

W ostatnich latach wykazano wartość inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Rola aktywacji szlaku kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) i obecność genu fuzyjnego *EML4-ALK* stanowią nowy cel molekularny w badaniach nad patogenezą i leczeniem NDRP. Rearanżację w genie *ALK* obserwuje się u 3–5% chorych na NDRP. Kryzotynib jest doustnym inhibitorem aktywności kinazy ALK zarejestrowanym do leczenia chorych na NDRP z obecną rearanżacją w genie *ALK*. Zastosowanie kryzotynibu umożliwia uzyskanie przeżycia wolnego od progresji choroby 7–10 miesięcy przy 50–60% obiektywnych odpowiedzi. Praca stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego roli kryzotynibu w leczeniu chorych na NDRP z obecnym zaburzeniem molekularnym w genie *ALK*. Przedstawiono zagadnienia z zakresu: diagnostyki zaburzeń molekularnych w *ALK*, wyników badań klinicznych poszczególnych faz oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa kryzotynibu oraz omówiono prawdopodobne przyczyny oporności i metody postępowania po niepowodzeniu leczenia.

**Słowa kluczowe:** kryzotynib, ALK, gen fuzyjny, niedrobnokomórkowy rak płuca, inhibitor tyrozynowej kinazy.

## Kryzotynib w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Adam Płużański, Aleksandra Piórek, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Rak płuca to najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy – rocznie na świecie jest rozpoznawany u ok. 1,6 miliona osób. Jednocześnie stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i kobiet (ok. 1,4 miliona rocznie) [1]. U ok. 70–80% chorych rozpoznawany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Uogólnione stadium choroby jest stwierdzane pierwotnie u ponad 40% chorych – u części z nich stosuje się leczenie systemowe, a mediana czasu przeżycia wynosi wówczas 6–10 miesięcy [1].

Dotychczas typ histologiczny i inne czynniki patomorfologiczne nie były brane pod uwagę przy wyborze rodzaju chemioterapii. W ostatnich latach ustalono znaczenie niektórych zaburzeń molekularnych w patogenezie NDRP i wykazano wartość inhibitorów tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) w leczeniu, co uzasadnia indywidualne podejście w wyborze optymalnego postępowania. Podczas gdy pierwsza rejestracja inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR dopuszczala stosowanie inhibitorów tyrozynowych kinaz u chorych niezależnie od charakterystyki molekularnej, dopiero odkrycie wartości predykcyjnej obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* komórek NDRP umożliwiło optymalizację wskazań i wyodrębnienie grupy chorych odnoszących rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia. Analizy retrospektywne i kilka prospektywnych badań potwierdziło, że zastosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR u chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji aktywującej *EGFR* umożliwia uzyskanie ponad 60% obiektywnych odpowiedzi i wydłużenie przeżycia wolnego od progresji do 12 miesięcy w porównaniu ze standardową chemioterapią [2–5]. Obserwowane wyniki leczenia ukierunkowanego molekularnie potwierdziły zasadność poszukiwania innych potencjalnych celów molekularnych.

### Gen fuzyjny *ALK-EML4*

Nowym celem molekularnym jest szlak kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Od końca lat 80. ubiegłego wieku zwracano uwagę na rolę zmian w budowie genu *ALK* w patogenezie chłoniaka anaplastycznego z wielkich komórek i chłoniaka B-komórkowego oraz zarodkowego nerwiaka współczulnego [6]. W patogenezie guzów litych znaczenie zaburzeń szlaku ALK było słabo poznane.

W 2007 r. dwie niezależne grupy badaczy opisały rearanżację w genie *ALK* u niewielkiego odsetka chorych na NDRP [7, 8]. W przebiegu NDRP główne rearanżacje są następstwem fuzji *ALK* z *EML-4* (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), która powstaje w wyniku wewnątrzchromosomalnej inwersji krótkiego ramienia chromosomu 2 [Inv(2) (p21p23)] i prowadzi do połączenia eksonów 1-13 genu *EML-4* z eksonami 20-29 genu *ALK*. Otrzymane w rezultacie chimeryczne białko *EML4-ALK* zawiera N-końcową domenę *EML4* i fragment C-końcowy wewnątrzkomórkowej domeny kinazy tyrozynowej *ALK* [8].

