

克唑替尼治疗间变淋巴瘤激酶基因阳性晚期肺腺癌的临床观察[△]

苏洁之*,许铁峰#,郑立平,范平明,陈峙霖(海南医学院第一附属医院乳腺胸部肿瘤外科,海口 570102)

中图分类号 R453;R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0240-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.20

摘要 目的:观察克唑替尼治疗间变淋巴瘤激酶(*ALK*)基因阳性晚期肺腺癌的疗效与安全性。方法:选取2015年8月—2017年5月我院收治的72例*ALK*基因阳性晚期肺腺癌患者,按简单随机抽样法分为对照组和观察组,每组36例。对照组患者给予注射用培美曲塞二钠500 mg/m²,d₁,静脉滴注+注射用顺铂75 mg/m²,d₁₋₃,静脉滴注;用药前1 d口服醋酸地塞米松片0.75 mg,早晚各1次;用药前7 d口服叶酸片0.4 mg,至最后1次顺铂给药后21 d+肌内注射维生素B₁₂注射液1 mg,顺铂用药后每3周肌内注射1次;用药前1 d静脉滴注等渗葡萄糖注射液100 g,化疗当日静脉滴注等渗氯化钠注射液或葡萄糖注射液3 000~3 500 mL,同时给予氯化钾注射液0.5 g+甘露醇注射液50 g+呋塞米注射液20 mg,以保证每日尿量2 000~3 000 mL;每21 d为1个疗程,共治疗2个疗程。观察组患者在对照组治疗的基础上给予克唑替尼胶囊250 mg,口服,早晚7点各1次,整粒吞服,不可嚼碎或溶解服用,连用42 d。观察两组患者的临床疗效、生存质量及毒性反应发生情况。结果:观察组患者总有效率(61.11%)、生存质量稳定率(83.33%)均显著高于对照组(27.78%、44.44%)(*P*<0.05),观察组患者Ⅰ~Ⅳ级骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、周围神经炎、脱发的发生率均显著低于对照组,Ⅰ~Ⅳ级视觉效应的发生率显著高于对照组(*P*<0.05);两组患者Ⅰ~Ⅳ级浮肿的发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。结论:在常规化疗的基础上加用克唑替尼,可显著提高*ALK*基因阳性晚期肺腺癌患者的疗效,有效改善患者的生存质量;该药虽然未增加其他组织或器官的毒性反应发生风险,但视觉效应毒性反应的发生率较高。

关键词 克唑替尼;培美曲塞;顺铂;晚期;肺腺癌;间变淋巴瘤激酶阳性;疗效;安全性

Clinical Observation of Crizotinib in the Treatment of *ALK* Positive Advanced Lung Adenocarcinoma

SU Jiezhi, XU Tiefeng, ZHENG Liping, FAN Pingming, CHEN Zhilin (Dept. of Breast and Thoracic Tumor Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) positive advanced lung adenocarcinoma. METHODS: From Aug. 2015 to May 2017, 72 patients with *ALK* positive advanced lung adenocarcinoma were selected from our hospital. According to the simple random method, the patients were divided into control group and observation group, with 36 patients in each group. The control group was given Pemetrexed disodium for injection 500 mg/m², d₁, ivgtt+ Cisplatin for injection 75 mg/m², d₁₋₃, ivgtt; Dexamethasone acetate tablets 0.75 mg were given orally one day before administration, once in the morning and again in the evening; 7 days before administration, Folic acid tablets 0.4 mg were given orally till 21 days after the last administration of cisplatin; Vitamin B₁₂ 1 mg injection was injected intramuscularly every 3 weeks after intramuscular injection of cisplatin. Isotonic Glucose injection 100 g was intravenously dripped 1 day before medication; on the day of chemotherapy, isotonic Sodium chloride injection or Glucose injection was infused intravenously for 3 000-3 500 mL; at the same time, Potassium chloride injection 0.5 g, Mannitol injection 50 g, Furosemide injection 20 mg were given to ensure daily urine volume of 2 000-3 000 mL; a treatment course lasted for 21 d, and there were 2 courses in total. Observation group was additionally given Crizotinib capsules 250 mg orally, once at 7:00 in the morning and evening, swallowing whole capsule, not chewed or dissolved, for 42 days. The clinical efficacies, survival quality and the occurrence of toxic reaction were observed in 2 groups. RESULTS: Total response rate (61.11%) and stable rate of survival quality (83.33%) in observation group were significantly higher than those (27.78%, 44.44%) of control group (*P*<0.05); incidence of grade I - IV myelosuppression, gastrointestinal reaction, abnormal liver function, peripheral neuritis and alopecia in observation group were significantly lower than those of control group; incidence of grade I - IV visual effect in observation group was significantly higher than control group (*P*<0.05). There was no statistical significance in the incidence of edema between 2 groups (*P*>0.05). CONCLUSIONS: Based on routine chemotherapy, additional application of crizotinib can significantly improve therapeutic efficacy of patients with advanced *ALK* positive lung adenocarcinoma, and effectively improve survival quality of patients without increasing

