

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.005

克唑替尼在ALK阳性中晚期非小细胞肺癌中的疗效观察

朱礼阳¹, 许春伟², 于忠和¹

(1. 安徽医科大学北京军区总医院临床学院肿瘤科, 北京 100700; 2. 军事医学科学院附属医院病理科, 北京 100071)

[摘要] 目的: 探讨克唑替尼治疗晚期间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因阳性中晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的近期疗效及毒副作用。方法: 回顾性分析43例ALK阳性的中晚期NSCLC患者, 服用克唑替尼治疗, 服用至病情进展或出现不可耐受的毒副作用, 随访12个月, 观察疗效。结果: 克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC的疾病控制率(disease control rate, DCR)为93%(3/43), 客观缓解率(objective response rate, ORR)为62%(26/43), 中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)为7.0个月(95% CI, 6.0~8.0月), 不良反应主要为消化道症状, 其次是谷丙转氨酶升高, 视觉障碍, 大部分为1~2级。结论: 克唑替尼作为NSCLC患者的多靶点靶向治疗, 具有良好的疗效及安全性, 不良反应轻微。

[关键词] 肺肿瘤; 克唑替尼; 间变淋巴瘤激酶

Efficacy of crizotinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer

ZHU Liyang¹, XU Chunwei², YU Zhonghe¹

(1. Department of Oncology, Beijing Military Region General Hospital Clinical College, Anhui Medical University, Beijing 100700;

2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China)

Abstract **Objective:** To explore clinical efficacy and side effects of crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer. **Methods:** Retrospectively analysed 43 cases of ALK positive NSCLC patients, receiving oral treatment with crizotinib (250 mg) twice daily until the progress of the disease or the emergence of the side effects. Clinical efficacy was observed after 12-month followed-up. **Results:** The DCR of the patients treated with crizotinib was 93% (3/43), ORR was 62% (26/43), and median PFS was 7.0 months (95% CI, 6.0~8.0 months). The most frequent treatment-related AEs were gastrointestinal disturbance, followed by increased glutamic-pyruvic transaminase, vision disorder, and most toxicities were grade 1 and 2. **Conclusion:** Crizotinib, as targets for NSCLC patients with targeted therapy, has good effect and safety, minor adverse reactions.

Keywords pulmonary neoplasm; crizotinib; anaplastic lymphoma kinase (ALK)

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-18

通信作者 (Corresponding author): 于忠和, Email: 773080192@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81372489); 北京市科技计划课题 (2131100006813032); 军事医学科学院附属医院创新科研基金项目 (ZH-2014-10)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81372489), the Beijing municipal science and technology plan project (2131100006813032) and Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences Innovation Research Foundation (ZH-2014-10), P. R. China.

小分子酪氨酸激酶抑制剂掀起了肺癌个体化治疗的新篇章。而以ALK为主要靶点的克唑替尼在2011年8月26日获得美国食品与药物管理局(FDA)批准使用^[1-4]。本研究对克唑替尼治疗ALK阳性的晚期NSCLC患者的临床疗效、无进展生存时间(progression free survival, PFS)、生存质量及不良反应进行观察, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2011年2月至2015年2月北京军区总医院及军事医学科学院附属医院ALK阳性的NSCLC患者43例, 纳入标准: 1)经组织学或细胞学检查诊断确诊为NSCLC, ALK基因经实时荧光定量PCR方法检测为阳性; 2)未接受过化疗或既往接受过化疗但已从任何一次化疗的毒性反应中恢复过来; 3)根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), 至少含1个可测量病灶; 4)育龄女性开始治疗前行妊娠检查结果为阴性, 育龄女性和育龄男性治疗期间以及术后3个月内严格避孕; 5)年龄 ≥ 18 岁, 自愿签署知情同意书。排除标准: 1)本研究前曾确诊或者治疗过其他恶性肿瘤; 2)既往神经或精神病史; 3)存在严重呼吸、心血管和肝肾疾病; 4)妊娠和哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

43例患者获取血或肿瘤组织标本确诊为ALK阳性的NSCLC后给予克唑替尼250 mg, 口服1粒/次, 2次/d, 早晚各服1粒, 500 mg/d; 整粒胶囊吞服, 不可打开胶囊, 不可溶解服用, 不可嚼碎服用, 直至不能耐受而终止治疗。治疗期间定期检测患者血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、心电图及影像学, 评估疗效及研究其耐药机制。

1.3 研究因素与评价标准

研究因素包含年龄、性别、吸烟史、ECOG评分、TNM分期等。不吸烟定义是一生吸烟 < 100 支。疗效评价标准使用WHO实体瘤疗效评价标准(RECIST), 包括完全缓解(complete response, CR), 部分缓解(partial response, PR), 疾病稳定(stable disease, SD), 疾病进展(progressive disease, PD)。疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR+PR+SD。颅内病灶评估采用脑MRI,

