

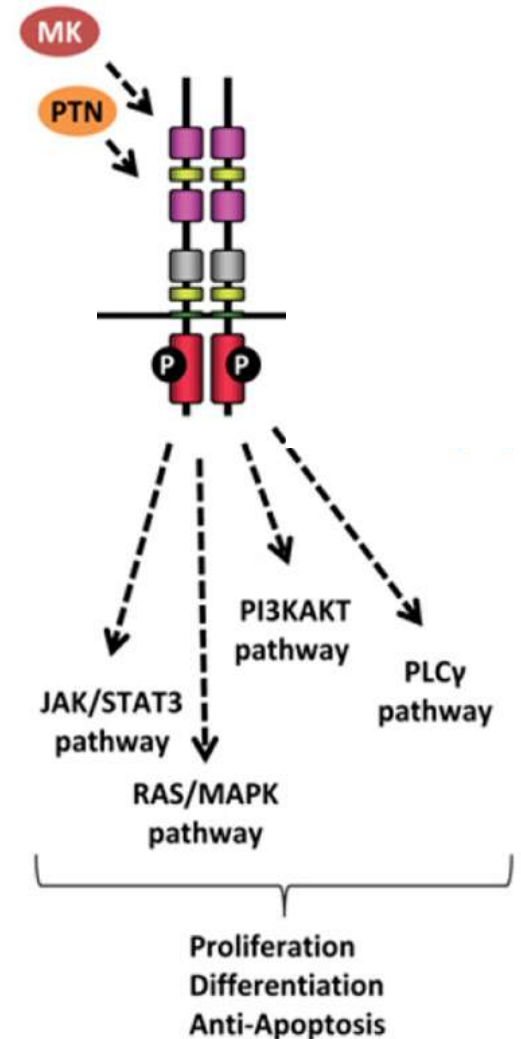
# ALK y cáncer de pulmón

Josep Castellví

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

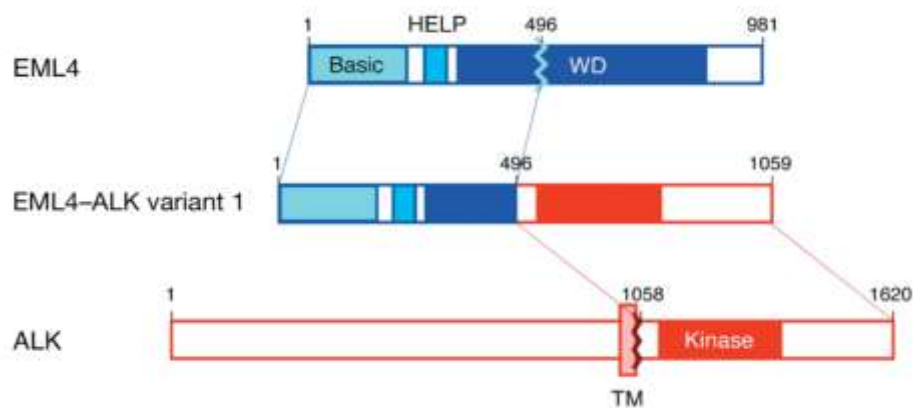
# Anaplastic Lymphoma Kinase

- Receptor tirosina-quinasa (200kDa) de la superfamilia del receptor de la insulina
- Linfoma anaplásico de células grandes (50-75%)
- Tumor miofibroblástico inflamatorio (50%)
- Neuroblastoma (6-12%)
- Reordenamientos
- Mutaciones germinales
- Amplificación



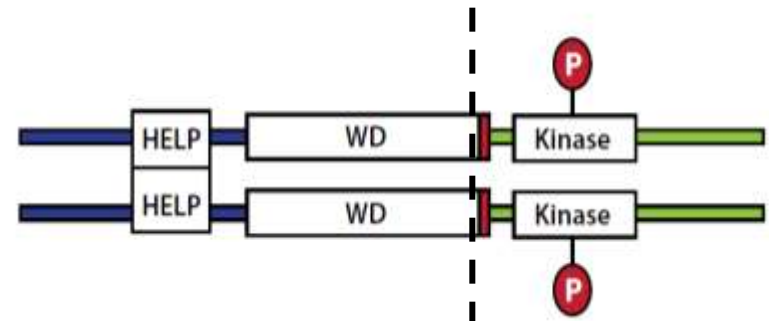
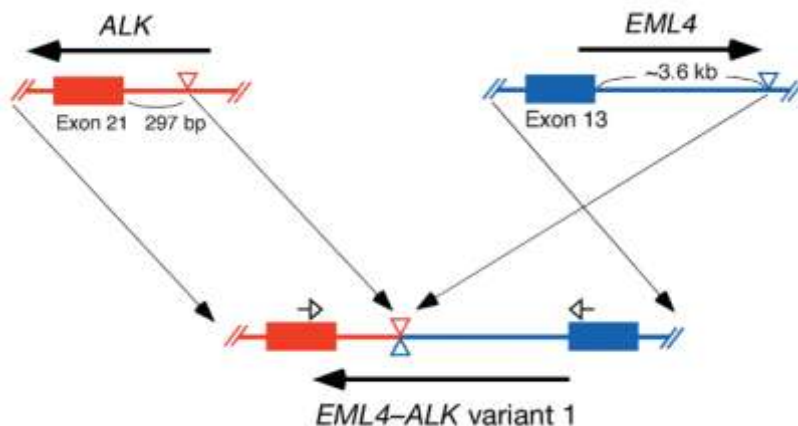
# EML4-ALK en carcinoma de pulmón

