

克唑替尼治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌 患者的疗效观察

赵静 张坤 张力予 王红

【摘要】背景与目的 间变淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）融合基因的发现促进了非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）分子靶向药物的发展，是继表皮生长因子受体之后NSCLC中重要的治疗靶点。本研究将探索克唑替尼治疗ALK阳性中晚期NSCLC患者的临床疗效。**方法** 将28例ALK阳性中晚期NSCLC患者随机分为克唑替尼组（ $n=14$ ）和化疗组（ $n=14$ ），克唑替尼组给予克唑替尼胶囊250 mg/粒，一次1粒，每日2次；化疗组给予多西他赛75 mg/m²静脉滴注1 h，每3周1次，3周为1个疗程，至少用药3个疗程，随访12个月，观察两组的临床疗效。**结果** 克唑替尼组患者有效率为64.29%，明显高于化疗组的21.43%（ $P=0.026$ ）；克唑替尼组稳定率为85.71%，明显高于化疗组的40.86%（ $\chi^2=5.600$, $P=0.018$ ）；克唑替尼组患者中位无进展生存时间（progression free survival, PFS）为7.0个月，较化疗组患者中位PFS为4.0个月长（ $P=0.002$ ）。**结论** 克唑替尼在ALK阳性中晚期NSCLC患者的临床疗效优于常规化疗，可延长中位PFS，提高患者生存质量。

【关键词】 肺肿瘤；克唑替尼；多西他赛；ALK

Clinical Efficacy of Crizotinib in Advanced ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer

Jing ZHAO, Kun ZHANG, Liyu ZHANG, Hong WANG

Department of Lung Oncology, Affiliated Hospital of the PLA Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

Jing ZHAO and Kun ZHANG contributed equally to this paper.

Corresponding author: Hong WANG, E-mail: wanghong56@hotmail.com

【Abstract】Background and objective The aim of this study is to explore clinical efficacy of crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer. **Methods** Twenty-eight patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring ALK positive were randomly divided into crizotinib group ($n=14$) and chemotherapy group ($n=14$). Patients in the crizotinib group were receive oral treatment with crizotinib (250 mg) twice daily. Patients in the chemotherapy group were administrated docetaxel injection (75 mg/m²) every three weeks and every patient was treated at least 3 period. Then clinical efficacy was observed after 12 mo followed-up. **Results** Effective rate of patients in the crizotinib group was 64.29%. It was significantly higher than that of the chemotherapy group (21.43%) ($P=0.026$). The stable rate of patients in the crizotinib group was 85.71%. It was significantly higher than that of the chemotherapy group 40.86% ($\chi^2=5.600$, $P=0.018$). Median progression free survival (PFS) of the crizotinib group was 7.0 mo. It was longer than that of the chemotherapy group (4.0 mo) ($P=0.002$). **Conclusion** Crizotinib is superior to standard chemotherapy in patients with previously treated, advanced ALK positive non-small cell lung cancer. The median PFS of patients is shorter. It can improve the quality of life about patients.

【Key words】 Lung neoplasms; Crizotinib; Docetaxel; ALK

This study was supported by the grant from National Natural Science Foundation of China (to Hong WANG) (No.81372827).

本研究受国家自然科学基金项目（No.81372827）资助

赵静和张坤为共同第一作者

作者单位：100071 北京，中国人民解放军军事医学科学院附属医院肺部肿瘤科（通讯作者：王红，E-mail: wanghong56@hotmail.com）

肺癌是源于支气管粘膜或腺体的恶性肿瘤，其发病率位于肿瘤的第一位，由于早期诊断不足，预后较差^[1]。

按病理学分类可分为：非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）两类，其中NSCLC占肺癌的75%-80%，5年生存