颅外病灶评估采用CT。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0统计软件进行分析, 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法; 生存期用Kaplan-Meier法进行分析, 使用Log-rank法进行单因素预后分析, Cox回归进行多因素分析; $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 临床特点

2.1.1 一般情况

本组43例患者中, 男性27例, 女性16例。患者年龄范围28~73岁, 中位年龄为47岁。吸烟患者16例, 不吸烟患者27例; ALK阳性患者40例; c-MET+ALK双阳性2例; EGFR+ALK双阳性1例(表1)。

2.1.2 临床分期和转移部位

诊断时, 3例II期, 4例III期, 36例IV期。1例IIa期、2例IIIa期患者行手术治疗。其余患者因体质较差或严重慢性疾病未行手术治疗。20例(46.5%)患者经肺部组织活检或支气管镜下活检病理确诊为肺腺癌; 23例(53.5%)患者经淋巴结、胸水、肝脏等肺外组织病理确诊为腺癌, 肺转移。12例患者(27.9%)诊断时出现了脑转移; 17例患者(39.5%)出现了骨转移; 35例患者(81.4%)出现淋巴结转移。随访结束时, 36例(83.7%)患者出现PD, 其中有14例(38.9%)出现了脑部病灶进展, 7例(19.4%)出现了肺部病灶进展, 15例(41.7%)出现了其他部位进展或多发进展。

2.2 临床疗效比较

治疗1个月后疗效评价, 克唑替尼PR占60.5%(26/43), SD占32.6%(14/43), PD占7%(3/43), ORR为60.5%, DCR为93%, 中位PFS为7.0个月(图1)。服用克唑替尼前未化疗18例, 化疗25例。一线服用克唑替尼15例, 二线及以上服用克唑替尼28例。有11例患者应用过表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗, 包括吉非替尼和厄洛替尼、埃克替尼。其中1例为EGFR+ALK双阳性, 服用吉非替尼、厄洛替尼, 疗效评价均PD。其余10例患者在基因检测前曾首服EGFR-TKI, 1例患者2月疗效评价SD, 3月PD; 7例服用EGFR-TKI(63.6%)患者首次疗效评价均

为进展(PD), 2例患者检测EGFR阴性后自行停用EGFR-TKI。年龄、性别、吸烟史、EGFR基因状态以及是否一线服用克唑替尼对PFS的影响无显著统

计学差异(表1)。而服用克唑替尼前化疗与非化疗的PFS分别为8、5个月, 差异有统计学意义(图2, $P=0.008$)。

表1 43例非小细胞肺癌PFS单因素分析

Table 1 Single factor analysis of PFS in 43 cases of non-small cell lung cancer

临床特点	例数	中位PFS	95% CI	P值
性别				0.705
男	27	7.0	5.7~8.3	
女	16	6.0	5.1~6.9	
PS				0.993
0~1	40	6.0	4.7~7.3	
2~3	3	7.0	-	
年龄				0.755
<58岁	35	9.7	5.9~8.3	
≥ 58 岁	8	8.3	6.0~8.0	
吸烟史				0.645
是	16	6.0	4.4~7.6	
否	27	7.0	5.7~8.3	
服用克唑替尼前化疗				0.008
否	18	5.0	2.1~7.9	
是	25	8.0	5.9~8.1	
TNM分期				0.213
II~III	7	6.0	2.7~9.2	
IV	36	7.0	6.0~8.0	
其他驱动基因				0.559
有	3	3.0	-	
无	40	7.0	6.1~8.0	
ALK-TKI				0.182
一线	15	7.0	6.0~7.9	
二线及以上	28	5.8	2.6~7.4	

