

克唑替尼和化疗在进展期 ALK 阳性肺癌患者中的疗效比较

评价者：何雅懿¹，周彩存¹

文献合成者：牛飞玉²

(1. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433;
2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院、广东省肺癌研究所, 广州 510080)



周彩存,男,1962年9月生,主任医师、医学博士、同济大学和苏州大学博士研究生导师。现任同济大学医学院肿瘤研究所所长,肿瘤学系主任,同济大学上海市肺科医院肿瘤科主任。周彩存教授现任国际肺癌研究联合会(IASLC)教育委员会和戒烟与肺癌预防委员会、美国临床肿瘤学会(ASCO)和国际肺癌研究会(IASLC)会员,中国抗癌协会肺癌专业委员会常委、中国临床肿瘤学会(CSCO)执委会委员、中国医师协会肿瘤分会常委。担任《Lung Cancer》副主编、《Translational Lung Cancer Research》杂志主编及《中国肺癌杂志》、《癌症》、《肿瘤》、《中德临床肿瘤学杂志》等10多家杂志常务编委或编委。曾在日本留学二年、美国担任访问学者半年。在国内外期刊上发表学术论文100余篇。主要研究方向为肺癌综合治疗、个体化和靶向治疗等。先后主持国家863、国家自然科学基金和上海市科委重大攻关等多项课题。

[关键词] 非小细胞肺癌; 克唑替尼; ALK; 培美曲塞; 多西紫杉醇

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2014.01.007

Efficacy Comparison of Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer// Reviewers: HE

Ya-yi¹, ZHOU Cai-cun¹, Literature Co-worker: NIU Fei-yu²

Key words: non-small cell lung cancer; Crizotinib; ALK; Pemetrexed; Docetaxel

Reviewers' address: Oncology Department, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China

1 文献来源

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2013,368

(25):2385-2394.

2 证据水平

1b。

3 背景

• 5%的肺癌患者存在 ALK 基因融合(阳性),也就是说每年新增 60 000 名 ALK 阳性的肺癌患者。

• 两个单中心的研究结果显示,在 ALK 融合的非小细胞肺癌患者中,克唑替尼的客观有效率高达 60%左右,中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)分别为 8.1 个月和 9.7 个月。而单药化疗在总人群中的有效率不足 10%,中位 PFS 仅 2~3 个月。

• 在 ALK 阳性患者中,化疗与克唑替尼的疗效孰优孰劣尚无结论。

4 目的

比较克唑替尼和化疗在 ALK 阳性肺癌患者中的疗效。

5 研究设计

- 研究条件:美国麻省理工大学、韩国首尔大学、日本近畿大学医学系、意大利佩鲁贾医院等 237 个研究中心参加。

- 研究起止时间:2009–2013 年。

- 研究方法:多中心、非盲、前瞻性随机对照试验。

- 入组标准:ALK 阳性的非小细胞肺癌患者;仅接受过一线含铂化疗且疾病进展;有可评价病

灶。排除标准为接受过克唑替尼治疗。

- 干预措施:符合入组标准的患者随机分入克唑替尼治疗组和培美曲塞或多西紫杉醇化疗组。克唑替尼用法为 250 mg/d bid 口服,化疗方案为培美曲塞 500 mg/m² 或多西紫杉醇 75 mg/m² 每 3 周一次静脉给药。化疗组患者在疾病进展后可交叉接受克唑替尼治疗。

- 评价指标:主要终点是 PFS,次要终点包括总生存率、6 个月和 12 个月生存率、客观有效率、6 周疾病控制率等。

6 主要结果

两组患者的疗效和毒副反应见表 1 和表 2。

表 1 克唑替尼组与化疗组的疗效比较

评价指标	克唑替尼组(n=173)	培美曲塞/多西紫杉醇组(n=174)
无进展生存期(95%可信区间)	7.7 个月(6.0~8.8 个月)	3.0 个月(2.6~4.3 个月)
客观反应率(95%可信区间)	65%(58%~72%)	20%(14%~26%)
中位维持时间*(范围)	32.1 周(2.1~72.4 周)	24.4 周(3.0~43.6 周)
中位起效时间#(范围)	6.3 周(4.4~48.4 周)	12.6 周(5.0~37.1 周)

* 中位维持时间:从第一次疗效评价部分缓解或完全缓解到 RECIST 评价疾病进展或者死亡的时间。

中位起效时间:从随机到第一次疗效评价为部分缓解或完全缓解的时间。

表 2 克唑替尼组和化疗组 3 度以上毒副反应比较

毒副反应项目	克唑替尼组(n=172)	培美曲塞/多西紫杉醇组(n=171)
腹泻	0	1(1%)
恶心	2(1%)	1(1%)
呕吐	2(1%)	0
便秘	4(2%)	0
转氨酶升高	27(16%)	4(2%)
疲劳	4(2%)	7(4%)
头晕	1(1%)	0
呼吸困难	7(4%)	5(3%)

表中数据为人数(百分比)。

7 结论

克唑替尼对既往接受过治疗的 ALK 阳性肺癌患者的疗效优于化疗。

8 评论

克唑替尼可以通过抑制 ALK 基因从而发挥遏制肿瘤生长的作用,是第 1 个针对间变性淋巴瘤激酶(ALK)进行靶向治疗的药物,用于治疗通过 FDA 批准的检测方法诊断为 ALK 阳性的局部晚期或转

移性非小细胞肺癌患者。克唑替尼是 ALK 和 c-MET 基因或其变异体的双重阻断剂。两项多中心单臂临床试验显示,对于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者,克唑替尼疗效令人鼓舞。但是其疗效是否优于标准二线化疗药物仍然未知。美国波士顿 Massachusetts 总医院癌症中心 Shaw 等学者的研究发现,对于 ALK 发生重排的晚期非小细胞肺癌患者,二线使用克唑替尼治疗效果优于标准化疗方案。相关论文发表于具有国际权威的新英格兰医学杂志。

