

# Crizotinib – nový liek v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc?

MUDr. Lenka Medvecová

POKO Poprad, s. r. o.

V roku 2010 zaujala v liečbe pľúcneho karcinómu nová molekula – crizotinib. Crizotinib (PF-02341066) je ATP kompetitívne selektívny inhibítor kinázy anaplastického lymfómu (ALK). U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc s aktiváciou ALK priniesla liečba crizotinibom v štúdií fáz 1/2 pozoruhodné výsledky. Článok je stručným prehľadom doteraz známych informácií o tomto novom lieku.

**Kľúčové slová:** crizotinib, EML4-ALK preskupenie, štúdia A8081001.

## Crizotinib – a new molecule in the treatment of lung cancer?

Crizotinib is a new molecule that attracted great attention in the treatment of lung cancer in 2010. Crizotinib (PF-02341066) is a selective ATP-competitive inhibitor of anaplastic lymphoma tyrosine kinase (ALK). The treatment with crizotinib has brought remarkable results in phases 1/2 study in case of patients with non-small cell lung cancer with activated ALK. This article is a brief review of current knowledge about this new drug.

**Key words:** crizotinib, EML4-ALK rearrangement, study A8081001.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7 (1): 52–54

## Úvod

**Crizotinib** (PF-02341066) – je perorálny kompetitívne selektívny inhibítor ALK a MET (mezenchymálny endoteliálny translačný faktor) tyrozínkináz, ktorý inhibuje tyrozínovú fosforyláciu aktivovanej ALK (1, 4, 5). Článok je stručným prehľadom doteraz známych informácií o tomto novom lieku.

## Mechanizmus účinku

Aktivovanú mutáciu alebo translokáciu ALK je možné identifikovať u niektorých typov nádorov, ako napríklad anaplastický veľkobunkový lymfóm, neuroblastóm, inflamatórny myofibroblastický tumor a nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC) (4). U nemalobunkového karcinómu pľúc je EML4-ALK (echinodermálna mikrotubulami asociovaná proteínu podobná 4 ALK) aberantný fúzovaný onkogén, ktorý vzniká inverziou na krátkom ramienku ľudského chromozómu 2 a kóduje cytoplazmatický chimerický proteín s kinázovou aktivitou (8). Blokádou danej tyrozínkinázy dochádza k zablokovaniu mnohých signálnych ciest, napríklad IRS1, IRS2, Shc, Shb, STAT3, ktoré sú kľúčové pre rast a prežívanie tumoróznych buniek NSCLC (1, 4, 5). U NSCLC boli identifikované aj ďalšie, raritné fúzie s ALK, a to napríklad KIF5B a TFG. Signálne cesty a tumorigenéza v týchto prípadoch prebiehajú odlišne, napríklad u TGF-ALK ide o Gfb2, Shc, PLC cesty (4, 5).

EML4-ALK onkogény nie sú frekventované u NSCLC, vyskytujú sa len u 2 – 7 % týchto tumorov (z 1 500 testovaných pacientov bolo len 82 ALK pozitívnych). V USA sa predpokladá približne

10 000 ALK pozitívnych prípadov NSCLC ročne. Prevalencia je skôr u mladších vekových skupín (posun o 10 – 15 rokov skôr), u nefajčiarov, ľahkých fajčiarov a u adenokarcinómov (4, 5).

## Klinický výskum

Bang a kol. na 46. výročnej konferencii ASCO a Camidge a kol. na 35. výročnom kongrese ESMO prezentovali výsledky štúdie fázy 1/1b (A 8081001), ktorá skúmala klinickú aktivitu crizotinibu u pacientov s ALK pozitívnym NSCLC.

**Vo fáze 1** bolo zaradených 37 pacientov, kde nebola potrebná aktivácia ALK. Dávky nad 200 mg a viac 2-krát denne dosiahli plazmatickú koncentráciu viac ako 120 ng/ml, čo bola predklinicky predikovaná efektívna koncentrácia. Crizotinib mal lineárnu farmakokinetiku, maximum plazmatickej koncentrácie bol dosiahnutý za 4 hodiny a rovnovážny stav koncentrácie za 15 dní pri podávaní 250 mg crizotinibu 2-krát denne. Polčas eliminácie bol 45 – 50 hodín a na farmakokinetiku nemala vplyv tukovo bohatá strava. Nauzea, vracanie, únava a hnačka boli najčastejšie nežiaduce účinky. Nauzea a vracanie boli nezávislé od dávky lieku, únava stupňa 3 sa vyskytla pri dávke crizotinibu 300 mg 2-krát denne a zvýšenie hepatálnych testov (ALT) stanovilo nakoniec maximálne tolerovateľnú dávku crizotinibu na 250 mg 2-krát denne, t. j. odporúčanú dávku pre ďalšie klinické skúšanie (2, 3, 4, 6).