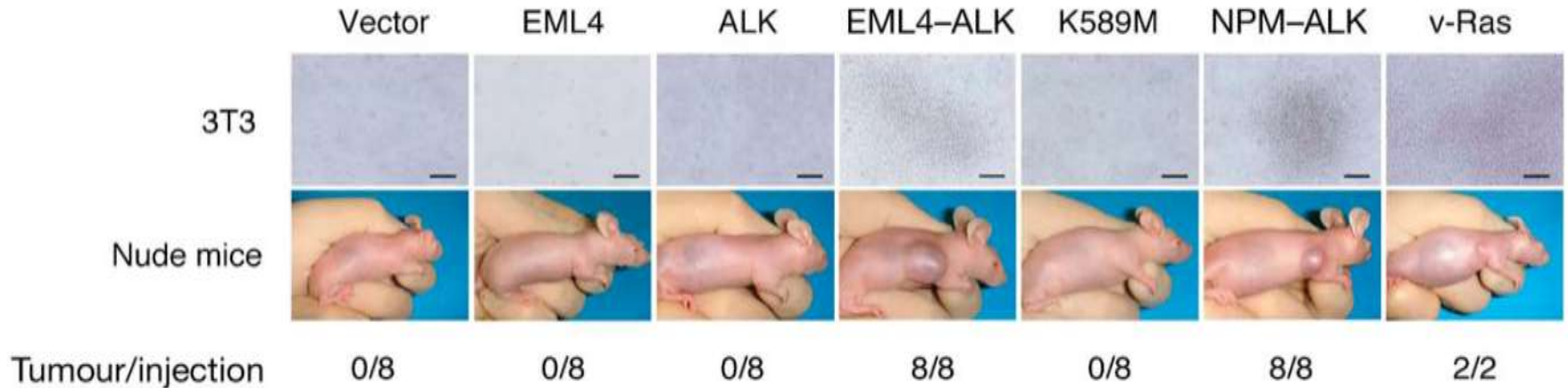
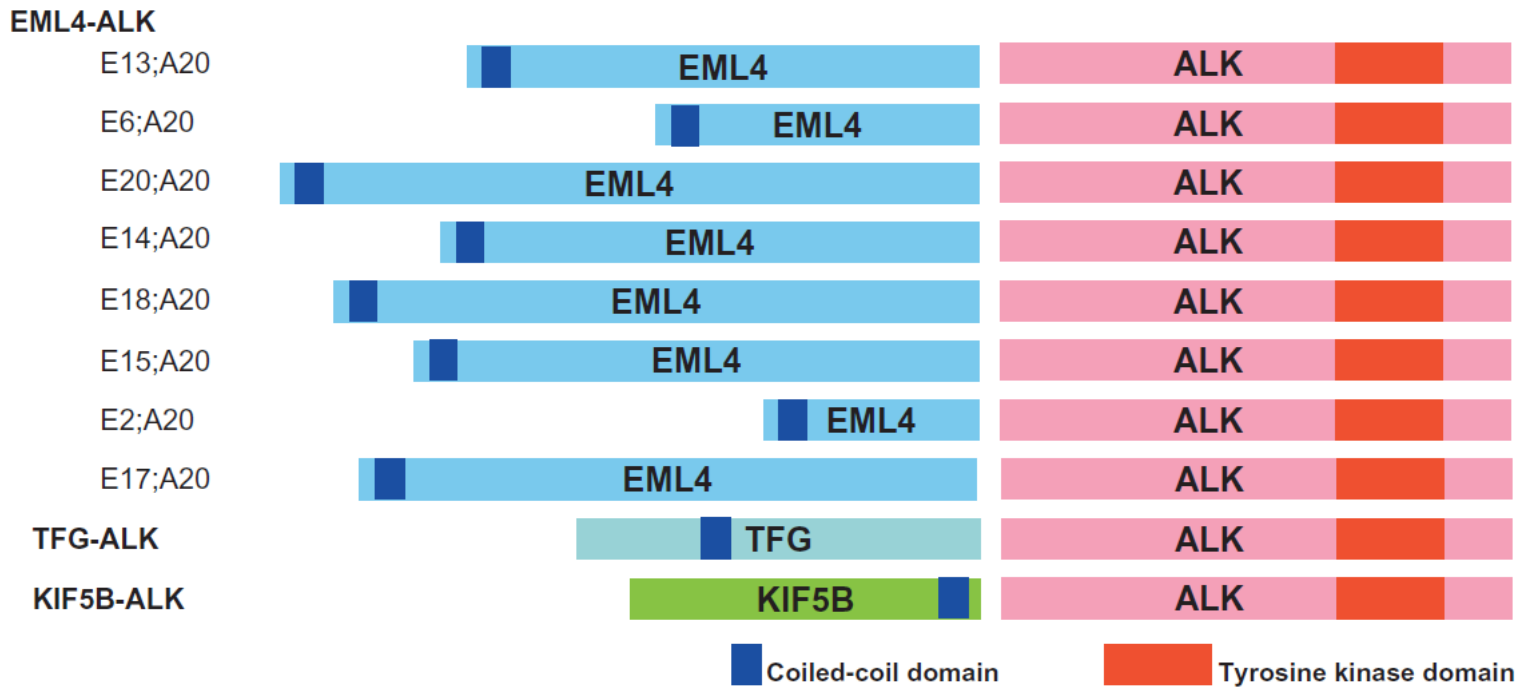
- Soda et al. Nature 2007, 448:561-566
- Rikova et al. Cell 2007, 131:1190-1203