该研究为一项开放的随机对照的 III 期临床研究,共入组 347 例既往一线接受含铂方案失败的局部晚期或转移性 ALK 阳性非小细胞肺癌患者,随机接受克唑替尼和二线化疗。克唑替尼用法为 250 mg/d 口服,二线化疗方案为培美曲塞(500 mg/m²)或多西紫杉醇(75 mg/m²)每 3 周一次静脉化疗方案。化疗组患者在疾病进展后可交叉接受克唑替尼治疗,并作为独立研究的一部分。该研究的主要终点指标是 PFS。

结果显示,克唑替尼组的 PFS 为 7.7 个月,化疗组为 3.0 个月(风险比 0.49,95%可信区间 0.37~0.64, $P<0.001$)。克唑替尼治疗组的客观有效率为 65% (95%可信区间 58%~72%),而化疗组为 20% (95%可信区间 14%~26%, $P<0.001$)。而在 ALK 阳

性患者中,培美曲塞亚组的疗效,缓解率和 PFS 均明显优于多西紫杉醇亚组。中期分析提示两组总生存期无显著差异(风险比 1.02,95%可信区间 0.68~1.54, $P=0.54$)。与克唑替尼相关的常见不良事件包括视觉障碍、胃肠道反应、肝脏转氨酶升高。而与化疗相关的常见不良事件包括脱发、疲劳和呼吸困难。患者接受克唑替尼治疗后生活质量有较大的改善。研究表明,对于 ALK 基因发生重排的晚期非小细胞肺癌患者,二线使用克唑替尼治疗优于标准化疗。但该研究的局限在于很难比较两组的总生存期,这是因为标准化疗组的患者在疾病进展后有部分交叉到了克唑替尼治疗组。

这项研究不仅奠定了克唑替尼在 ALK 基因发生重排的晚期非小细胞肺癌患者二线治疗中的地位,也证明了检测肺癌组织 ALK 基因重排具有价值,同时也强调了癌症基因组学对癌症个体化靶向治疗的重要作用。在肺癌中,ALK 基因已经成为除了化疗药物治疗之外能够成功进行靶向治疗的第二个驱动基因。2011 年 8 月美国 FDA 批准克唑替尼用于局部晚期或转移性 ALK 阳性非小细胞肺癌的一线治疗。2012 版 NCCN 指南推荐对于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者一线治疗可选择克唑替尼。近年来,EML4-ALK 已成为靶向治疗研究的新宠。在非小细胞肺癌患者中,ALK 重排的阳性率约为 3%~5%,在腺癌、从未吸烟或少量吸烟的患者中 EML4-ALK 融合的几率高,且与 ALK 阴性的非小细胞肺癌患者相

比,ALK 阳性患者年龄相对较轻,预后较差。

克唑替尼一线治疗疗效的更多数据有待于 Profile 1014 这项 III 期临床研究的结果。克唑替尼是否可用于二线治疗?新英格兰医学杂志发表的这项研究作了部分解答。

Shaw 等学者在另一研究中报道了 1 例使用克唑替尼治疗 ROS1 阳性的非小细胞肺癌患者。由于该患者的最初基因分析并没有发现任何一种当时已知的肿瘤相关突变基因,所以该患者接受了化疗。当疾病出现了持续进展后再次进行分子检测发现该患者具有 ROS1 基因重排,在接受不到 1 周的克唑替尼治疗后,该患者就出现了症状改善。该研究证实了克唑替尼可以用来瞄准 ROS1 基因重排。

克唑替尼获批治疗肺癌无疑是非小细胞肺癌患者靶向治疗的一项重大突破,但是尽管有效率较高,治疗有效的患者通常在用药 1 年左右就会发生耐药。于新英格兰医学杂志发表的研究中,研究者对一位初始使用克唑替尼有效后发生耐药患者的肿瘤组织进行检测,发现了导致耐药发生的突变位点,这一位点的突变直接导致了 ALK 激酶结构域编码区 2032 位的甘氨酸转变成精氨酸。研究人员称,对克唑替尼产生耐药的患者,可能需要更新的靶向治疗药物。探明克唑替尼耐药机制及如何克服耐药仍有待进一步研究探索。

[收稿日期] 2014-01-14

· 消息 ·

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于 1973 年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业学术刊物。由国家卫生和计划生育委员会主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是北大中文核心期刊、科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)及国内所有大型数据库收录。

杂志主要报道肿瘤基础研究及临床诊疗方面的新理论、新成果、新技术、新经验、新进展。以肿瘤临床、科研工作者为主要读者对象。主要栏目有专家论坛、专题研究、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、综述、技术交流、短篇论著、研究简报、病例报道、消息会讯等。

2008 年杂志建成自己的独立网站(<http://www.zlfzj.com>)

,2009 年开始文章的 DOI 中文注册工作,随之杂志的所有编辑出版工作转移到网络平台,作者投稿查稿、专家审稿工作均通过网络完成,读者亦可通过过刊浏览免费阅读和下载《肿瘤防治研究》杂志的过刊文章。

2014 年,本刊将组织更多优秀的专题研究回馈给广大关心本刊的读者,希望广大朋友们能一如既往地给予本刊以热忱的关注,将优秀稿件投向《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展;订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤事业取得的进步。

邮发代号:38-70; 国外代号:MO6482

定价:15.00 元/册; 出版周期:月刊

中国标准连续出版物号:ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R

投稿网站:www.zlfzj.com; E-mail:zlfzjzz@vip.163.com

通信地址:430079 武汉市洪山区卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部,电话/传真:027-87670126

肿瘤防治研究编辑部