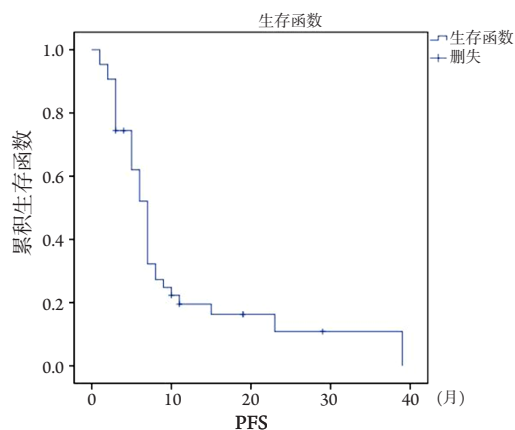


图1 43例患者的PFS

Figure 1 PFS of 43 patients

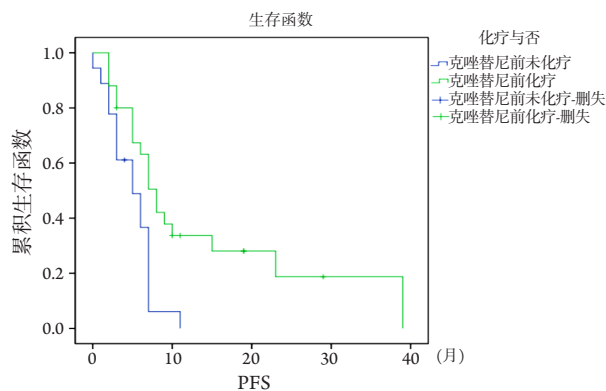


图2 服用克唑替尼前未化疗18例与化疗25例的PFS ($P=0.008$)

Figure 2 PFS of 18 cases without chemotherapy and 25 cases with chemotherapy before taking crizotinib ($P=0.008$)

2.3 不良反应情况

克唑替尼不良反应发生率为41.8%(18/43), 主要有视觉效应、恶心、便秘及转氨酶升高, 1例出现Ⅲ度骨髓抑制, 所有患者均能耐受并坚持治疗结束。

3 讨论

ALK是一种受体酪氨酸激酶, 与白细胞酪氨酸激酶属于同一亚家族, 均为胰岛素受体超家族成员。ALK的正常生理功能目前尚不明确, 但研究^[5]发现ALK主要表达于发育中的中枢和外周神经系统, 说明ALK对神经系统的正常发育和功能具有作用。ALK阳性NSCLC约占所有NSCLC的5%左右, 在腺癌、年轻以及不吸烟的人群中发生率更高, 人种之间发生率无差异^[5-7]。Toschi等^[8]研究显示c-MET基因扩增在非选择NSCLC中的发生率为1%~7%, 在EGFR-TKI耐药患者里可达20%, 而ROS1基因重排发生在1%的NSCLC患者。通常认为, EGFR、KRAS和EML4-ALK在NSCLC中是互斥的, 但Ulivi等^[9]分析了252例患者, EGFR和EML4-ALK基因、EGFR和KRAS基因、EML4-ALK和KRAS基因双突变概率分别为1.6%、1.1%和2.5%。本实验也出现了3例c-MET、ALK和EGFR、ALK双突变。克唑替尼是ALK、c-MET、ROS1的小分子酪氨酸激酶抑制剂。与EGFR抑制剂吉非替尼相似, 克唑替尼抑制NSCLC患者中ALK激酶与ATP的结合以及二者结合之后自身磷酸化从而抑制激酶的激活, 降低激酶活性, 达到抗肿瘤作用。

首个研究(PROFILE 1001) I期试验中将接受克唑替尼治疗的ALK阳性复发的NSCLC患者82例和ALK阳性但未使用克唑替尼治疗对照组23例进行比较, 结果示克唑替尼组治疗的ORR是61%, DCR约为88%, 平均反应持续时间为11.2个月, PFS是10个月。二、三线克唑替尼治疗组1年和2年生存率分别是70%、55%, 远高于ALK对照组的44%、12%($P=0.02$)。这表明ALK阳性的晚期NSCLC患者二、三线接受克唑替尼治疗的总生存时间明显长于未接受克唑替尼治疗组以及ALK阴性对照组^[10]。单臂研究(PROFILE 1005)募集了136例患者服用克唑替尼治疗, 总的中位治疗持续时间是22周, 其中有1例完全缓解, 67例部分缓解(ORR达到50%), 中位有效持续治疗时间是47周。最新结果更新为261例ALK阳性的NSCLC患者^[11], 中位有效持续治疗时间是48周, ORR达到60%, 中位PFS达

到8.1个月。这两项研究成为FDA批准克唑替尼治疗晚期ALK阳性NSCLC的基础。随机的Ⅲ期临床研究(PROFILE 1007)观察了克唑替尼与二线标准化疗方案治疗曾接受过一线含铂双药治疗后进展的ALK阳性的NSCLC患者的疗效, 克唑替尼组的中位PFS比化疗组延长2倍以上, 173例接受克唑替尼治疗的患者PFS为7.7个月, 而174例接受化疗的患者PFS为3个月, 其中有20%的患者在克唑替尼治疗中诊断新发脑转移^[12]。培美曲塞与多西他赛组的ORR分别为29%和7%。本研究对ALK阳性中晚期NSCLC患者给予克唑替尼(靶向治疗)治疗, 结果表明: ORR为60.5%, 疾病控制率(DCR)为93%, 平均PFS为10.3个月, 中位PFS为7.0个月, 与国际基本一致。Cao等^[13]研究结果表明一线接受克唑替尼的患者与多线接受克唑替尼的患者之间PFS无明显差异, 同时患者的PFS和ECOG评分相关。本研究显示年龄、性别、吸烟史、既往有无化疗以及是否一线服用克唑替尼对PFS的影响无显著统计学差异, 而ECOG、分期与基因状态例数较少, 尚不构成统计学意义。国内外对服用克唑替尼前先行化疗对克唑替尼的PFS并无大样本前瞻性研究, 本研究显示, 先行化疗, 再行克唑替尼治疗患者的PFS为8个月, 明显高于克唑替尼前未行化疗患者的PFS(5个月)。这提示化疗联合靶向药物治疗对ALK阳性的晚期NSCLC患者有益。