## EML4

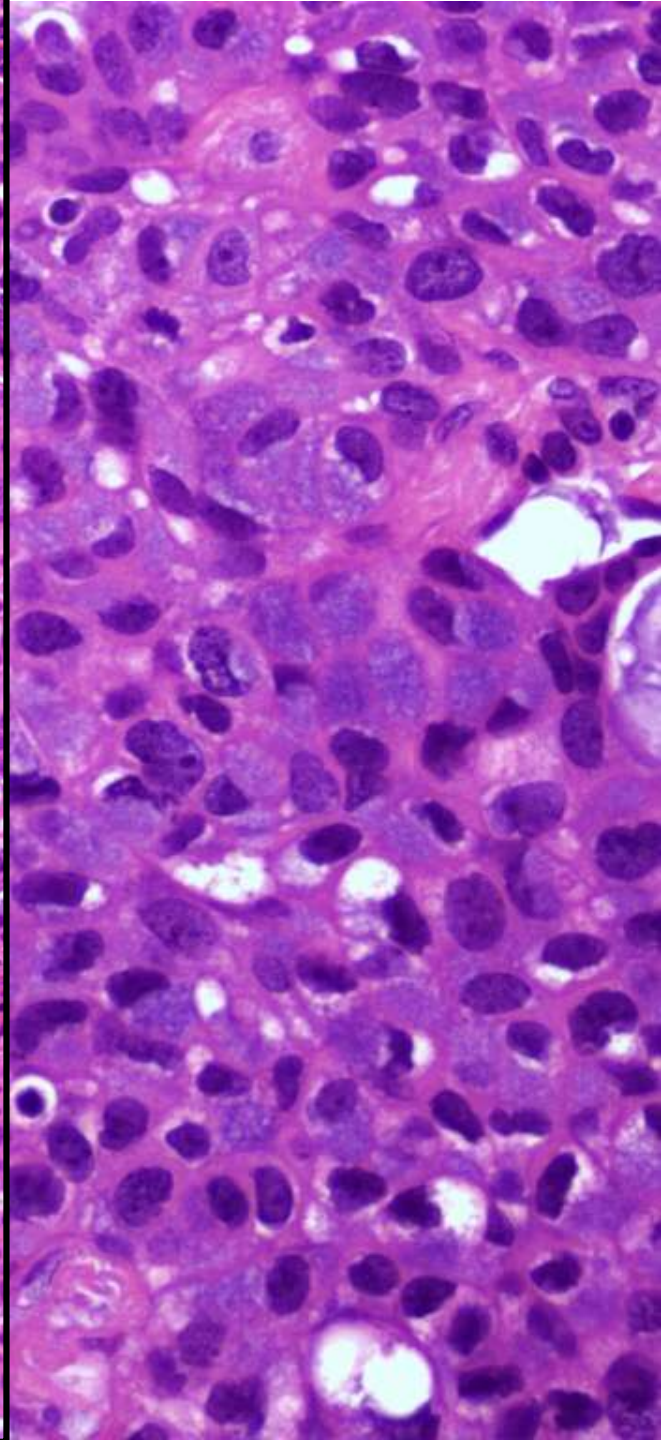
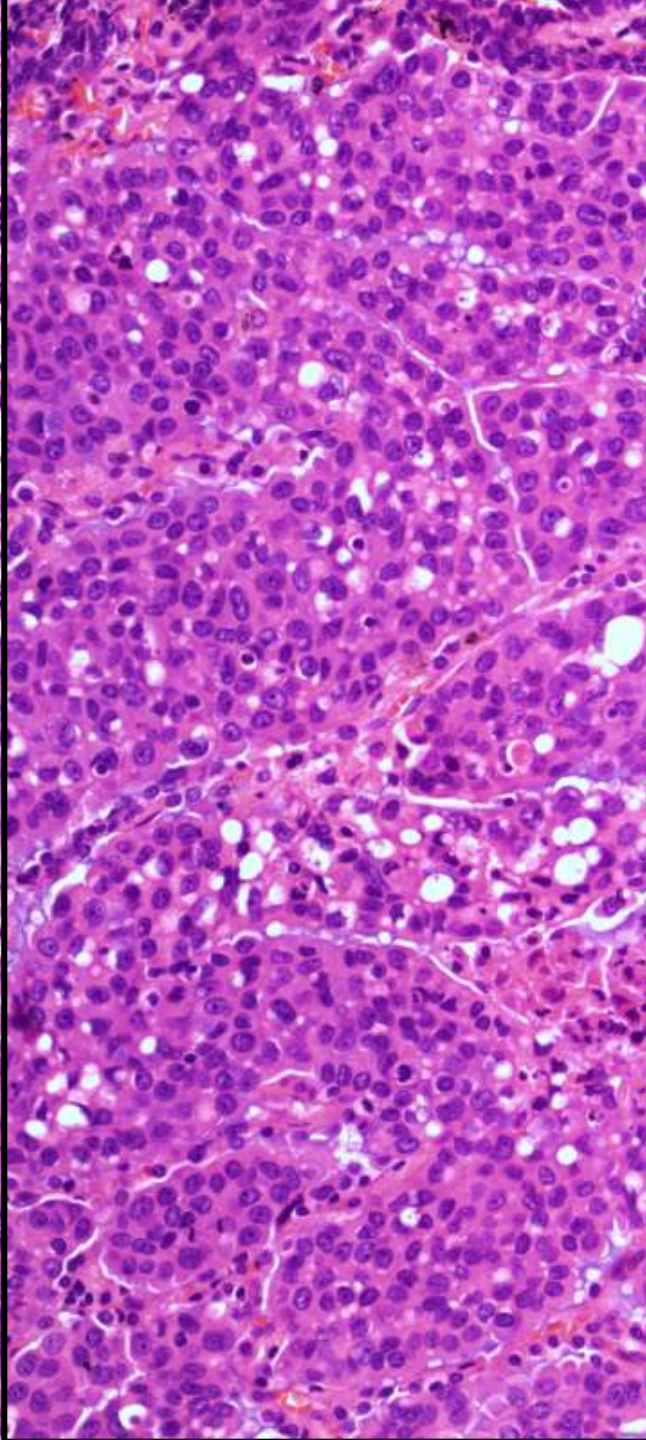
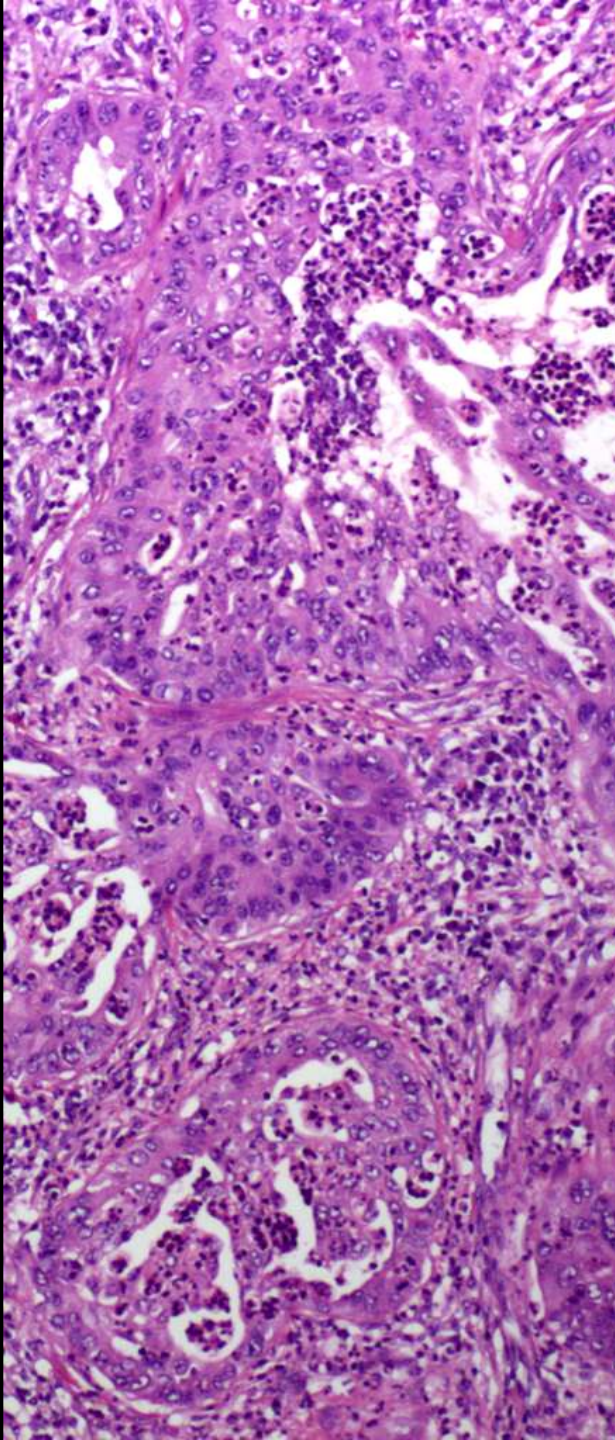
- Echinoderm microtubule-associated protein like 4
- Estabilización de los microtúbulos