the occurrence of toxic reaction of other tissues or organs, but the incidence of toxic reaction is in high level relatively.

KEYWORDS Crizotinib; Pemetrexed; Cisplatin; Advanced; Lung adenocarcinoma; Anaplastic lymphoma kinase positive; Therapeutic efficacy; Safety

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81160297)

* 主治医师,硕士。研究方向:乳腺及肺部肿瘤。电话:0898-68633849。E-mail:187335134@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:乳腺及肺部肿瘤。电话:0898-66775490。E-mail:13876097850@163.com

肺癌为临床常见的呼吸系统肿瘤之一,具有高发病率、高病死率的特点,且其发病人群数量不断增加^[1]。肺癌可分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),其中NSCLC约占肺癌患者总数的75%~80%,因早期诊断率较低,以致患者的5年生存率仅为10%~15%。肺腺癌为NSCLC中的一种,临床治疗主要以化疗为主,但效果欠佳^[2]。近年来,随着小分子靶向药物的不断研发,该类药物已逐渐被应用于晚期肺腺癌的治疗中,并对预后具有明显改善作用。有研究发现,间变淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因融合突变是为NSCLC常见的一种驱动基因,而克唑替尼为*ALK*/甲硫氨酸(MET)/活性氧1(ROS-1)的多靶点选择性抑制剂,可特异性靶向抑制*ALK*^[3]。克唑替尼于2011年经美国FDA批准用于治疗*ALK*基因阳性肺腺癌,疗效较好,且副反应发生风险较低^[4]。但该药在我国的上市时间较晚,为此,本研究观察了克唑替尼治疗*ALK*基因阳性晚期肺腺癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)病理学检查证实为晚期肺腺癌,实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)检测*ALK*基因表达为阳性;(2)既往未接受过相关治疗,如放疗、化疗等;(3)经电子计算机断层扫描检查(CT)提示至少存在1个可测量病灶;(4)年龄≥18岁,预期生存期>3个月。

排除标准:(1)伴有其他恶性肿瘤者;(2)有精神病史者;(3)伴有心、肺、肾、肝功能严重不全者;(4)妊娠期、哺乳期妇女;(5)对治疗药物不耐受者。

1.2 研究对象

选取2015年8月—2017年5月我院收治的72例*ALK*基因阳性晚期肺腺癌患者,按简单随机抽样法分为对照组和观察组,每组36例。两组患者性别、年龄、病变部位、临床分期、健康功能状态评分(KPS)等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均知情同意并签署了知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用培美曲塞二钠[德州德药制药有限公司,批准文号:国药准字H20080230,规格:0.5 g(以C₂₀H₁₉N₅O₆计)]500 mg/m²,d₁,静脉滴注+注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37021358,规格:10 mg)75 mg/m²,d_{1~3},静脉滴注;用药前1 d口服醋酸地塞米松片(天津力生制药股份有限公司,批准文号:国药准字H12020122,规格:0.75 mg)0.75 mg,早晚各1次;用药前7 d口服叶酸片(北京斯利安药业有限公

