGIST 1: A first-in-human (FIH), phase 1 study of IDRX-42 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors resistant to prior treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). *J Clin Oncol*. 2024; 42(16 suppl): 11501-11501.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11501.
19. Blum A., Dorsch D., Linde N., et al. Identification of M4205—A highly selective inhibitor of KIT mutations for treatment of unresectable metastatic or recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Med Chem*. 2023; 66(4): 2386-2395.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00851>.
20. De Sutter L., Wozniak A., Verreet J., et al. Antitumor efficacy of the novel KIT inhibitor IDRX-42 (formerly M4205) in patient- and cell line-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clin Cancer Res*. 2023; 29(15): 2859-2868.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3822>.
21. Banks E., Grondine M., Bhavsar D., et al. Discovery and pharmacological characterization of AZD3229, a potent KIT/PDGFRα inhibitor for treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Sci Transl Med*. 2020; 12(541): eaaz2481.-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2481>.
22. Филоненко Д.А., Медведева Б.М., Мещеряков А.А. Авапритиниб: новый тирозинкиназный ингибитор для лечения метастатических гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Современная онкология*. 2020; 22 (4): 96-100.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200409>. [Filonenko D.A., Medvedeva B.M., Meshcheryakov A.A. Avapritinib: a new tyrosine kinase inhibitor for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors. The literature review and clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 22(4): 96-100.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200409>. (In Rus)].
23. Jones R.L., Serrano C., von Mehren M., et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 132-142.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008>.
24. Serrano C., Leal A., Kuang Y., et al. Phase I study of rapid alternation of sunitinib and regorafenib for the treatment of tyrosine kinase inhibitor refractory gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(24): 7287-7293.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2150> 52.
25. Yip D., Zalberg J.R., Blay J.-Y., et al. ALT-GIST: randomized phase II trial of imatinib alternating with regorafenib versus imatinib alone for the first-line treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *JCO*. 2019; 37(15 suppl): 11023-11023.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11023.
26. Gebreyohannes Y.K., Burton E.A., Wozniak A., et al. PLX9486 shows anti-tumor efficacy in patient-derived,

- tyrosine kinase inhibitor-resistant KIT-mutant xenograft models of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Exp Med.* 2019; 19(2): 201-210.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0541-2>.
27. Wagner A.J., Severson P.L., Shields A.F., et al. Association of combination of conformation-specific KIT inhibitors with clinical benefit in patients with refractory gastrointestinal stromal tumors: a phase 1b/2a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(9): 1343.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2086>.
 28. Tap W.D., Wagner A.J., Bauer S., et al. Safety, pharmacokinetics (PK), and clinical activity of bezuclastinib + sunitinib in previously-treated gastrointestinal stromal tumor (GIST): results from part 1 of the phase 3 peak study. *JCO.* 2023; 41(16_suppl): 11537-11537.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11537.
 29. Wagner A.J., Trent J.C., Attia S., et al. Peak part 1 summary: A phase 3, randomized, open-label multicenter clinical study of bezuclastinib (CGT9486) and sunitinib combination versus sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): 11533-11533.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11533.
 30. Heinrich M.C., Somaiah N., Trent J.C., et al. Peak study: A phase 3, randomized, open-label multicenter clinical study of bezuclastinib (CGT9486) and sunitinib in combination versus sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2024; 42(3_suppl): TPS766-TPS766.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.tps766.
 31. Boikos S.A., Pappo A.S., Killian J.K., et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2(7): 922.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0256>.
 32. Heinrich M.C., Owzar K., Corless C.L., et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(33): 5360-7.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284>.
 33. Janeway K.A., Albritton K.H., Van Den Abbeele A.D., et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52(7): 767-71.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21909>.
 34. Филоненко Д.А., Мещеряков А.А., Архири П.П., et al. SDH-deficient-гастроинтестинальные стромальные опухоли: парадоксальный эффект иматиниба. *Современная онкология.* 2020; 22 (2): 133-136.-DOI: <https://doi.org/10.2644/2/18151434.2020.2.200053>. [Filonenko D.A., Meshcheryakov A.A., Arkhiri P.P., et al. SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors: paradoxical effect of imatinib. *Journal of Modern Oncology.* 2020; 22(2): 133-6.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200053>. (In Rus)].
 35. Qiu H., Zhou Z., Zhou Y., et al. Promising antitumor activity of olverembatinib (HQP1351) in patients (pts) with tyrosine kinase inhibitor- (TKI-) resistant succinate dehydrogenase- (SDH-) deficient gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 11513-11513.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.11513.
 36. Qiu H., Zhou Z.W., Zhou Y., et al. Antitumor activity of olverembatinib (HQP1351) in patients (pts) with tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16_suppl): 11540-11540.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.11540.
 37. Qiu H., Zhou Z.W., Zhou Y., et al. Updated efficacy results of olverembatinib (HQP1351) in patients with tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumors (GIST) and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): 11502-11502.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.11502.

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дарья Александровна Филоненко / Daria A. Filonenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.
 Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