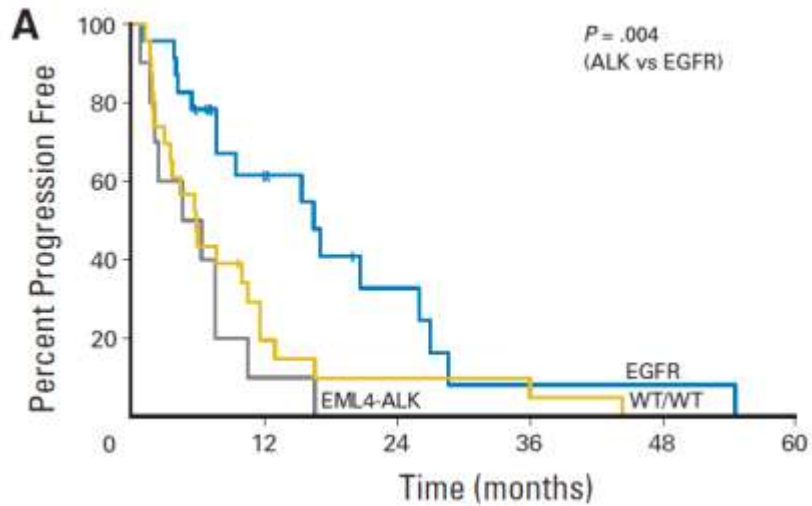




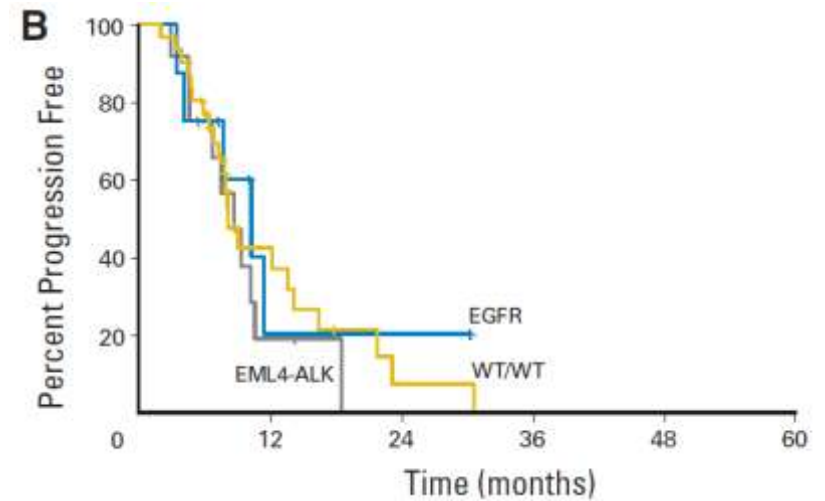
# Características clínico-patológicas

- Frecuencia: 3.8% (0.4-13.5%)
- Reordenamientos de ALK, mutaciones de EGFR y KRAS mutuamente excluyentes
- Edad: más jóvenes (media 10 años menos)
- Sexo: varones
- Tabaco: no fumadores o  $\leq 10$  paq/año
- Histología: adenocarcinoma
  - Patrón acinar (BAC)
  - Patrón sólido
  - Células en anillo de sello

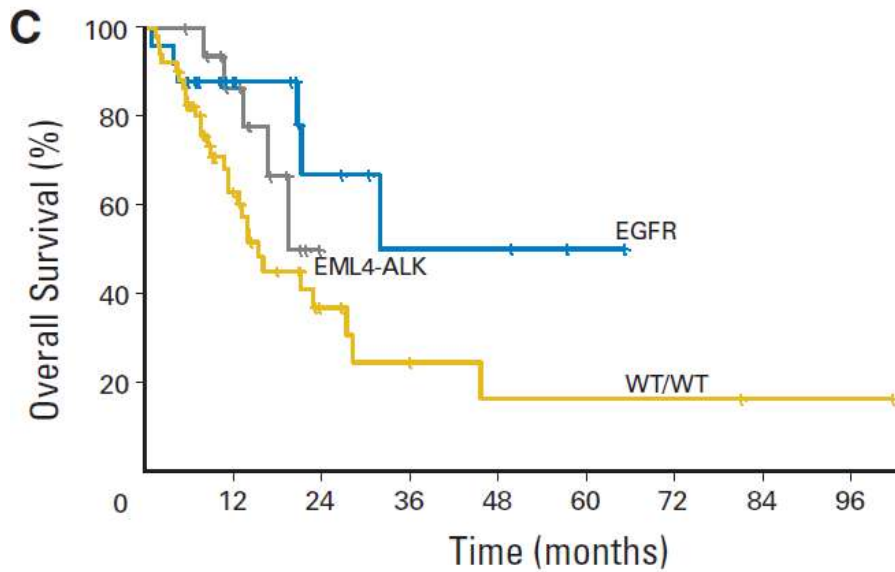




Inhibidores TK EGFR



QT basada en platinos



Shaw et al. J Clin Oncol 2009

# Crizotinib (PF-2341066)

Upstate 102  
kinase

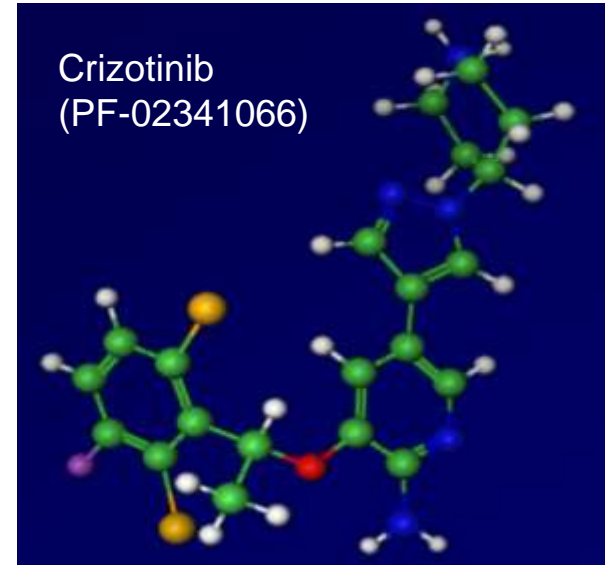
Cellular selectivity on 10 of 13  
relevant hits