率仅为10%-15%左右^[2]。目前晚期NSCLC的治疗方法主要为化疗，但NSCLC患者化疗的效果已进入平台期^[3]，靶向药物治疗正处于研究的早期阶段。有研究表明棘皮动物微管相关蛋白样4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4, *EML4*）-间变淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, *ALK*）为NSCLC的驱动基因^[4]，而克唑替尼是*EML4-ALK*的选择性抑制剂^[5]。自2011年美国食品药品监督管理局批准克唑替尼治疗*ALK*基因表达异常的NSCLC以来^[6]，国内外学者们对其疗效及副反应进行了观察，国内研究起步相对较晚，需要对其临床效果作进一步评价，同时探讨其对*ALK*阳性晚期NSCLC患者的生存状况的影响。本研究对克唑替尼治疗*ALK*阳性晚期NSCLC患者的临床疗效、生存质量、无进展生存时间（progression-free survival, PFS）及不良反应进行观察，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月-2013年12月于中国人民解放军军事医学科学院附属医院就诊且诊断为NSCLC中晚期患者28例，纳入标准：①经组织学或细胞学检查诊断确诊为NSCLC，经一线或二线常规化疗进展后，*ALK*基因荧光原位杂交技术（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）检测为阳性；②体力状况：卡氏体能状态（Karnofsky performance status, KPS）评分≥70分；③年龄18岁以上；④经计算机断层扫描（computed tomography, CT）或磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）扫描有可测量病灶；⑤预计生存期大于

3个月；⑥心、肝、肾及骨髓造血功能无异常。排除标准：①合并其他肿瘤的患者；②合并糖尿病、高血压及心脏病等；③妊娠或哺乳期妇女；④不宜参加本研究的其他情况。所有参与患者均签署知情同意书。将患者按照就诊先后随机分为克唑替尼组和化疗组，每组各14例，两组患者的一般情况见表1，经比较差异无统计学意义，有可比性。

1.2 治疗方法 克唑替尼组患者给予克唑替尼胶囊250 mg/粒，一次1粒，每日2次；化疗组给予多西他赛75 mg/m²静脉滴注1 h，每3周1次，化疗前一天给予地塞米松口服预防过敏反应，3周为1个疗程。两组至少治疗3个疗程，治疗期间定期检查患者肝肾功能、血常规、心电图及CT，观察评价不良反应，随访12个月。

1.3 观察指标 疗效评价标准：依据实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.0标准^[7]，分为完全缓解（complete response, CR），部分缓解（partial response, PR），稳定（stable disease, SD），进展（progressive disease, PD），有效率=（CR+PR）例数/总例数。生存质量：按照世界卫生组织（World Health Organization, WHO）卡氏评分标准：KPS评分较治疗前增加10分为提高，KPS评分较治疗前得分改变10分以内为稳定，KPS评分较治疗前减少10分为下降，稳定率=（稳定+提高）例数/总例数。PFS为治疗开始至疾病进展或尚未进展的末次随访的时间（月）。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行分析，计量资料采用*t*检验，计数资料用 χ^2 检验，生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法，以*P*<0.05为差异有统计学意义。

表1 两组患者一般情况比较

Tab 1 Comparison of general condition of patients in two groups

Characteristics		Crizotinib group (n=14)	Chemotherapy group (n=14)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
Age (yr)		55.33±12.68	58.09±13.15	0.565	0.577
Gender	Male	8	9	0.15	0.699
	Female	6	5		
Pathological type	Squamous	8	10	0.622	0.430
	Adenocarcinoma	6	4		
Stage	IIla	4	5	0.389	0.734
	IIlb	6	6		
	IV	4	3		
Karnofsky performance status		81.83±5.29	84.01±6.12	1.008	0.323

2 结果

2.1 临床疗效比较 克唑替尼组CR占28.57% (4/14), PR占35.71% (5/14), SD占28.57% (4/14), PD占7.14% (1/14), 有效率为64.29%; 化疗组CR占0, PR占21.43% (3/14), SD占35.71% (5/14), PD占42.86% (6/14), 有效率为21.43%; 克唑替尼组疗效明显高于化疗组, 两组差异有统计学意义 ($P=0.026$)。