Opisano również inne warianty genu fuzyjnego *EML4-ALK* – wszystkie zawierają zapis tej samej części cytoplazmatycznej *ALK*, ale posiadają inne punkty odcięcia *EML4* [9, 10]. Inne warianty połączenia *ALK* (np. z *TGF, KIF5B*) są rzadsze niż *EML4-ALK* i dotychczas nie poznano ich znaczenia klinicznego [7, 11]. W wyniku fuzji *EML4-ALK* dochodzi do – niezależnej od liganda – dimeryzacji domeny kinazy *ALK*, co powoduje krzyżową fosforylację cząsteczek *ALK* i samoaktywację. Wymienione zjawiska prowadzą do stałej aktywacji szlaku przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego, pobudzenia proliferacji i zahamowania apoptozy [8].

Gen fuzyjny *EML4-ALK* występuje u 3–5% chorych na NDRP [12, 13]. Chorzy, u których występuje rearanżacja *ALK*, są młodsi od osób bez wspomnianych zaburzeń (mediana wieku wynosi 52 lata). W grupie 141 chorych, u których stwierdzono przynajmniej dwie cechy demograficzno-kliniczne (kobiety, przedstawiciele rasy żółtej, osoby nigdy niepalące lub palące niewiele lub chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka), prawdopodobieństwo wystąpienia rearanżacji *ALK* wyniosło 13% [14]. Obecność komórek sygnetowych prawdopodobnie także ma znaczenie predykcyjne. Wystąpienie rearanżacji *ALK* wzajemnie wyklucza się z mutacjami w genach *KRAS* i *EGFR* [15].

Ostatnio zaobserwowano jednak, że u ok. 8% chorych z rearanżacją w genie *ALK* jednocześnie występuje mutacja *EGFR* lub *KRAS* [16]. Chorzy z obecnością fuzyjnego genu *EML4-ALK* są drugą – po osobach z mutacjami aktywującymi *EGFR* – grupą, dla której zarejestrowano lek ukierunkowany molekularnie.

W panelu ponad 120 kinaz, które oceniano pod względem aktywności doustnego selektywnego inhibitora *ALK* i *c-MET* (*c-mesenchymal-epithelial transition*) – kryzotybinu – potwierdzono 20-krotnie silniejsze selektywne powinowactwo do hamowania aktywności kinaz *ALK* i *MET* w porównaniu z innymi kinazami [17]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* kryzotybin hamuje fosforylację *ALK* i transdukcję sygnału, co w rezultacie skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1-S i indukowaniem apoptozy [18].

### Diagnostyka rearanżacji *ALK*

Badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* – FISH) jest testem laboratoryjnym wykorzystującym sondy DNA z fluorescencyjnymi barwnikami do wykrywania rearanżacji *ALK*, znajdujących się na chromosomie 2. w próbce tkankowej NDRP. Metoda polega na ocenie integralności genu *ALK*. Badaniu poddawany jest fragment tkanki nowotworowej utrwalonej w formalinie i przechowywanej w blockach parafinowych. Próbka zielona hybrydyzuje do regionu znajdującego się w bezpośrednim sąsiedztwie 5'*ALK*, a próbka czerwona do regionu 3'*ALK*. Za obecnością rearanżacji przemawia rozdzielenie sygnału lub pojedynczy sygnał z próbki czerwonej. Bliskie zestawienie sygnałów z próbek czerwonej i zielonej przemawiają za prawidłową kopią genu *ALK* [19].

Wynik testu jest dodatni, jeżeli przynajmniej 15% komórek – spośród przynajmniej 50 policzonych w badanym materiale – emituje intensywny sygnał [20].