Kinase	% Inhibition
Met(h)	94
Trk(h)	103
TrkA(h)	102
ALK(h)	100
TrkB(h)	100
Abl(T151)(h)	98
Yes(h)	95
Lck(h)	95
Rsrc(h) (SKY)	94
Axl(h)	93
Fes(h)	93
Lyn(h)	93
Ara(m)	91
Rsrc(h)	90
CDK2/cyclinE(h)	87
Fms(h)	80
EphA2(h)	79
Bmx(h)	79
EphB2(h)	77
Egr(h)	73
Fyn(h)	68
IRK(h)	64
CDK7/cyclinMAT1(h)	58
cSRC(h)	58
IGF-1R(h)	56
AuroraA(h)	54
Syk(h)	52
FGFR3(h)	50
PKCα(h)	50
BTK(h)	35
CDK1/cyclinB(h)	25
PI3K(h)	24
PRK2(h)	22
PAR-1B(h)	21
PKB(h)	21
Rsrc(h)	21
GSK3β(h)	18
Flt3(h)	17
MAPK1(h)	17
ZAP-70(h)	17
Abl(h)	16
c-RAF (h)	16
PKD2(h)	15
RORC-1(h)	14
Rsk3(h)	14
GSK3α(h)	11
CDK5/cyclinB(h)	10
PDGFRα(h)	10
Rsk1(h)	7
Src(h)	6
CHK1(h)	5
ErbB4(h)	5
Rsk2(h)	5
JNK1α1(h)	4
PKBα(h)	4
Btk(h)	3
CDK3/cyclinE(h)	3
PKCβ(h)	3
PKCδ(h)	3
CDK2/cyclinA(h)	2
PAK2(h)	2
PKCλ(h)	2
Pim-1(h)	1
PKCγ(h)	1
SAPK4(h)	1
CaMKIIβ	0
MKK7(h)	0
CaMKI(h)	0
CHK2(h)	-1
CK2(h)	-1
JNK3(h)	-1
MKK6(h)	-1
CK1δ(h)	-2
PKCθ(h)	-2
MAPK2(h)	-3
MEK1(h)	-3
PKCε(h)	-3
PKCζ(h)	-3
PKCη(h)	-3
PKCθ(h)	-3
PKCδ(h)	-3
MSK1(h)	-6
PDGFRβ(h)	-6
PKCδ(h)	-6
SAPPK(h)	-6
MAPKAP-42(h)	-7
PKA(h)	-7
AMPK(h)	-9
CDK6/cyclinD3(h)	-9
CKI(h)	-9
SAPPK(h)	-9
JNK3(h)	-10
PKB(h)	-10
IKKα(h)	-11
NEK2(h)	-11

13 kinase "hits"  
<100X  
selective for  
c-MET

Kinase	IC <sub>50</sub> (nM) mean*	Selectivity ratio
<b>c-MET</b>	<b>8</b>	<b>-</b>
<b>ALK</b>	<b>20</b>	<b>2X</b>
<b>RON</b>	<b>298</b>	<b>34X</b>
	<b>189</b>	<b>22X</b>
<b>Axl</b>	<b>294</b>	<b>34X</b>
	<b>322</b>	<b>37X</b>
<b>Tie-2</b>	<b>448</b>	<b>52X</b>
<b>Trk A</b>	<b>580</b>	<b>67X</b>
<b>Trk B</b>	<b>399</b>	<b>46X</b>
<b>Abl</b>	<b>1,159</b>	<b>166X</b>
<b>IRK</b>	<b>2,887</b>	<b>334X</b>
<b>Lck</b>	<b>2,741</b>	<b>283X</b>
<b>Sky</b>	<b>&gt;10,000</b>	<b>&gt;1,000X</b>
<b>VEGFR2</b>	<b>&gt;10,000</b>	<b>&gt;1,000X</b>
<b>PDGFRβ</b>	<b>&gt;10,000</b>	<b>&gt;1,000X</b>