**Vo fáze 1b (rozšírená kohorta)** bolo hodnotených 82 pacientov s ALK preskupením u pokročilého NSCLC. Medzi **kľúčové inklúzne kritériá** patrili: ALK pozitivita, merateľná choroba,

**Tabuľka 1.** Charakteristika pacientov podľa (4).

charakteristika pacientov	počet (%)
<b>pohlavie</b>	
muži	43 (52)
<b>vek</b>	
priemer	51
rozpätie	25 - 78
<b>rasa</b>	
kaukazská	46 (56)
ázijská	29 (35)
iná	7 (9)
<b>ECOG výkonnostný stav</b>	
0	24 (29)
1	44 (54)
2	13 (16)
3 a viac	1 (1)
<b>počet liečebných línií</b>	
0	5 (6)
1	27 (33)
2	15 (18)
3 a viac	34 (41)
neudané	1 (1)
<b>histológia</b>	
adenokarcinóm	79 (96)
skvamocelulárny karcinóm	1 (1)
iné	2 (2)
<b>fajčenie</b>	
nefajčiari	62 (76)
pod 10 balíčkorokov	15 (18)
nad 10 balíčkorokov	5 (6)

adekvátne orgánové funkcie a hematologické parametre, reštitúcia toxicity predchádzajúcich režimov liečby na stupeň 1, ECOG 0 – 2 a nebol žiaden limit v počte predchádzajúcich línii liečby. Pacienti užívali crizotinib 250 mg 2-krát denne do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity. Jeden liečebný cyklus predstavoval 28 dňovú liečbu (4).

Podrobná **charakteristika pacientov** je v tabuľke 1. Prevažovali skôr mladší predliečení nefajčiari s adenokarcinómom pľúc. Päťdesiatdeväť percent pacientov malo za sebou 2 a viac línii liečby a napriek tomu 83 % malo stále veľmi dobrý výkonnostný stav ECOG 0-1. Všetci pacienti mali aktivovanú ALK, pričom diagnostika prebiehala metódou fluorescenčnej hybridizácie in-situ (FISH). Tumorózna vzorka bola považovaná za FISH pozitívnu, ak viac ako 15 % buniek malo oddelený signál oblastí ALK5'a ALK3' alebo izolovaný signál v ALK3'. Retrospektívne bola realizovaná aj analýza pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) na 31 vzorkách. Z nich 29 malo rovnaký genotyp, kde exón 19 EML4 bol fuzovaný s exónom 20 ALK. Všetky vzorky boli negatívne na MET amplifikáciu, rovnako aj na EGFR mutáciu (4).

## Výsledky štúdie

46 pacientov z 82 dosiahlo parciálnu odpoveď na liečbu a 1 pacient dosiahol kompletnú odpoveď, čo predstavuje 57 % odpovedí. 27 pacientov, t. j. 33 % malo stabilnú chorobu, a tak celková kontrola ochorenia po 8 týždňoch liečby bola 87 %. Šesť pacientov, t. j. 7 % malo progresiu ochorenia. Medián trvania liečby bol 5,7 mesiaca, medián sledovania pre prežívanie bez progresie (PFS) bol 6,4 mesiaca (3, 4, 5). Na Európskej konferencii v Miláne v októbri 2010 boli prezentované výsledky s pridaním ďalších 21 pacientov. Celková liečebná odpoveď bola 56,2 % a medián trvania odpovede bol 36,3 týždňov. Medián prežívania bez progresie bol 9,2 mesiaca (6).

## Toxicita liečby

Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli nezávažná nauzea, vracanie a hnačka (tabuľka 2). 41 % pacientov malo poruchy videnia. Tie boli hodnotené ako nezávažné, vyskytovali sa pri prechode z tmy na svetlo a ich výskyt rýchlo klesal po 1. cykle liečby. Zo závažnej toxicity stupňa 3 išlo o eleváciu hepatálnych testov (AST a ALT) v 5 % prípadov, u 1 pacienta došlo k elevácii ALT stupňa 4. Tieto nežiaduce účinky sa najčastejšie vyskytli v 2. liečebnom cykle. Zaznamenaná bola aj hypofosfatémia, neutropénia, hypoxia, pneumonitída a pľúcna embolizácia (4, 6).