Camidge i wsp. [21] wykazali, że średnio 54% komórek badanych w tkance nowotworowej chorych „*ALK*-dodatnich” wykazywała dodatni sygnał w badaniu FISH, natomiast

w sąsiadującej zdrowej tkance i w komórkach nowotworowych u chorych „*ALK*-ujemnych” tylko 5–7% komórek emitowało sygnał. Dodatkowo analiza przynajmniej 60 komórek dawała 100-procentową czułość i 100-procentową swoistość testu.

Badanie FISH (*FISH break-apart*) jest testem diagnostycznym zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do wykrywania rearanżacji *ALK* w NDRP w związku z rejestracją kryzotybinu w Stanach Zjednoczonych.

Trwają badania nad testem do wykrywania rearanżacji *ALK* z zastosowaniem badania immunohistochemicznego (IHC) przy użyciu przeciwciała swoistego dla białka *ALK*. Ponieważ w prawidłowej tkance płuca ekspresja *ALK* nie występuje, wykrycie *ALK* podczas analizy IHC teoretycznie potwierdza rearanżację w genie *ALK* [19]. W przeciwieństwie do komórek anaplastycznego chłoniaka wielokomórkowego, ekspresja *ALK* u chorych na NDRP z rearanżacją *ALK* jest ponad 5-krotnie mniejsza, co pomimo dobrej swoistości (97%) istotnie zmniejsza czułość testu (67%) [22]. Jest to spowodowane prawdopodobnie mniejszą aktywnością transkrypcyjną promotora *EML4* w porównaniu z *NPM* (*nucleophosmin*) zaangażowanym w fuzję *NPM-ALK* w anaplastycznym chłoniaku z wielkich komórek [20].

W opracowaniu znajduje się obecnie kilka przeciwciał monoklonalnych. Nowe i bardziej swoiste dla *ALK* przeciwciało D5F3 wykazało 100-procentową czułość i 99-procentową swoistość z pozytywną wartością predykcyjną 96% i negatywną wartością predykcyjną 100% [22]. Porównanie badania IHC przy użyciu nowych przeciwciał z analizą *Break-Apart FISH* wykazało, że pozytywny wynik (IHC 3+) lub nieobecność ekspresji (IHC 0) wykazuje całkowitą zgodność z FISH, natomiast w przypadku wyników pośrednich (IHC 2+ lub IHC 1+) niektóre wyniki analizy FISH potwierdzały obecność genu fuzyjnego [23, 24]. Wartość metody IHC i algorytm postępowania w przypadkach pośredniego barwienia wymaga walidacji i potwierdzenia w dalszych badaniach.

Zastosowanie kolejnej metody – odwrotnej transkryptazy reakcji łańcuchowej polimerazy (*polimerase chain reaction* – PCR) – do wykrywania rearanżacji *ALK* wymaga większej ilości materiału tkankowego niż badanie FISH, a sekwencja określanego zaburzenia molekularnego w *ALK* musi być znana [20].

Porównanie metody odwrotnej transkryptazy PCR z FISH i IHC w anaplastycznym chłoniaku z wielkich komórek wykazało największą zgodność wyników pomiędzy IHC i FISH, podczas gdy odwrotna transkryptaza PCR nie była tak czuła jak inne badania [20, 25].

### Kryzotybin – badania I fazy

W 2006 r. rozpoczęło się pierwsze wieloośrodkowe badanie zaprojektowane w celu określenia farmakokinetyki, maksymalnej tolerowanej dawki i charakterystyki niepożądanych działań kryzotybinu [17]. Przeprowadzone zostało wśród chorych na zaawansowanego raka jelita grubego i trzustki, mięsaka, anaplastycznego chłoniaka z wielkich komórek oraz NDRP. Maksymalną tolerowaną dawkę – zaleconą do dalszych badań – ustalono na poziomie 250 mg 2 razy na dobę. Stały poziom stężenia kryzotybinu uzyska-