\*The cellular kinase activities were measured using ELISA capture method

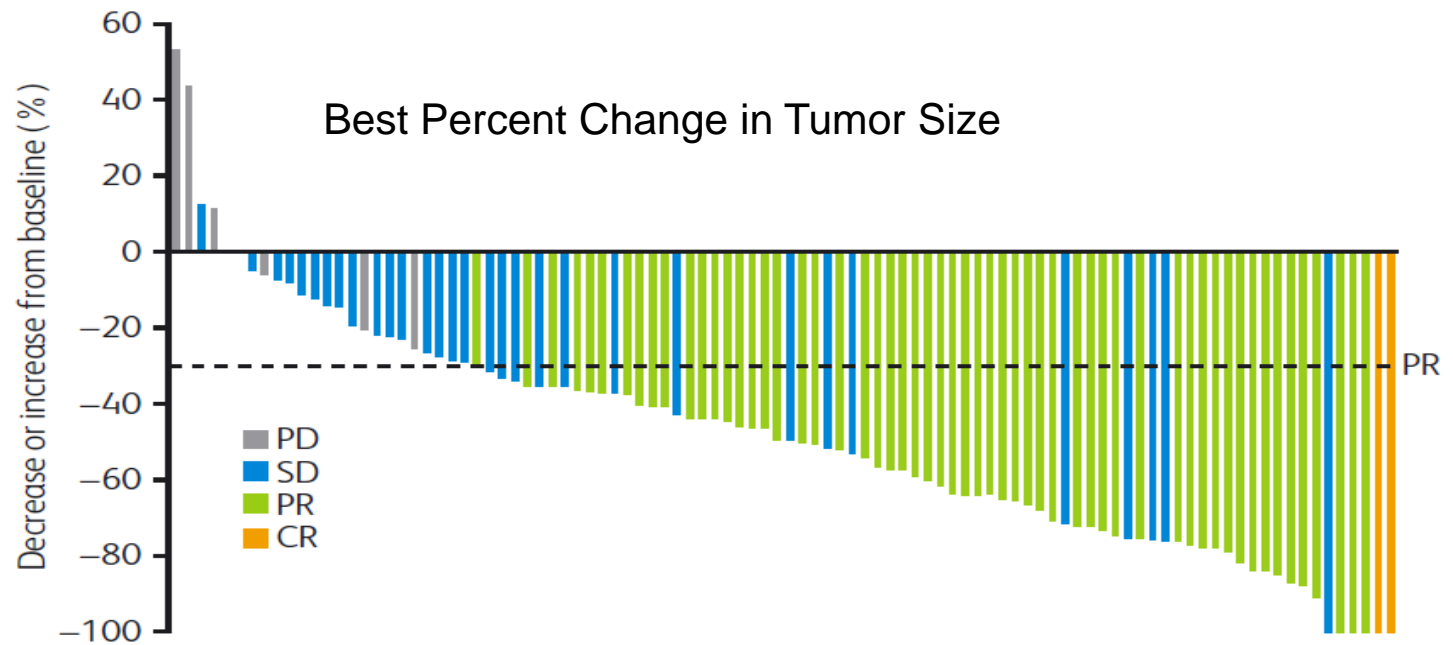


## Selectivity findings

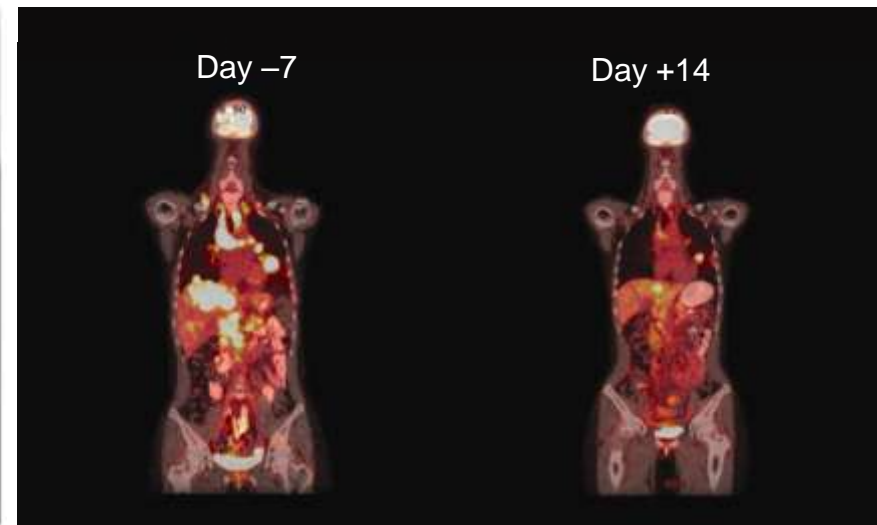
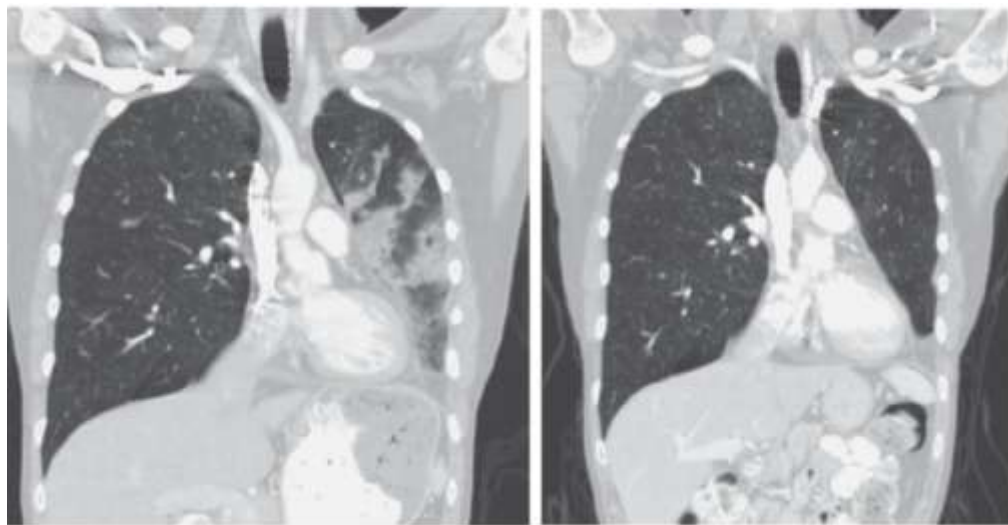
- Crizotinib – ALK and c-MET inhibition at clinically relevant dose levels
- Crizotinib – low probability of pharmacologically relevant inhibition of any other kinase at clinically relevant dose levels



Objective response rate (ORR; N=105): 56% (95% CI: 46, 66%)



PD: progressive disease SD: stable disease PR: partial response CR: complete response



## PROFILE 1007

### Principales Criterios de inclusión

- ALK positivos según el laboratorio central (FISH)
- 1 quimioterapia previa (basada en el platino)
- Enfermedad medible.
- ECOG 0-2

A  
L  
E  
A  
T  
O  
R  
I  
Z  
A  
C  
I  
Ó  
N

N=318

**Crizotinib 250 mg BID (n=159)**  
Administrado en un esquema de dosis continuo

**Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=159)**  
Infusión en el día 1 de un ciclo de 21 días

## PROFILE 1014

### Principales Criterios inclusión

- ALK positivos según el laboratorio central (FISH)
- Sin tto sistémico previo para enf localmente avanzada o Mtx.
- Enfermedad medible.
- ECOG 0-2

R  
A  
N  
D  
O  
M

N=320

**Crizotinib 250 mg BID (n=160)**  
Administrado en un esquema de dosis continuo

**Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin, 75 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin (AUC 5-6mg.min/ml), (n=160)**

