

克里唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展

朱海波 徐小玉 王玲

【摘要】目前在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗中, 靶向药物治疗占有举足轻重的地位。继表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 之后, 针对棘皮动物微管相关蛋白4-间变性淋巴瘤激酶 (echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, *EML4-ALK*) 融合基因突变为靶点的克里唑替尼 (crizotinib) 成为了NSCLC靶向治疗领域的焦点。I期、II期临床试验均已证实: crizotinib治疗*EML4-ALK*阳性晚期NSCLC患者有效, 并能改善患者症状, 毒副作用小, 患者耐受性较好。近期发现crizotinib对*ROS1*受体酪氨酸激酶也具有抑制作用。Crizotinib在*ROS1*基因重排NSCLC中显示出了非常明显的抗肿瘤活性。与其它TKIs一样, crizotinib也存在耐药现象, 其耐药机制待进一步研究。现就crizotinib作用机制、药代动力学及治疗晚期NSCLC的临床研究进展做一综述。

【关键词】克里唑替尼; 肺肿瘤; *EML4-ALK*; *ROS1*

Clinical Research of Crizotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Haibo ZHU¹, Xiaoyu XU¹, Ling WANG²

¹Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

Corresponding author: Ling WANG, E-mail: whwl@hotmail.com

【Abstract】 At present, in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), targeted therapy has an important status. After epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKIs), crizotinib targeted at *EML4-ALK* fusion gene becomes a significant drug of molecular targeted therapy in NSCLC. Phase I and II clinical trials prove that crizotinib is effective for treatment of activating *EML4-ALK* mutation in advanced NSCLC patients, little side-effect, and well tolerated. Recently, crizotinib can inhibit *ROS1* receptor tyrosine kinase and show extraordinary significant antitumor activity in *ROS1*-rearranged NSCLC. Drug resistance also exists in crizotinib. The mechanism of drug resistance needs further research. In this study, a review is performed in the mechanism and pharmacokinetics of crizotinib, and the clinical progress of treatment in advanced NSCLC.

【Key words】 Crizotinib; Lung neoplasms; *EML4-ALK*; *ROS1*

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 也是癌症死亡的主要原因^[1]。肺癌预后差, 中位生存期不到1年, 肺癌患者的5年生存率仅16%。传统化疗对晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的疗效已进入平台期^[2], 近年来以 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变为靶点的靶向治疗药物 (包括吉非替尼与厄洛替尼) 对特定基因亚型的NSCLC患者有明显的治疗效果^[3,4]。*EML4-ALK*^[5]、*ROS1*^[6]是新发现的NSCLC驱动

基因, crizotinib是*EML4-ALK*、间叶细胞表皮生长因子 (mesenchymal epithelial growth factor, c-Met)、肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR) 激酶的选择性抑制剂^[7], 已在临床研究中取得了较好的疗效。

1 作用机制

Crizotinib是一种口服的ALK与c-Met酪氨酸激酶ATP竞争性抑制剂^[7]。分子式: C₂₁H₂₂Cl₂FN₅O。化学式: (R)-3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine^[8]。在NSCLC中, 染色体2p上的染色体倒置形成了异常的*EML4-ALK*融合基因。

作者单位: 116044 大连, 大连医科大学 (朱海波, 徐小玉); 116011 大连, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科 (王玲) (通讯作者: 王玲, E-mail: whwl@hotmail.com)

因此, ALK酪氨酸激酶通过异常活化下游磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B信号传导通路, 引起肿瘤细胞生长、增殖、抗凋亡^[9-11]。当ALK激酶活性被抑制, 能从EML4-ALK NSCLC细胞系和小鼠模型中观察到肿瘤细胞凋亡以及肿瘤收缩^[12]。Crizotinib通过剂量依赖的方式抑制ALK与c-Met激酶磷酸化, 从而抑制细胞增殖^[7,13]。

2 药代动力学

一项由167例受试者参与的I期临床研究对crizotinib药代动力学进行了评价^[14]。结果显示: 单次口服给药, 血药浓度达峰值中位时间为4 h-6 h。250 mg, 2次/d, 血药浓度15 d内达稳态, 中位血清蓄积率为4.8, 中位半衰期为42 h。单次口服250 mg剂量后, crizotinib的平均绝对生物利用度为43% (范围: 32%-66%)。年龄、性别、种族或体重对crizotinib的药代动力学无明显影响^[14]。Crizotinib在ALK阳性NSCLC患者与其它类型肿瘤患者体内的药动学参数相似; 在亚裔患者体内的 C_{max} 和AUC平均值分别为非亚裔患者的1.57倍和1.50倍^[14]。