no po 15 dniach leczenia, a okres półtrwania wynosił 43–51 godzin. Nie stwierdzono wpływu spożywania posiłku na farmakokinetykę kryzotynibu [26]. W trakcie trwania badania zaobserwowano znacznego stopnia odpowiedź na leczenie kryzotynibem u dwóch chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. W obu przypadkach w przeprowadzonych badaniach molekularnych stwierdzono rearanżację genu *ALK*. Zdecydowano o rozszerzeniu badania o grupę chorych na zaawansowanego NDRP z obecnością w komórkach guza rearanżacji *ALK* stwierdzonej testem FISH. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmowały m.in. stopień sprawności wg klasyfikacji ECOG 0–2, nieobecność przerzutów w mózgu wcześniej niepoddawanych leczeniu, prawidłową wydolność narządów. Liczba wcześniejszych linii leczenia nie miała znaczenia dla kwalifikacji chorych do badania. Od sierpnia 2008 r. do maja 2011 r. do badania włączono 149 chorych, u których stwierdzono rearanżację w genie *ALK* [12]. Grupę chorych ze zmianami molekularnymi w 97% stanowili chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka, nigdy niepalący (71%) lub byli palacze (28%), niezależnie od płci. Chorzy w wieku poniżej 65 lat stanowili 83% populacji badanej, a mediana wieku wyniosła 52 lata. Wśród 143 ocenianych chorych w czasie trwania obserwacji (mediana 16,3 miesiąca), obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 61% badanych (u 84 częściową odpowiedź i u 3 chorych całkowitą odpowiedź). Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi wyniosła 8 tygodni, czyli już w czasie pierwszej obrazowej oceny odpowiedzi wymaganej protokołem. U niektórych chorych w dodatkowym – wcześniej wykonanym – badaniu obrazowym zaobserwowano radiologiczną odpowiedź już po kilku dniach stosowania kryzotynibu [27]. W analizie dodatkowych czynników predykcyjnych nie wykazano zależności między częstością występowania obiektywnej odpowiedzi i demograficzno-klinicznymi czynnikami (płeć, wiek, stan sprawności i liczba poprzednich linii leczenia). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 49 tygodni. Wyniki badania potwierdziły znaczenie rearanżacji w genie *ALK*, która jest najistotniejszym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie kryzotynibem niezależnie od innych cech klinicznych. Wśród chorych otrzymujących kryzotynib mediana czasu wolnego od progresji choroby osiągnęła 9,7 miesiąca. Według Camidge i wsp. [12] czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie dłuższy w grupie 24 chorych otrzymujących kryzotynib w pierwszej linii leczenia w porównaniu z chorymi leczonymi w ramach kolejnych linii. Czas przeżycia wolnego od progresji wynosił – odpowiednio – 18,3 miesiąca i 9,2 miesiąca. Do czasu ukazania się publikacji nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego. Szacunkowe odsetki przeżycia 6-miesięcznego i 12-miesięcznego wyniosły – odpowiednio – 88% i 75%.

Ze względu na brak pełnych danych dotyczących przeżycia całkowitego Shaw i wsp. [28] przeprowadzili retrospektywną analizę przeżycia 82 chorych z obecną rearanżacją *ALK* leczonych kryzotynibem, 36 chorych z rearanżacją *ALK* nieotrzymujących kryzotynibu, 67 chorych z mutacją aktywującą *EGFR* i bez zmian w genie *ALK* oraz 253 chorych bez zmian molekularnych w genach *ALK* i *EGFR*, którzy uczestniczyli w badaniu I fazy. Obserwowano istotnie większy odsetek 2-letniego przeżycia wśród chorych z rearanżacją w *ALK*

otrzymujących kryzotynib w porównaniu z chorymi nieleczonymi kryzotynibem (57% i 36%). W grupie chorych z rearanżacją *ALK* w drugiej i dalszych liniach leczenia różnice w przeżyciach 2-letnich na korzyść chorych otrzymujących kryzotynib były istotnie większe i wyniosły 55% i 12%. Nie zaobserwowano różnic w przeżyciu w grupach chorych z rearanżacją *ALK* leczonych kryzotynibem i chorymi z mutacją aktywującą *EGFR* oraz bez rearanżacji *ALK* otrzymujących gefitynib lub erlotynib. Zastrzeżenia budzi retrospektywny charakter analizy oraz różnice w liczebnościach porównywanych grup.

### Kryzotynib – badania II fazy

Wieloośrodkowe badanie II fazy PROFILE 1005 zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności kryzotynibu u chorych po niepowodzeniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii. Po uzyskaniu wstępnych wyników badania I fazy wprowadzono poprawki do protokołu umożliwiające kwalifikację chorych ze stwierdzoną rearanżacją w genie *ALK* niezależnie od linii leczenia i metody wykrycia obecności genu fuzyjnego. Wśród 136 chorych wstępnie ocenionych w 2011 r. przez Crino i wsp. [29], 94% stanowili chorzy z rozpoznaniem gruczolakoraka, 68% niepalący, 53% kobiet. Ponad 93% chorych otrzymało wcześniej przynajmniej dwie linie chemioterapii. Odpowiedź na leczenie oceniono u 76 chorych, z których 41 (54%) uzyskało obiektywną odpowiedź. Ważną ze strony praktyki klinicznej częścią badania stanowiła ocena jakości życia i objawów związanych z nowotworem. Po dwóch cyklach leczenia zaobserwowano istotną poprawę w zakresie kontroli kaszlu, duszności, dolegliwości bólowych i ostatebienia.

Wyniki leczenia 255 pacjentów zakwalifikowanych do badania I fazy A8081001 i badania PROFILE 1005 były podstawą warunkowej rejestracji kryzotynibu przez FDA w 2011 r. Należy zauważyć, że dotychczas nie ma wyników bezpośredniego porównania kryzotynibu z chemioterapią pierwszej linii oraz wpływu na czas przeżycia całkowitego u chorych z rearanżacją w genie *ALK*.

### Kryzotynib – badania III fazy

Niezależnie od kontynuowania badań I i II fazy trwają badania III fazy oceniające skuteczność kryzotynibu u chorych z obecną rearanżacją w genie *ALK*. Badanie PROFILE 1014 dotyczy chorych, którzy dotychczas nie byli leczeni z powodu zaawansowanego NDRP – badanie polega na porównaniu kryzotynibu z chemioterapią złożoną z cisplatyny lub karboplatyny i pemetreksedu. Zakończenie badania jest planowane w grudniu 2013 r. [30].

Ostatnio zaprezentowano wyniki badania III fazy z losowym doborem chorych, w którym oceniano skuteczność kryzotynibu w drugiej linii leczenia w porównaniu z pemetreksedem lub docetakselem [31]. Do badania zakwalifikowano 374 chorych, u których stwierdzono rearanżację w genie *ALK*. Wśród 173 chorych otrzymujących kryzotynib wykazano istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS), co było zakładanym pierwszym punktem końcowym badania. Mediana PFS chorych leczonych kryzotynibem wyniosła 7,7 miesiąca w porównaniu z 3 miesiącami w ramieniu ze standardową

chemioterapią, a odsetki obiektywnych odpowiedzi wyniosły odpowiednio 62% i 20%. Wstępna analiza nie wykazała istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego, na co prawdopodobnie miało wpływ leczenie kryzotylinem po progresji choroby u 62% chorych otrzymujących chemioterapię. Warto zauważyć, że uzyskane przeżycie całkowite w obydwu grupach przekraczało 20 miesięcy, co jest wartością rzadko spotykaną wśród chorych otrzymujących paliatywną chemioterapię drugiej linii. Badanie PROFILE 1007 jest pierwszym badaniem III fazy bezpośrednio porównującym skuteczność kryzotylinu ze standardową chemioterapią u chorych z rearanżacją w genie *ALK*.