**Tabuľka 2** Nežiaduce účinky podľa (4).

nežiaduci účinok	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4	spolu
počet pacientov (%)					
nauzea	43 (52)	1 (1)	0	0	44 (54)
hnačka	38 (46)	1 (1)	0	0	39 (48)
vracanie	35 (43)	1 (1)	0	0	36 (44)
porucha videnia	34 (41)	0	0	0	34 (41)
obstipácia	18 (22)	2 (2)	0	0	20 (24)
periférne edémy	13 (16)	0	0	0	13 (16)
závrat	12 (15)	0	0	0	12 (15)
nechutenstvo	11 (13)	0	0	0	11 (13)
únava	8 (10)	0	0	0	8 (10)
<b>toxická stupňa 3 a 4</b>					
ALT elevácia			4 (5)	1 (1)	
AST elevácia			5 (6)	0	
lymfopénia			2 (2)	0	
hypofosfatémia			1 (1)	0	
neutropénia			1 (1)	0	
hypoxia			1 (1)	0	
pneumonitída			1 (1)	0	
pľúcna embolizácia			1 (1)	0	

## Komentár

Štúdia A8081001 s crizotinibom je mimoriadne zaujímavá v niekoľkých smeroch. Ukázala vysoký počet odpovedí s veľmi dobrým bezpečnostným profilom u ALK pozitívnych a výrazne predliečených pacientov, teda u selektovanej skupiny pacientov s NSCLC a aktiváciou ALK. Štúdia ukazuje, že pacient s NSCLC a ALK aktiváciou sa nevyskytuje frekventovane (len 2 – 7 %) a nie je ani typickým pacientom s NSCLC. Ide o mladších nefajčiarov alebo ľahkých fajčiarov s adenokarcinómom pľúc, ktorí nemajú agresívny priebeh ochorenia, pretože približne 60 % pacientov malo za sebou 2 a viac línii liečby, a napriek tomu 83 % malo stále veľmi dobrý výkonnostný stav ECOG 0 – 1 (4). Ďalej sa ukazuje, že sú rozdiely medzi ázijskou a neázijskou skupinou pacientov. U ázijskej populácie boli vyššie odpovede – až 76 % v porovnaní so 47 % u neázijskej populácie s paradoxne nižším výskytom toxicity. Vysvetlením je, zdá sa, odlišná farmakokinetika (7).

V niektorých klinických údajoch nachádzame zjavný korelát s erlotinibom a gefitinibom, inhibítormi tyrozínkináz EGFR, ktoré už majú miesto v liečbe NSCLC. Pozoruhodné však je, že všetky testované vzorky pacientov liečených crizotinibom, boli zároveň negatívne na EGFR mutáciu. Uvažuje sa preto o možnej mutačnej exkluzivite ALK a EGFR, ale zatiaľ ide len o nepotvrdenú hypotézu (4).

Ďalším predmetom diskusie je optimálna metodika stanovenia alterácie ALK. Napriek diskutovanej možnosti falošnej pozitivity je v súčasnosti FISH metodika považovaná za dostatočnú metódu stanovenia ALK statusu (4).

Choi a kol. publikoval objavenie dvoch **de novo** mutácií, ktoré boli zodpovedné za sekundárnu rezistenciu na liečbu crizotinibom, a teda aj progresiu ochorenia. Ide o mutácie C1156Y a L1196M. L1196 aminokyselina je lokalizovaná v jadre väzobného miesta crizotinibu, funguje ako tzv. strážca brány („gatekeeper“), preto má mutácia L1196M racionálne vysvetlenie mechanizmu získania rezistencie. Mechanizmus účinku mutácie C1156Y zostáva menej jasný (5, 8).

Azda najpozoruhodnejšou črtou výskumu crizotinibu je časovo krátky horizont spojený s prospektívnou genotypizáciou. V roku 2007 bol publikovaný výskyt EML-ALK translokácie u NSCLC, o 2 roky neskôr už existovali prvé správy o účinnosti crizotinibu u tejto diagnózy a iba 3 roky od iniciácie štúdie fázy 1 máme registrovanú štúdiu fázy 3. Naopak, trvalo približne 10 rokov výskumu, kým si napr. gefitinib z pôvodne „genotypovo nahých“ a aj neúspešných klinických štúdií našiel miesto v 1. línii liečby u EGFR mutovaných pľúcnych nádorov (4).