3 Crizotinib治疗EML4-ALK阳性NSCLC患者的临床试验

Crizotinib是2005年合成的一种口服的Met和ALK强效抑制剂。2007年Soda等^[5]在1例NSCLC患者的组织标本中首次发现EML4-ALK融合基因。此后研究^[15]发现, NSCLC患者中有3%-7%的患者含有该融合基因。2008年首次在EML4-ALK阳性的肿瘤患者中观察到crizotinib的临床疗效。Crizotinib治疗EML4-ALK阳性NSCLC患者的I期、II期和III期临床试验正在世界各国展开。基于一项I期临床试验^[16]和一项II期临床试验^[17]的试验数据, crizotinib于2011年8月26日获美国FDA批准, 用于治疗ALK阳性的局部晚期或转移的NSCLC。

3.1 I期临床试验 Kwak等^[7]进行的一项I期临床试验, 共入组82例EML4-ALK融合基因阳性的NSCLC患者, 受试者口服crizotinib (250 mg, bid)。经6.4个月的治疗后, 客观有效率 (objective response rate, ORR) 为57%, 1例完全缓解, 46例部分缓解, 27例 (33%) 患者疾病稳定。在该数据发表前仍有63例还在接受crizotinib治疗, 预计无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为72%, 中位PFS尚未统计。2011年ASCO会议上, Camidge教授^[16]公布了一项研究结果。该研究是由119例局部晚期或转移性的EML4-ALK阳性NSCLC患者参加的多中心、单组I期临床试验。中位年

龄51岁 (21岁-79岁), 57%患者不吸烟, 97%为腺癌。口服crizotinib (250 mg, bid), 其ORR为61%, PFS达10个月, 治疗的中位有效时间为48.1周, 第8周和第16周疾病控制率分别为79%和67%, 该研究数据仍在更新。与NSCLC二线化疗药物仅10%有效率相比, crizotinib在EML4-ALK阳性患者中的高有效率令人鼓舞。

同年ASCO会议上Shaw等^[18]在既往I期临床研究的基础上, 选取以下3组样本数据进行分析。EML4-ALK阳性实验组: 82例EML4-ALK阳性且接受crizotinib治疗的患者; EML4-ALK阳性对照组: 37例EML4-ALK阳性未接受crizotinib治疗的患者; EML4-ALK阴性对照组: 253例EML4-ALK阴性患者。所有受试者均为晚期NSCLC患者。研究结果显示: EML4-ALK阳性实验组患者1年和2年总生存率 (overall survival, OS) 分别为77%和64%, 中位OS尚未统计。EML4-ALK阳性对照组患者1年和2年OS分别为73%和33%, 中位OS为20个月。EML4-ALK阳性对照组中受试者均为非韩国裔, 因此Shaw等选取EML4-ALK阳性实验组中的56例非韩国裔与其进行亚组分析。这两组人群构成相似: 年龄 (中位年龄: 51岁 vs 51岁, $P=0.97$)、性别 (女性比例: 57% vs 46%, $P=0.4$)、吸烟史 (不吸烟者: 68% vs 79%, $P=0.33$)、任何时间出现脑转移 (49% vs 48%, $P=1.00$)、入组前数 (平均数: 2.05 vs 2.09, $P=0.17$) 和入组前化疗的种类。EML4-ALK阳性实验组32例在二、三线应用crizotinib的患者的生存情况明显优于相应的EML4-ALK阳性对照组24例二线化疗的患者 ($P=0.004$): 1年生存率71% vs 46%, 2年生存率61% vs 9%, 而中位生存时间EML4-ALK阳性实验组还未统计, EML4-ALK阳性对照组为11个月。在二线使用crizotinib的123例EML4-ALK阴性患者中, 1年生存率和2年生存率分别为49%和33%, 中位生存时间为11个月。虽然该项研究未能统计出EML4-ALK阳性crizotinib治疗组患者的中位OS, 但是可以看出, crizotinib对EML4-ALK阳性的NSCLC患者的总生存率有明显改善。