# Sistemas de detección de EML4-ALK

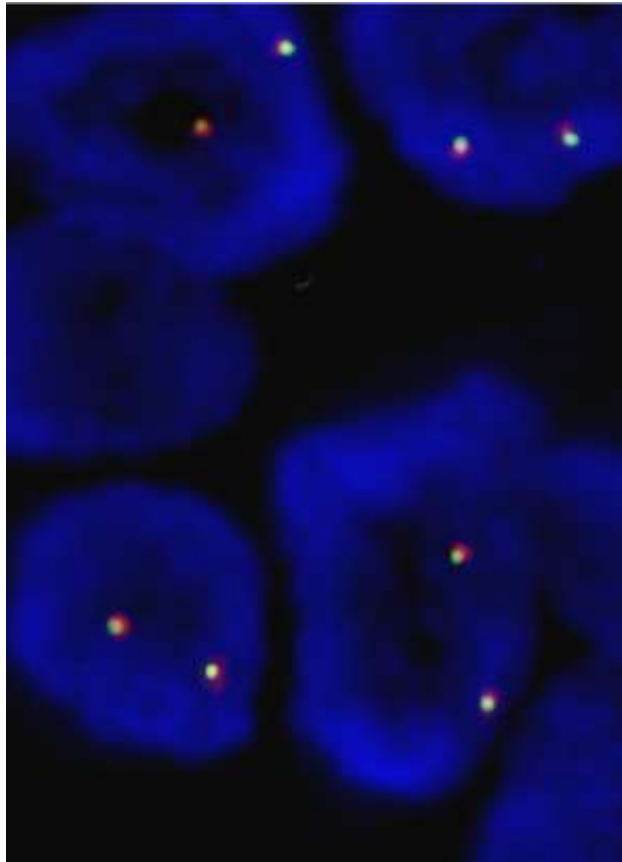
Técnica	Ventajas	Inconvenientes
RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Determina tipo de reordenamiento</li><li>• Altamente específica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No accesible en todos los centros</li><li>• Preferible material congelado</li></ul>
FISH	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alta sensibilidad y especificidad</li><li>• Material parafinado</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Falsos positivos y negativos</li><li>• No información sobre el 'partner'</li><li>• La valoración requiere experiencia</li><li>• No accesible en todos los centros</li></ul>
IHQ	<ul style="list-style-type: none"><li>• Accesible en la mayoría de centros</li><li>• Material parafinado</li><li>• Coste adecuado para screening</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilidad y especificidad no suficientes.</li><li>• Varios clones de funcionamiento desigual</li></ul>

# FISH

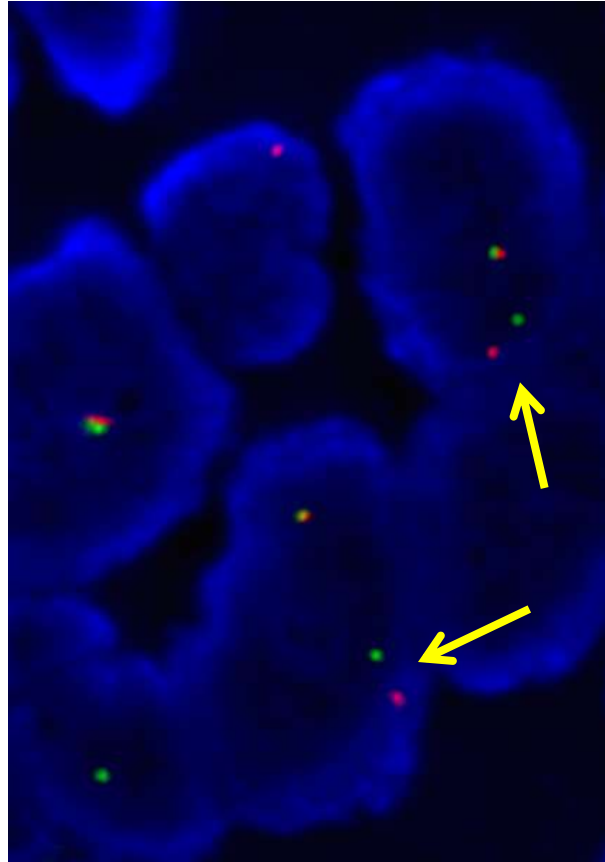
FISH positivo si se detectan señales separadas o señales rojas solas, en >15% de células



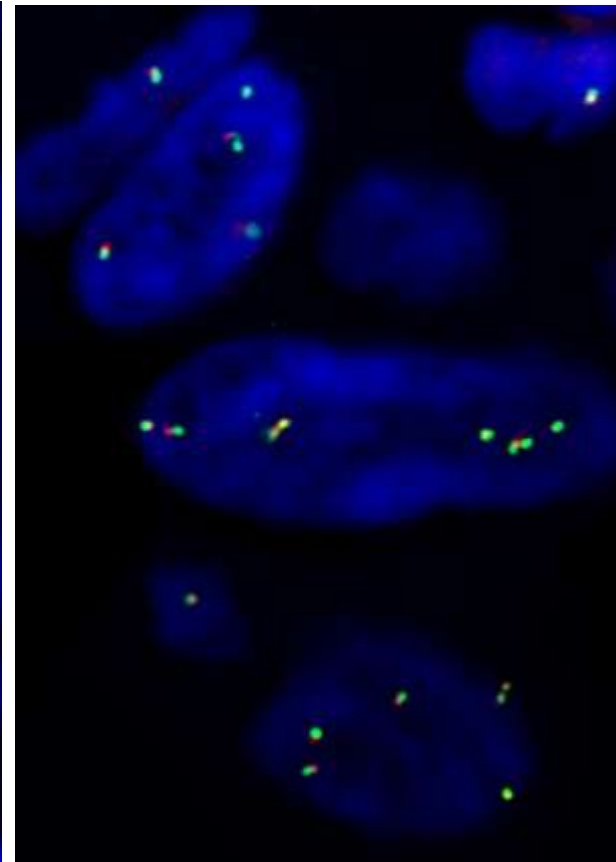
LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe



Negativo

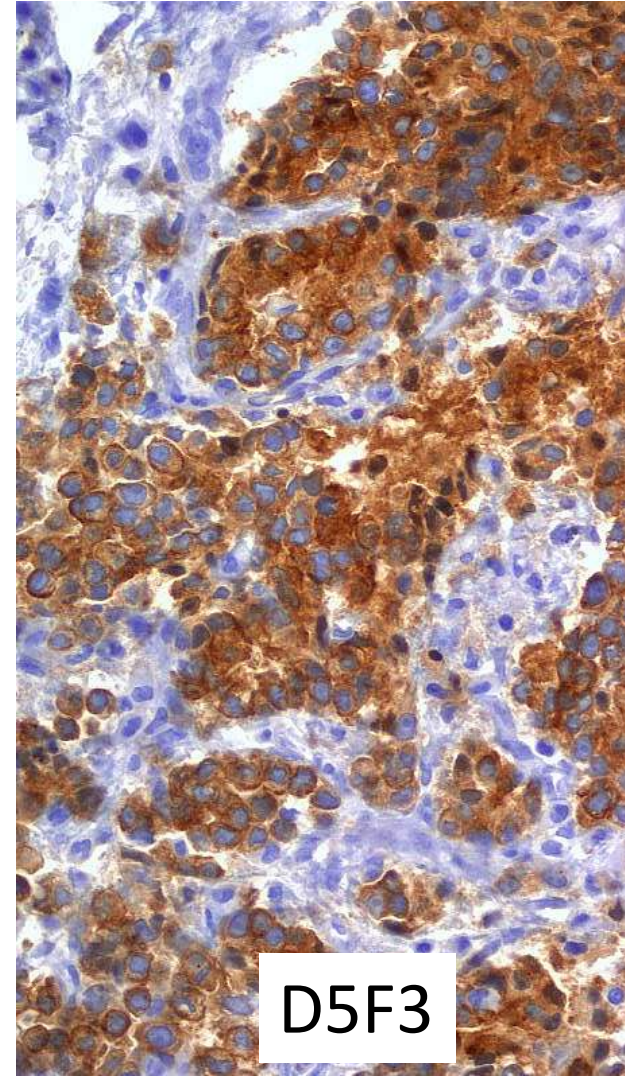
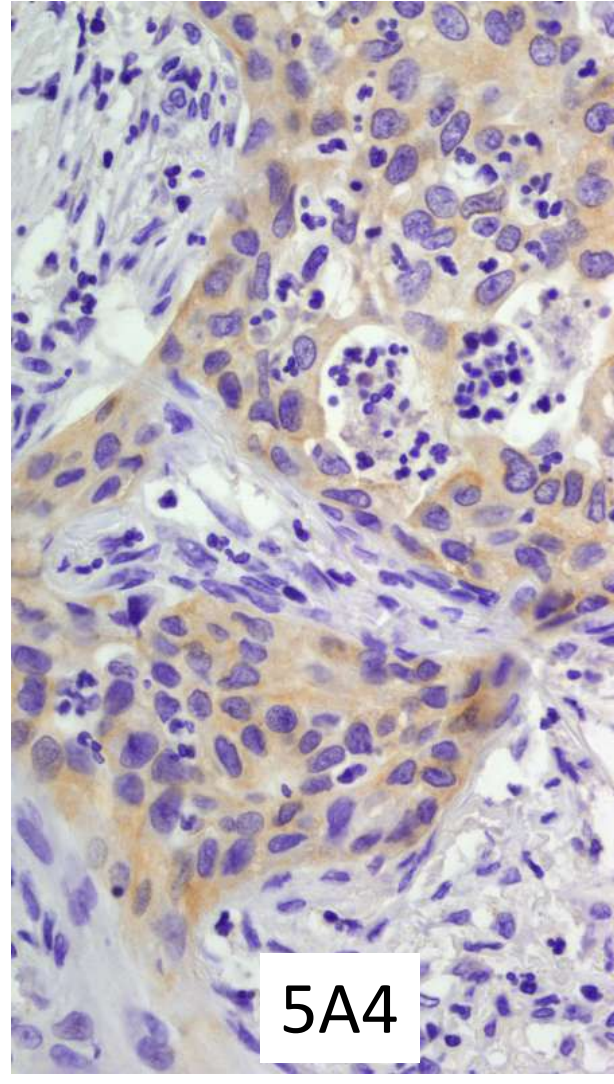
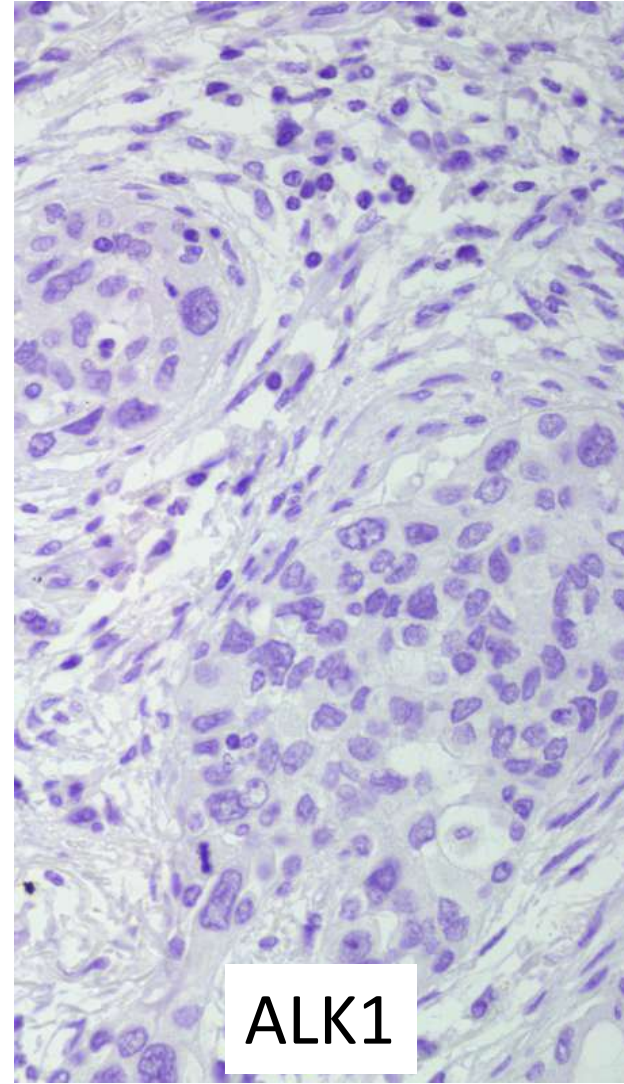


Positivo



Ganancias

# Inmunohistoquímica



# Resumen

- EML4-ALK poco frecuente (4%) en los carcinomas de pulmón de célula no pequeña
- Adenocarcinomas, no fumadores, varones
- Detección por FISH (IHQ)
- Los inhibidores de ALK (crizotinib) tienen un papel importante en el manejo de estos pacientes