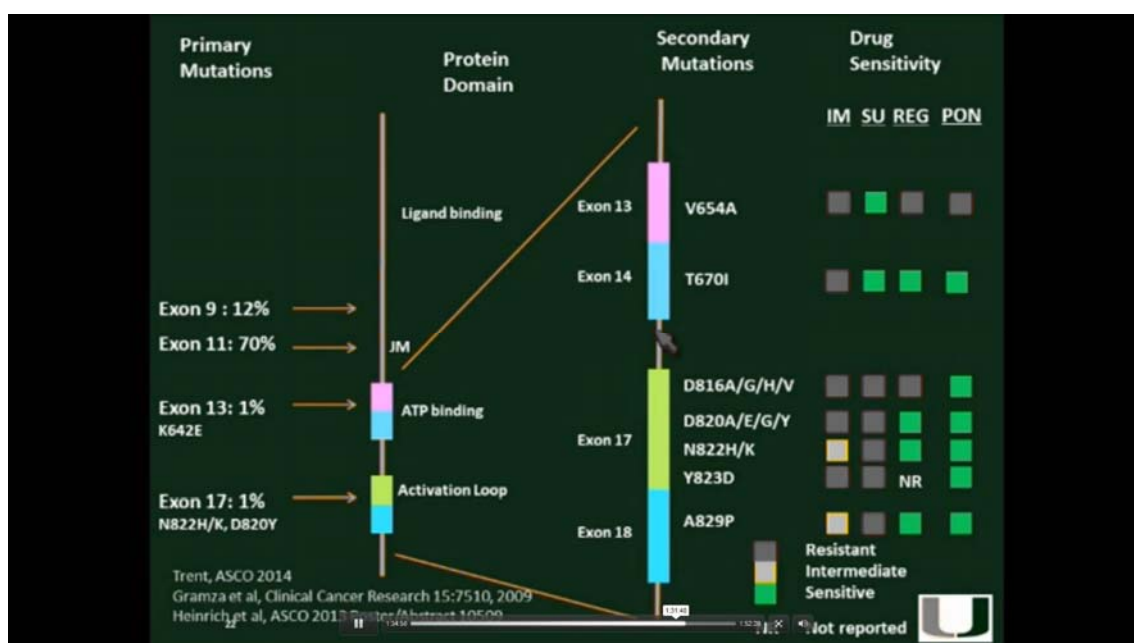


イマチニブ耐性の原因 その7 2016.11.25 by Sunny NC (GIST 二次変異に効く薬)

GIST 治療の第一線薬はグリベック、一般名はイマチニブ (imatinib)です。第二線薬はスーテント、スニチニブ (sunitinib)で、第三線薬はスチバーガ、レゴラフェニブ (regorafenib)です。

第二線薬、第三線薬の効能は二次変異の種類により違うとのことです。去年 Dr. Trent のプレゼンテーションで説明された画像を添付しました。右端に IM (imatinib), SU (sunitinib), REG (regorafenib), PON (ponatinib) が効く変異が グリーンの箱で示されています。



灰色の箱が示すように、imatinib (一般名は Glivec または Gleevec) はこれら二次変異には効きません。グリベック服用は Exon9、Exon11 の変異の原発腫瘍に効果があり、増殖抑制または縮小中に、これら二次変異をもつ組織は2倍、その2倍、更にその2倍と累乗的に増殖します。これらの増殖は大きくなるにつれて大になり、驚異的になります。これは耐性[6]のグラフで説明しました。

ちなみに、これら抗癌剤一般名は接尾辞、サッフイクス ”-tinib” または ”-nib” で終わっていますが、これらは kinase inhibitor、キナセ抑制剤を示します。

左端に **Primary Mutations**、一次変異とその頻度が示されています。Exon9 と 11 が GIST 全体の 82%ですが、Exon13, 17 も各 1%ほどの頻度でおこり、全体の 84%です。残りは解析しなかったかできなかった変異か、PDGFR α と **Wild Type**, 即ちエクソゲノムに変異が認められなかったものも含まれるでしょう。一般的に **Wild Type** は全体の 12~15%で、イマチニブがほとんど効きません。

二次変異の頻度は示されていませんが、主に Exon13, 14, 17 そして 18 に起こるようです。その右に書かれているのはそれらエクソン内のどのコドン (codon) に起こるかが示されています。二次変異の数字はそのコドン番号を示しています。コドン番号前のアルファベットは通常そのコドン場所に存在するアミノ酸の一文字表記です。数字後のアルファベットは変異によりすり替えられたアミノ酸です。例えば、Exon13 の二次変異 V654A は、通常コドン 654 番は V, バリンですが、それが A,アラリンにすり替えられた変異を示します。

アミノ酸は 20 種ありますが、これらの一文字表記は下の Wiki を見てください。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%A2%E3%83%9F%E3%83%8E...>

この画像によると sunitinib は Exon13, V654A の変異と Exon14, T670I の変異に効くが、それ以外は効能がないようです。regorafenib は Exon14, T670I の変異の他に Exon17 の D820A/E/G/Y、N822H/K と Exon18, A820P の変異にも効くようです。

最後の ponatinib は pegorafenib が効く変異のほかに二つの変異に効くようです。ponatinib は他の GIST 薬に耐性を示した患者対象の治験 2 相が去年終わっています。その結果は去年 G.net にポストしました。原文要約は下で読めます。

<http://meetinglibrary.asco.org/content/148063-156>

結論に「ポナチニブは、特に KIT エクソン 11 突然変異を有する患者が TKI 抑制剤で失敗した後に進行した GIST 患者に臨床的効果があった」と書かれています。治験三相は？と ClinicalTrial.gov を調べましたが、出てきませんでした。