Aj keď primárnym cieľom štúdie A8081001 nebolo prežívanie bez progresie ani celkové prežívanie a rovnako nešlo ani o porovnávaciu štúdiu, dosiahnuté percentá odpovedí sú pozoruhodné

v porovnaní s približne 10 % odpovedí dosiahnutých v štúdiách s 2-líniovou liečbou (9). Musíme si však počkať na výsledky štúdií fázy 3, ktoré určia definitívne postavenie crizotinibu v liečbe NSCLC.

V súčasnosti prebieha niekoľko štúdií s crizotinibom. Štúdia fázy 3 – PROFILE 1007 – porovnáva liečbu crizotinibom so štandardnou liečbou (pemetrexed alebo docetaxel) v 2. línii u pacientov s pokročilým NSCLC a špecifickou ALK alteráciou génu. Plánuje sa ďalšia štúdia fázy 3 – PROFILE 1014, ktorá bude skúmať crizotinib v 1. línii v porovnaní s liečebným režimom pemetrexed plus platina u neskvamózneho karcinómu pľúc. Štúdia fázy 2 – PROFILE 1005 – skúma crizotinib v 2. alebo 3. línii liečby a štúdia fázy 1/2 – PROFILE 1002 – porovnáva erlotinib a crizotinib voči erlotinibu v 2. alebo 3. línii liečby.

### Záver

Crizotinib na základe doteraz získaných výsledkov sa javí ako veľmi sľubná liečebná

možnosť u ALK pozitívnych nemalobunkových karcinómov pľúc a mohol by mať významný terapeutický potenciál. Či sa crizotinib, prípadne ďalšie inhibítory ALK stanú novým štandardom liečby, ukážu až štúdie fázy 3. Doterajšie výsledky však potvrdzujú opodstatnenosť štandardnej prospektívnej genotypizácie, sú príkladom rýchleho klinického vývoja a cestou k personalizovanej liečbe u nemalobunkového karcinómu pľúc.

### Literatúra

1. Zou HY, Li Q, Lee JH et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res* 2007; 67: 4408–4417.
2. Kwak EL, Camidge DR, Clark J et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-MET and ALK inhibitor, PF-02341066. *J. Clin Oncol* 2009; 27: Suppl: 148 s.
3. Bang YJ, Kwak EL, Shaw AT et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor, crizotinib (PF-02341066), in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). (oral presentation) 46th ASCO Meeting, Chicago, IL, June 2010. Abstract LB-3.

4. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *NEJM* 2010; 363: 1693–1703.
5. Hallberg B, Palmer RH et al. Crizotinib – Latest Champion in the Cancer Wars? *NEJM* 363: 1760–1762.
6. Camidge DR, Bang YJ, Iatrata AJ et al. Clinical activity of crizotinib (PF-02341066), in ALK-positive patients with advanced non-small cell lung cancer (oral presentation) 35th ESMO Meeting, Milan, Italy, October 2010.
7. Ou S-H I, Salgia R, Clark J et al. Comparison of crizotinib (PF-02341066) pharmacokinetics between Asian and non-Asian patients with advanced malignancies (oral presentation). 4th Asian-Pacific Lung Cancer Conference (APLLC) Meeting, Seoul, South Korea, December 2010.
8. Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *NEJM* 2010; 363: 1736–1739.
9. Gridelli C, Arzidoni A, Ciardiello F et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 430–40.

**MUDr. Lenka Medvecová**

POKO Poprad, s. r. o.

Mnohelová 2, 058 01 Poprad  
medvecova.l@pyrimor.sk

- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

# Bratislavské onkologické dni XLIX. ročník



18. – 19. október 2012  
Hotel Holiday Inn, Bratislava

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)

### Organizátor

Ing. Monika Liedlová  
SOLEN, s. r. o.  
Lovinského 16, 811 04 Bratislava  
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384  
e-mail: kongres@solen.sk  
[www.solen.sk](http://www.solen.sk)  
sekcia kongresy a semináre

### HLAVNÁ TÉMA

# ZRIEDKAVÉ NÁDORY (ORPHAN TUMOR)



Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION