



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

# Actualités pharmacologiques – le crizotinib (Xalkori®)



## Crizotinib (Xalkori®)

G. Vassal<sup>a,\*</sup>, G. Schleiermacher<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Direction de la recherche clinique, Gustave-Roussy, université Paris-Sud, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

<sup>b</sup> Inserm U830, équipe recherche translationnelle en oncologie pédiatrique, département d'oncologie pédiatrique, adolescents, jeunes adultes, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex, France

Reçu le 23 décembre 2013 ; accepté le 8 janvier 2014

Disponible sur Internet le 30 janvier 2014

### MOTS CLÉS

Crizotinib ;  
Thérapie ciblée ;  
Altération  
génétique ;  
Marqueur prédictif ;  
Développement  
médicamenteux  
pédiatrique

**Résumé** Le crizotinib est un médicament de thérapie ciblée, approuvé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, présentant une translocation EML4-ALK. C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui ciblent les gènes *ALK*, *MET*, *ROS1* et *RON*. Ces cibles sont aussi altérées dans plusieurs pathologies pédiatriques : translocation ALK dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, mutation et amplification ALK dans les neuroblastomes, surexpression ALK dans les rhabdomyosarcomes, amplification MET dans les hépatoblastomes. La dose recommandée chez l'enfant du crizotinib a été établie dans une phase I qui a montré des réponses anti-tumorales intéressantes, en particulier dans les LAGC. Le programme AcSé de l'Institut national du cancer évalue l'efficacité du crizotinib dans les cancers pédiatriques et de l'adulte présentant une altération de ALK, MET, voire ROS1. Pour garantir la sécurité des enfants et des adolescents ainsi qu'une évaluation optimale de la place du crizotinib dans les cancers pédiatriques, il ne doit être prescrit que dans le cadre d'un essai clinique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Crizotinib;  
Targeted therapy;  
Genetic alteration;

**Summary** Crizotinib is a targeted therapy agent, which has been approved in adults for treatment of non-small lung cancer with an EML4-ALK translocation. It is a tyrosine kinase inhibitor, which targets the genes *ALK*, *MET*, *ROS1* and *RON*. These genes are also altered in several pediatric malignancies: a translocation of ALK is observed in anaplastic large-cell

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [gilles.vassal@gustaveroussy.fr](mailto:gilles.vassal@gustaveroussy.fr) (G. Vassal).

Predictive marker;  
Pediatric drug  
development

lymphoma (ALCL) and inflammatory myofibroblastic tumors (IMT), whereas activating mutations and amplifications of *ALK* are observed in neuroblastoma, and overexpression of *ALK* is observed in rhabdomyosarcoma. *MET* can be amplified in hepatoblastoma. The recommended dose of crizotinib in children has been determined in a phase I study which has also shown anti-tumor effects especially in ALCL. The AcSé program of the French National Cancer Institute is now evaluating the efficacy of crizotinib in adult and pediatric cancers presenting with an alteration of *ALK*, *MET* or *ROS1*. In order to guarantee children's safety and in order to enable a satisfactory evaluation of the indication of crizotinib in pediatric malignancies, this drug should only be prescribed within the framework of a clinical trial.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Crizotinib (Xalkori®) est approuvé pour le traitement en deuxième ligne des cancers avancés non à petites cellules du poumon qui présentent une translocation du gène *ALK* (RCP EMA website). Il n'a pas pour le moment d'autre indication approuvée par l'agence européenne du médicament (EMA). C'est un inhibiteur de récepteurs tyrosine kinase qui cible les gènes *ALK*, *MET*, *ROS* et *RON*. Les cibles du crizotinib sont altérées, sous forme de translocation, mutation, amplification, surexpression dans plusieurs autres pathologies malignes que le cancer du poumon, dont plusieurs cancers pédiatriques. L'objectif de cet article est de faire le point sur la biologie des cibles du crizotinib dans les cancers pédiatriques, de décrire le médicament et les programmes de recherche clinique en cours chez l'enfant et l'adolescent.

## Le crizotinib

Le crizotinib est administré chez l'adulte par voie orale, à la dose de 250 mg deux fois par jour, pour le traitement des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules, *ALK* positif, en phase avancée de la maladie et ayant reçu déjà au moins un traitement. Soixante pour cent des patients ont une réponse tumorale et une survie moyenne sans progression de 9 mois (RCP). Le crizotinib s'est montré très significativement supérieur à la chimiothérapie [1].

Le crizotinib induit des effets secondaires chez environ un patient sur 5 (RCP). Les plus fréquents mais rarement sévères sont des troubles visuels (diplopie, photopsie, vision floue, détérioration de la vision, corps flottants dans le vitré), des nausées et vomissements, des troubles digestifs sous forme de diarrhée ou de constipation, des œdèmes et de la fatigue. Une élévation des transaminases hépatiques de grade 3 ou 4, réversible à l'arrêt du traitement a été observée chez environ 6% des patients. Le plus souvent le traitement a pu être repris à une dose diminuée. Un allongement du QT a été observé chez moins de 1% des patients adultes justifiant une surveillance ECG et une vigilance particulière chez les sujets à risque.

Le crizotinib est commercialisé par le laboratoire Pfizer. Il est disponible en gélules de 200 et 250 mg (de taille 0 et 1). Une suspension buvable a été développée. Elle n'a pas été approuvée pour le moment par les autorités de santé et n'est disponible que dans les essais cliniques.

## ALK et tumeurs pédiatriques

*ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) est un récepteur à activité tyrosine kinase qui a été identifié il y a presque vingt ans suite à la mise en évidence d'une translocation (2;5) dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) [2]. Depuis, une activation d'*ALK* par des mécanismes moléculaires distincts a été identifiée dans un large spectre de pathologies malignes y compris des cancers pédiatriques (Fig. 1).

Le gène *ALK* est localisé au niveau du chromosome 2p23 et code la protéine *ALK*, un récepteur à activité tyrosine kinase classique avec un domaine extracellulaire de liaison à un ligand, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire tyrosine kinase [3]. *ALK* fait partie de la superfamille des récepteurs à l'insuline ; la midkine et la pleiotrophine ont été évoquées comme étant des ligands potentiels. Ce récepteur est connu pour jouer un rôle important dans le développement du système nerveux mais sa fonction exacte reste à déterminer. Les altérations génétiques d'*ALK* peuvent être classées de la façon suivante : remaniements par translocation aboutissant à une fusion activatrice de gènes, mutations, amplifications génomiques ainsi qu'une surexpression protéique (Fig. 2). Le locus *ALK* semble avoir une prédilection pour les translocations, avec 22 différents partenaires de translocations décrits à ce jour dans des cancers variés tels que, chez l'adulte, les cancers du poumon non à petites cellules, le carcinome rénal médullaire, le carcinome rénal, des cancers du sein, du côlon, de l'ovaire et le l'œsophage [3]. Chez l'adulte, des mutations peuvent aussi apparaître secondairement, après un traitement par crizotinib. Différents cancers pédiatriques sont également caractérisés par des altérations d'*ALK*, parmi eux les LAGC, les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI), et les neuroblastomes (NB). Les différents remaniements d'*ALK* aboutissent à une activation constitutive de la protéine et ainsi à une activation des voies de signalisation en aval, y compris les voies JAK-STAT, PI3K-AKT, mTOR, sonic hedgehog, JUNB, jouant ainsi un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire [3–5].

## ALK dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

Le LAGC, décrit pour la première fois en 1985 et largement individualisé suite à la mise en évidence d'une translocation chromosomique réciproque t(2;5)(p23;q3.5), constitue

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3333330>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3333330>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)