本研究显示, 克唑替尼的不良反应主要为视觉闪烁和恶心呕吐、腹泻等消化道反应, 且均为1~2度, 多数出现在治疗初期, 随着治疗时间延长, 发生率减少。仅1例患者出现3度骨髓抑制, 经治疗后仍能耐受。研究中, 服用克唑替尼的常见不良反应为视力障碍、恶心呕吐、腹泻、便秘、水肿、食欲不振以及疲乏等症状。Profile 1005研究表明, 在57例患者中, 50%~56%的患者在第2、3、4个周期时出现视力障碍, 持续时间一般<30 s或者在30 s~1 min之间。视力障碍患者极少出现难以适应照明的情况(在夜间和视力障碍时看到昏暗或明亮的灯光), 50%~60%的患者在日常生活并不受药物影响^[6]。

本研究有11例患者在基因检测前曾服用过EGFR-TKI药物。1例疗效评价为稳定(SD), 2例自行停药, 其余8例患者评价均为进展(PD)。评价为SD1例患者PFS仅3个月。而本研究中1例EGFR与ALK双阳性患者, 一线、二线分别口服吉非替尼、厄洛替尼, 疗效均为PD。这表示ALK阳性患者对EGFR-TKI疗效不佳, 而双阳性的变

化也有可能降低TKI治疗。Yang等^[14]研究了977例NSCLC患者, EGFR突变和ALK重排的总频率为1.3%(13/977)。EGFR和ALK双突变被发现在3.9%(13/336)EGFR突变和18.6%(13/70)的ALK重排里。10例双突变患者一线给予EGFR-TKI治疗, 缓解率为80.0%(8/10)。

2例ALK高磷酸化和EGFR低磷酸化患者疗效评价分别为SD和PD, PFS为11.2个月。2例ALK高磷酸化患者服用克唑替尼治疗达到了PR, 2例ALK低磷酸化患者疾病PD或SD。这提示双突变的NSCLC患者对EGFR-TKI和克唑替尼的反应不同, 而ALK和EGFR的磷酸化相对水平可以预测EGFR-TKI和克唑替尼的疗效。

综上所述, 克唑替尼治疗ALK阳性晚期NSCLC患者临床效果好, 患者PFS长, 生存质量得分高, 不良反应不明显, 是治疗ALK阳性晚期NSCLC患者的有效方法。

参考文献

1. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.
2. Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(5): 942-946.
3. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
4. 董江萍. FDA批准克唑替尼及其基因测试法治疗晚期非小细胞肺癌[J]. *药物评价研究*, 2011, 34(5): 402.
DONG Jiangping. Approved by FDA for Crizotinib and its genetic testing method for the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Drug Evaluation Research*, 2011, 34(5): 402.
5. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32): 3673-3679.
6. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, 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)[C]. Vienna, Austria: the 37th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO); September 28-October 2, 2012: Abstract LBA1.
7. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS[J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723-1733.
8. Toschi L, Cappuzzo F. Clinical implications of MET gene copy number in lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(2): 239-247.
9. Ulivi P, Chiadini E, Dazzi C, et al. Nonsquamous, non-small-cell lung cancer patients who carry a double mutation of EGFR, EML4-ALK or KRAS: frequency, clinical-pathological characteristics, and response to therapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, [Epub ahead of print].
10. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: abstr 2501.
11. Crinò 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[J]. *J Clin Oncol* 2011, 29: abstr 7514.
12. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1004-1012.
13. Cao Y, Xiao G, Qiu X, et al. Efficacy and safety of crizotinib among Chinese EML4-ALK-positive, advanced-stage non-small cell lung cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114008.
14. Yang JJ, Zhang XC, Su J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1383-1392.

本文引用: 朱礼阳, 许春伟, 于忠和. 克唑替尼在ALK阳性中晚期非小细胞肺癌中的疗效观察[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(5): 554-558. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.005

Cite this article as: ZHU Liyang, XU Chunwei, YU Zhonghe. Efficacy of crizotinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(5): 554-558. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.005