2.2 两组患者的KPS生存质量比较 克唑替尼治疗后患者的生存质量提高者3例, 稳定者9例, 下降者2例, 克唑替尼组稳定率为85.71%, 化疗后生存质量提高者1例, 稳定者5例, 下降者8例, 化疗组稳定率为40.86%, 经卡方检验差异有统计学意义 ($\chi^2=5.600, P=0.018$)。

2.3 两组患者PFS生存情况 对两组患者进行12个月的随访, 无失访患者, 克唑替尼组患者中位PFS为7.0个月,

化疗组患者中位PFS为4.0个月; 两组疗法Log-rank检验比较, 克唑替尼组的PFS明显长于化疗组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.574, P=0.002$), 见图1。

2.4 不良反应情况 克唑替尼组不良反应主要有视觉效应、恶心、便秘及转氨酶升高, 无骨髓抑制现象, 不良反应发生率为42.86% (6/14); 化疗组主要不良反应有脱发、恶心、呕吐、腹泻及转氨酶升高, 不良反应发生率为52.14% (8/14); 两组患者不良反应发生率经卡方检验比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.571, P=0.450$), 所有患者均能耐受并坚持治疗结束, 具体见表2。

3 讨论

自从Soda^[4]在NSCLC患者的标本中发现EML4-ALK融合基因以来, 针对ALK基因阳性的NSCLC患者靶向药物治疗越来越受到人们的关注, 目前使用的药物主要为克唑替尼。克唑替尼 (分子式: $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$) 是口服的ALK竞争性抑制剂^[5], 主要通过剂量依赖的方式抑制细胞内ALK与c-Met激酶磷酸化, 从而抑制肿瘤细胞的增殖作用, 促进肿瘤细胞的凋亡^[7]。克唑替尼I期临床试验^[8]结果表明, 可以明显提高ALK阳性患者的中位生存时间和生存率。

本研究对ALK阳性中晚期NSCLC患者分别给予克唑替尼 (靶向治疗) 和多西他赛 (化疗药物) 治疗, 结果表明: 克唑替尼治疗患者的有效率为64.29%, 明显高于多西他赛治疗组, 克唑替尼组患者中位PFS也明显长于

表2 克唑替尼组与化疗组患者不良反应比较

Tab 2 Comparison of adverse event of patients from both groups

Adverse event	Crizotinib group (n=14)	Chemotherapy group (n=14)
Visual disorder	2	0
Nausea	1	2
Vomit	0	1
Constipation	1	0
Diarrhea	0	1
Drug-induced liver injury	2	1
Alopecia	0	3

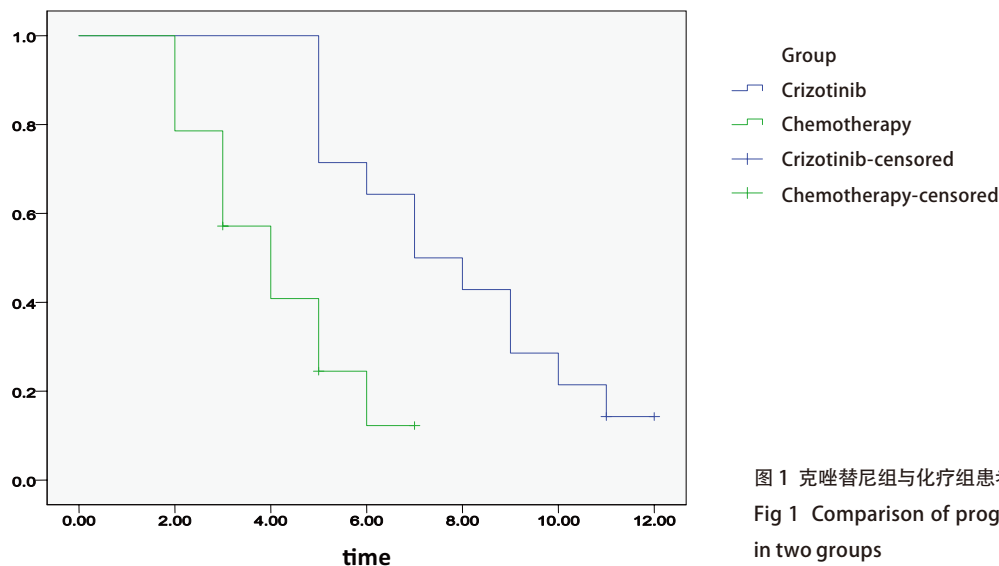


图1 克唑替尼组与化疗组患者PFS比较

Fig 1 Comparison of progression free survival (PFS) of patients in two groups

化疗组（多西他赛），与国内学者们的研究^[9,10]相一致，这可能和克唑替尼选择性抑制ALK，同时与克唑替尼上调*Bim*基因的表达水平和下调抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL有关，最终诱导细胞凋亡^[11]。本研究同时观察两组患者的生存质量，发现克唑替尼组患者的生存质量（KPS评分）明显高于化疗组，说明克唑替尼能明显改善患者的生存质量，对患者的继续生存及治疗具有积极的影响作用。所有患者的不良反应普遍较轻，均坚持完成治疗，克唑替尼主要的不良反应为视觉效应、恶心、便秘及转氨酶升高，而多西他赛的主要不良反应为脱发、恶心、呕吐、腹泻及转氨酶升高，两组的不良反应发生情况无明显差异。国外II期、III期临床试验结果^[12,13]表明，克唑替尼对ALK阳性晚期NSCLC疗效明显优于化疗，由此可见克唑替尼治疗ALK阳性晚期NSCLC患者临床疗效可靠，值得在临床推广应用。

有研究^[14]表明克唑替尼可以使*EML4-ALK*基因中C1156Y和L1196M二次突变，使克唑替尼对于原有靶点的亲和力减弱，从而产生耐药性。本研究尚未对克唑替尼的耐药性进行观察，以明确耐药的机制，这是本次研究的不足之处。本研究中克唑替尼组部分进展患者入组了一项“既往接受克唑替尼治疗的ALK重排（ALK阳性）晚期NSCLC）中国成年患者口服LDK378的一项多中心、开放性、单臂I期/II期研究”，以评价LDK378在克唑替尼耐药ALK阳性晚期NSCLC患者中的疗效，目前此项研究正在进行中。国外LDK378 I期临床研究^[15]报道显示，130例具有ALK重排的晚期NSCLC患者，其中114例服用LDK378至少400 mg/d的患者，有效率为58%，PFS为7个月，83/122例（68%）之前接受过克唑替尼治疗的患者客观缓解率为56%。

国外研究^[16]表明，ALK阳性晚期NSCLC患者中，克唑替尼明显优于传统含铂两药治疗，目前国内克唑替尼一线用于治疗ALK阳性晚期NSCLC的报道还很少，二线治疗中的明显优势将促进克唑替尼在一线治疗中的临床研究。郑明英等^[17]报道12例患者克唑替尼治疗4周客观缓解率达91.67%，明显高于既往报道。

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 Ge JB, Xu YJ eds. Internal Medicine. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013, 75. [葛均波, 徐永健. 内科学. 北京: 人民卫生

出版社, 2013, 75.]

- 2 Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK eds. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2004: 9-67.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Dong JP. FDA approved crizotinib and genetic testing method for treatment of advanced non-small cell lung cancer. Yao Wu Ping Jia Yan Jiu, 2011, 34(5): 402. [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. 药物评价研究, 2011, 34(5): 402.]
- 7 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.
- 8 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.
- 9 He YY, Zhou CC, Niu FY. Efficacy Comparison of crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. Xun Zheng Yi Xue, 2014, 14(1): 45-47. [何雅億, 周彩存, 牛飞玉. 克唑替尼和化疗在进展期ALK阳性肺癌患者中的疗效比较. 循证医学, 2014, 14(1): 45-47.]
- 10 Wang Y, Qiao L, Meng C, *et al.* Observation of clinical effect about crizotinib in treatment of advanced ALK positive non-small cell lung cancer. Zhongguo Shi Yong Yi Yao, 2014, 9(24): 157-158. [王焱, 乔蕾, 孟春, 等. 克唑替尼治疗*EML4-ALK*阳性晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察. 中国实用医药, 2014, 9(24): 157-158.]
- 11 Zhou SZ, Song XQ, Zeng AP, *et al.* Role of *Bim* in crizotinib-induced apoptosis of *EML4-ALK* fusion gene positive lung adenocarcinoma cell line H2228. Lin Chuang Zhong Liu Xue Zai Zhi, 2014, 19(8): 690-695. [周韶璋, 宋向群, 曾爱屏, 等. *Bim*在克唑替尼诱导*EML4-ALK*融合基因阳性肺腺癌细胞株H2228凋亡中的作用机制. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(8): 690-695.]
- 12 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.
- 13 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385-2394.
- 14 Sun HY, Ji FQ. A molecular dynamics investigation on the crizotinib resistance mechanism of C1156Y mutation in *ALK*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(2): 319-324.
- 15 Shaw AT, Kim DW, Mehra R, *et al.* Ceritinib in ALK-rearranged none small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014, 370(13): 1189-1197.

- 16 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177. 张力. 克唑替尼治疗ALK融合基因阳性的晚期非小细胞肺癌患者的疗效分析. *癌症进展*, 2015, 13(1): 83-86.]
- 17 Zheng MY, Zhang L. Analysis of response to crizotinib in ALK-positive advanced NSCLC patients. *Ai Zheng Jin Zhan*, 2015, 13(1): 83-86. [郑明英, (收稿: 2015-07-02 修回: 2015-07-26)
(本文编辑 南娟)]



Cite this article as: Zhao J, Zhang K, Zhanf LY, *et al.* Clinical Efficacy of Crizotinib in Advanced ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(10): 616-620. [赵静, 张坤, 张力予, 等. 克唑替尼治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(10): 616-620.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.10.03

· 消息 ·

《中国肺癌杂志》被评为“RCCSE中国核心学术期刊(A)”

在第四届《中国学术期刊评价研究报告(武大版)(2015-2016)》中,《中国肺癌杂志》首次被评为“RCCSE中国核心学术期刊(A)”。这是国内有影响力的科学评价机构又一次对期刊的质量和学术影响力进行的高度评价和肯定。

RCCSE是武汉大学中国科学评价研究中心的英文缩写,是我国高等院校中第一个综合性科学评价研究中心,是一个文理交叉、集科学研究、人才培养和评价咨询服务为一体的多功能中介性实体机构。《中国学术期刊评价研究报告》是由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆、武汉大学信息管理学院研究得出,《中国学术期刊评价研究报告》每两年出“报告”一次,是继北京大学“中文核心期刊”和南京大学“中国人文社会科学索引CSSCI来源期刊”之后的国内推出的又一大核心期刊评价体系。

RCCSE中国学术期刊评价指标体系,是从定量与定性两个方面来反映期刊的学术质量和影响力。定量选取的指标主要有:基金论文比、总被引频次、影响因子、web(网页)下载率、二次文摘率(社会科学期刊被二次文献转载,自然科学期刊被国外重要数据库收录),其中web下载率在国内属于首次使用;而在定性方面,以专家评审意见作为期刊排名微调的依据,同时在各指标权重分配中又特别强调期刊被引用或被摘录的情况。