3.2 II期临床试验 一项多中心、单臂的II期临床试验 (PROFILE1005)^[19]正在进行。入组的是经FISH证实为EML4-ALK阳性的NSCLC患者, 预计入组400例患者。这些患者口服crizotinib 250 mg, 每日2次, 21 d为1个周期。在2011年ASCO会议上, Crinò等^[17]公布了这项临床试验的初步结果: 136例患者进行了药物安全性评估, 109例患者进行了临床结局评价, 76例患者进行了肿瘤治疗效果的评价。其ORR为50%, 1例完全缓解, 67例部分缓解, 治疗的中位有效时间为49.1周。经过crizotinib治疗后, 76例患者中63例 (83%) 肿瘤缩小, 其中41例患者肿瘤缩小 $\geq 30\%$ 。就目前

公布的数据, EML4-ALK阳性的NSCLC患者能从crizotinib中明显获益。

3.3 III期临床试验 目前, 有两项III期临床试验正在进行。其中一项名为PROFILE1007, 预计入组318例EML4-ALK阳性NSCLC患者, 要求患者之前只接受过一种含铂类药物的双药化疗, 将crizotinib和标准化疗药物(培美曲塞或多西紫杉醇)进行比较, 主要研究终点为PFS。另一项为PROFILE1014, 预计入组334例EML4-ALK阳性的NSCLC患者, 将对crizotinib和培美曲塞+顺铂或培美曲塞+卡铂作为一线治疗进行对比, 主要研究终点也是患者的PFS^[20]。

4 EML4-ALK阳性NSCLC患者crizotinib耐药

Choi等^[21]报道了1例EML4-ALK阳性的NSCLC患者对crizotinib产生了耐药, 发现患者用药后EML4-ALK融合基因出现两类点突变(C1156Y和L1196M), 可能与crizotinib耐药有关。Doebele等^[22]发现14例EML4-ALK阳性的NSCLC患者服用crizotinib后疾病进展, 4例出现了ALK二次突变, 其中2例G1269A突变, 另外2例中, 1例ALK基因拷贝数增加, 1例由于EGFR突变而无持续的ALK基因重排。Sasaki等^[2]发现一例炎性成肌纤维细胞瘤患者中存在RNA-BP2-ALK阳性突变, 这种突变降低了Ba/F3细胞对crizotinib的敏感性。目前对crizotinib的研究处于早期阶段, 相关问题仍需进一步研究。

5 Crizotinib对ROS1阳性NSCLC有良好抗肿瘤活性

ROS1基因重排是新发现的NSCLC一个分子亚型, 在NSCLC突变基因中占1%-2%。在体外细胞试验ROS1重排可引起癌基因ROS1融合激酶的表达以及增强对ROS激酶抑制剂的敏感性。ROS1基因突变的癌症患者常见于年龄偏小, 不吸烟, 病理类型为腺癌的肺癌^[7]。

在前期临床研究中, crizotinib已显示出对抗ROS1驱动的肿瘤细胞的活性。至今已治疗13例患者^[23], 均为通过break-apart荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)筛选出的ROS1阳性的转移性NSCLC患者, 给予crizotinib(250 mg, bid)。结果显示: 12例患者目前仍在治疗中, 对其中14例患者疗效评价, 客观有效率为54%, 疾病控制率为85%, 治疗的中位时间为20周。不良反应与crizotinib治疗EML4-ALK阳性NSCLC患者相似。

继EML4-ALK之后, ROS1基因被证实为新的肺癌驱动基因, ROS1重排患者对crizotinib高度敏感, 提示

crizotinib可能成为ROS1重排的进展期NSCLC患者的标准治疗药物。

6 Crizotinib药物不良反应

在crizotinib临床试验中, 29%-44%的患者因药物毒性降低使用剂量, 3%-6%的患者因其而终止治疗。最常见的不良反应表现为轻度的(1/2级)视觉障碍(包括闪光幻觉、视力模糊、玻璃体飞蚊症、畏光、复视)、恶心、呕吐、腹泻、便秘、水肿。终止服药后症状可消失。另外疲劳、食欲减退、食道异常表现(如食管炎、胃食管反流等)、味觉改变、神经病变、头晕、皮疹等也有相关报道, 且可耐受。最常见的严重不良反应为ALT升高和中性粒细胞减少(3/4级)。重度疲乏、呼吸困难、AST升高、血小板减少、淋巴细胞减少也有报道^[24]。Crizotinib毒性作用较小, 与传统化疗相比, 患者耐受性较好。

7 Crizotinib治疗晚期NSCLC展望

Crizotinib是继EGFR-TKI之后NSCLC分子靶向治疗发展历程中的一个重要里程碑式的药物。从2007年发现EML4-ALK是NSCLC的驱动基因, 到2011年crizotinib在美国上市, 仅用了4年时间。美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2012年NSCLC临床指南推荐, 晚期NSCLC患者在开始治疗前常规进行EML4-ALK检测, 并建议阳性患者首先接受crizotinib治疗。使药物临床研发的早期就能够锁定特殊的优势人群, 缩短了临床研发的宝贵时间。靶向治疗的飞速发展使人们对NSCLC患者的预后充满信心。

从目前的临床试验结果来看, crizotinib治疗EML4-ALK阳性NSCLC患者有效率高、PFS长、不良反应小。Crizotinib能否成为EML4-ALK阳性NSCLC患者的一、二线标准治疗方案之一, 还有待III期临床试验的结果以及进一步的临床研究。如何在众多NSCLC患者中筛选出EML4-ALK融合基因的患者, 以及如何克服crizotinib耐药问题, 是今后亟待解决的问题。

ROS1基因重排是新发现的一个NSCLC分子亚型。在前期临床研究中, crizotinib在ROS1基因重排NSCLC中显示了非常明显的抗肿瘤活性, 具有广泛的应用前景。其缓解率、PFS、OS及安全性等还需大量的临床试验证实。越来越多的肺癌驱动基因被发现, 如K-ras、EGFR、BRAF、PIK3CA、HER-2等基因的突变, MET基因扩增和EML4-

ALK、ROS1基因重排。这些驱动基因的研究结果加速了NSCLC个体化治疗的进程,使更多NSCLC患者从个体化治疗中获益。

参考文献

- Dimou A, Harrington K, Syrigos KN. From the bench to bedside: biological and methodology considerations for the future of companion diagnostics in non-small cell lung cancer. *Patholog Res Int*, 2011, 2011: 312346.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, *et al*. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1773-1780.
- 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(25): 2380-2388.
- Ciardello F, Jezdic S. New insights on personalized cancer treatment: A report from the ESMO congress. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(1): 21-23.
- 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(7153): 561-566.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, *et al*. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, *et al*. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.
- Li DJ, Li XY. New drug of advanced lung cancer-Xalkori. *Qilu Pharmaceutical Affairs*, 2011, 30(11): 681-682. [李东吉, 李秀营. 晚期肺癌治疗新药-Xalkori. *齐鲁药事*, 2011, 30(11): 681-682.]
- Gaughan EM, Costa DB. Genotype-driven therapies for non-small-cell-lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, 3(3): 113-125.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2081-2086.
- Weickhardt AJ, Camidge DR. The therapeutic potential of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in lung cancer: rationale and clinical evidence. *Clin Invest*, 2011, 1(8): 1119-1126.
- Sasaki T, Jänne PA. New strategies for treatment of ALK rearranged non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(23): 7213-7218.
- Cui JJ, Tran-Dube M, Shen H, *et al*. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*, 2011, 54(18): 6342-6363.
- Li C, Alvey C, Bello A, *et al*. Pharmacokinetics (PK) of crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): e13065.
- Shinmura K, Kageyama S, Tao H, *et al*. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*, 2008, 61(2): 163-169.
- Camidge DR, Bang YJ, 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). Presented at: the 2011 ASCO Annual Meeting, 2011 June 3-7, Chicago, IL.
- 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 Clin Oncol*, 2011, 29(15): 7514.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, *et al*. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 7507.
- Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, *et al*. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 7533.
- 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: 471-485.
- Choi YL, Soda M, Yamashita Y, *et al*. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1734-1739.
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, *et al*. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (5): 1472-1482.
- Shaw AT, Camidge DR, Jeffrey A, *et al*. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 7508.
- Curran MP. Crizotinib in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*, 2012, 72(1): 99-107.

(收稿: 2013-3-7 修回: 2013-4-27)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Zhu HB, Xu XY, Wang L. Clinical Research of Crizotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(6): 321-324. [朱海波, 徐小玉, 王玲. 克里唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6): 321-324.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.06.09.