### Kryzotylin – toksyczność

U chorych leczonych kryzotylinem dominują działania niepożądane stopnia 1. i 2. wg CTCAE [32]. Do najczęściej obserwowanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności (53%), biegunka (43%), wymioty (40%), zaparcia (27%), osłabienie (20%) i jądowstręt (19%). Wysypka charakterystyczna dla terapii anty-EGFR była obecna u ok. 10% leczonych [12, 29]. Charakterystycznym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem kryzotylinu są zaburzenia widzenia w stopniu 1. i 2. obejmujące błyski, двоjenie, opóźnioną adaptację do światła lub rozmycia obrazu w obwodowej części pola widzenia. Wymienione objawy występują u ok. 62% chorych i obserwowane są przede wszystkim przy zmianach intensywności oświetlenia (ciemne–jasne lub odwrotnie). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. dotyczą najczęściej przejściowego i bezobjawowego zwiększenia stężenia aminotransferaz (5%) oraz osłabienia (2%). Zwracano też uwagę na możliwość wystąpienia zagrażającej życiu pneumotoksyczności (1,6% chorych) oraz wydłużenia odstępu QT, co może predysponować do zaburzeń rytmu serca [33].

### Kryzotylin – oporność

Podobnie jak w przypadku inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR, pomimo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie kryzotylinem, na pewnym etapie dochodzi do progresji choroby. Trwają badania nad identyfikacją mechanizmów powstawania oporności na kryzotylin. Jednym z przypuszczalnych mechanizmów jest powstawanie mutacji w genie zmniejszające działanie inhibitora tyrozynowej kinazy. Efektem powstałej mutacji może być ponadto aktywacja innego szlaku sygnałowego, co eliminuje potrzebę przejścia sygnału przez etap pierwotnie zahamowany przez lek. Zastosowanie inhibitorów kolejnych etapów przekazywania sygnału mogłoby być jednym ze sposobów przetamania oporności. Ze względu na fakt, że występowanie genu fuzyjnego *ALK* niemal wyklucza jednoczesną obecność mutacji *EGFR* i *KRAS* przypuszcza się, że aktywacja szlaku sygnałowego EGFR/KRAS może być odpowiedzialna za pojawienie się oporności na kryzotylin. W części komórek „ALK-dodatnich” mogą występować aktywujące mutacje już przed rozpoczęciem terapii, co potwierdza wystąpienie u niektórych chorych pierwotnej oporności na kryzotylin pomimo rearanżacji *ALK* [20, 34]. Trwają badania nad inhibitorami ALK II generacji, mającymi na celu przezwyciężenie pierwotnej i nabytej oporności [35, 36].

Interesującym mechanizmem przetamania oporności na kryzotylin może być zastosowanie inhibitorów białek szoku termicznego HSP90, które zaangażowane są w ochronę i stabilizację białka fuzyjnego EML4-ALK. Białko szoku termicznego jest białkiem opiekuńczym „chroniącym” podległe białko przed degradacją i niekorzystnym wpływem czynników środowiskowych (np. niedotlenienie, obecność wolnych rodników, wpływ promieniowania jonizującego lub chemioterapii), co w rezultacie ułatwia przetrwanie niestabilnym komórkom guza [37]. Teoretycznie, zahamowanie HSP90 prowadzi do degradacji EML4-ALK i zatrzymania dalszych szlaków sygnałowych ALK [20, 36, 38]. Dostępne są wstępne doniesienia wskazujące na aktywność kliniczną inhibitorów HSP90 u pacjentów „ALK-dodatnich” [20, 39, 40].

### Inne cele molekularne

Kryzotylin był pierwotnie zaprojektowany jako inhibitor szlaku MET. Trwają obecnie badania oceniające skuteczność w grupie pacjentów z NDRP z amplifikacją lub mutacją w genie *MET*. Ostatnio pojawiają się doniesienia na temat skuteczności kryzotylinu w innym zaburzeniu molekularnym dotyczącym 1% chorych na NDRP, jakim jest rearanżacja genu *ROS1*. We wstępnej analizie 14 chorych ze stwierdzoną rearanżacją w *ROS1* zanotowano 57% obiektywnych odpowiedzi, co stanowiło uzasadnienie dla dalszej weryfikacji perspektywnej znaczenia przedstawionego zaburzenia molekularnego [41].

### Podsumowanie

W ciągu ostatnich kilkunastu lat standardem leczenia NDRP – niezależnie od innych cech patomorfologicznych i klinicznych – była wielolekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Chemioterapia umożliwia osiągnięcie umiarkowanego wydłużenia przeżycia przy często istotnej toksyczności. Identyfikacja celów molekularnych stanowi istotny krok w optymalizacji leczenia zaawansowanego NDRP. Odkrycie roli mutacji aktywującej *EGFR* jako czynnika predykcyjnego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR stanowiło przełom w podejściu do indywidualizacji leczenia NDRP. Identyfikacja rearanżacji w genie *ALK* i wprowadzenie kryzotylinu jako kolejnego leku ukierunkowanego molekularnie skutecznego w leczeniu populacji pacjentów z tym zaburzeniem molekularnym stanowi dalszy krok w indywidualizacji postępowania i może prowadzić do poprawy wyników leczenia przy akceptowalnym profilu toksyczności. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na stosowanie standardowej chemioterapii wynosi 20–30%, a u chorych leczonych lekami ukierunkowanymi molekularnie z określonym biomarkerem predykcyjnym ponad 50%. W klinicznej praktyce możliwość zastosowania ukierunkowanych molekularnie leków dotyczy jedynie ok. 10–20% chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca.

Dotychczas nierozwiązanym zagadnieniem pozostaje brak zidentyfikowanych celów molekularnych w leczeniu raka płaskonabłonkowego.

Zastosowanie kryzotylinu w grupie chorych z rearanżacją w genie *ALK* umożliwia uzyskanie ok. 60% obiektywnych odpowiedzi i wydłużenie czasu przeżycia do progresji do ok. 10 miesięcy.

Istotnym elementem dalszych badań powinna być identyfikacja mechanizmów oporności i opracowanie metod leczenia po progresji.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

#### Piśmiennictwo

- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
- Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 11-23.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131: 1190-203.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4232-4235.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1773-80.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3143-9.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
- Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1450-4.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2081-6.
- Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: CRA7506.
- 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. *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: 3509.
- Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 3314-22.
- Shaw AT, Forcione DG, Digumarthy SR, Iafraite AJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 21-2011. A 31-year-old man with ALK-positive adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2011; 365: 158-67.
- Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 471-85.
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5581-90.
- Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1561-71.
- Paik JH, Choe G, Kim H, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 466-72.
- Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 459-65.
- Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1386-92.
- Tan W, Wilner KD, Bang Y, et al. Pharmacokinetics (PK) of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients. *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: 2596.
- Ou SH, Bazhenova L, Camidge DR, et al. Rapid and dramatic radiographic and clinical response to an ALK inhibitor (crizotinib, PF02341066) in an ALK translocation-positive patient with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 2044-6.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-12.
- Crinč L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: 7514.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01154140>. Accessed 10 Oct 2012.
- Shaw AT, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 9): ix21 LBA1 PR.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03. In Edition 2010.
- Xalkori [crizotinib, package insert]. In: Edition New York, NY: Pfizer Inc. 2011.
- Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011; 71: 6051-60.
- Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19: 679-90.
- Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7535-40.
- Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 111-37.
- Normant E, Paez G, West KA, et al. The Hsp90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models. *Oncogene* 2011; 30: 2581-6.
- Wong K, Koczywas M, Goldman JW, et al. An open-label phase II study of the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) as monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: 7500.

40. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4953-60.
41. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30: 7508.

**Adres do korespondencji****Adam Płużański**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: apluzanski@coi.pl

**Praca wpłynęła:** 5.11.2012  
**Zaakceptowano do druku:** 11.12.2012