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=36)	观察组(n=36)	χ^2/t	P
男性/女性,例	24/12	22/14	1.046 2	0.329 9
年龄($\bar{x} \pm s$),岁	53.34±7.52	54.13±7.38	1.219 5	0.184 7
病变部位,例			0.385 7	0.983 5
左肺上叶	10	8		
左肺下叶	8	8		
右肺上叶	6	8		
右肺中叶	8	10		
右肺下叶	4	2		
临床分期,例			1.193 9	0.253 7
Ⅲ _a 期	10	12		
Ⅲ _b 期	16	16		
Ⅳ期	10	8		
KPS评分($\bar{x} \pm s$),分	81.38±5.28	84.03±6.21	1.008 7	0.353 4

司,批准文号:国药准字H10970079,规格:0.4 mg)0.4 mg,至最后1次顺铂给药后21 d;用药前7 d肌内注射维生素B₁₂注射液(遂成药业股份有限公司,批准文号:国药准字H41021261,规格:1 mL:0.5 mg)1 mg,顺铂用药后每3周肌内注射1次(也可与培美曲塞同一天用药);用药前1 d静脉滴注等渗葡萄糖注射液(山东华鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H37022754,规格:250 mL:12.5 g)100 g,化疗当日静脉滴注等渗氯化钠注射液(安徽双鹤药业有限责任公司,批准文号:国药准字H34023607,规格:100 mL:0.9 g)或葡萄糖注射液3 000~3 500 mL,同时静脉滴注氯化钾注射液(河北天成药业股份有限公司,批准文号:国药准字H13022128,规格:10 mL:1 g)0.5 g、甘露醇注射液(上海百特医疗用品有限公司,批准文号:国药准字H20003300,规格:250 mL:50 g)50 g、静脉注射呋塞米注射液(广东南国药业有限公司,批准文号:国药准字H44022506,规格:2 mL:20 mg)20 mg,保证每日尿量2 000~3 000 mL;每21 d为1个疗程,共治疗2个疗程。观察组患者在对照组治疗的基础上给予克唑替尼胶囊(德国Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg,注册证号:H20140701,规格:250 mg)250 mg,口服,早晚7点各1次,整粒吞服,不可嚼碎或溶解服用,连用42 d;治疗期间定期复查两组患者血常规、肝、肾功能。

1.4 疗效判定标准

采用WHO实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版分为——完全缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶最长直径总和较治疗前减少≥30%;疾病稳定(SD):病灶最长直径总和较治疗前减少<30%,或较治疗前增加<20%;疾病进展(PD):病灶最长直径总和较治疗前增加≥20%^[5]。总有效率=(CR例数+PR例数)/

总例数×100 %。

1.5 生存质量

观察两组患者的生存质量。采用KPS评分评价患者的生存质量,KPS评分较治疗前升高≥10分为“提高”;KPS评分较治疗前升高<10分或较治疗前减少<10分为“稳定”;KPS评分较治疗前减少≥10分为“降低”^[6]。生存质量稳定率=(提高例数+稳定例数)/总例数×100 %。

1.6 毒性反应

采用美国国家癌症研究所常见毒性判定标准(NCI-CTC) 4.0版^[7]分为0~Ⅳ级。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为61.11%,对照组患者总有效率为27.78%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

组别	<i>n</i>	CR,例(%)	PR,例(%)	SD,例(%)	PD,例(%)	总有效率, %
对照组	36	0(0)	10(27.78)	12(33.33)	14(38.89)	27.78
观察组	36	12(33.33)	10(27.78)	12(33.33)	2(5.56)	61.11
χ^2						4.896 7
<i>P</i>						0.019 4

2.2 两组患者生存质量比较

观察组患者生存质量稳定率为83.33%,对照组患者生存质量稳定率为44.44%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者生存质量比较

Tab 3 Comparison of quality of life between 2 groups

组别	<i>n</i>	提高,例(%)	稳定,例(%)	降低,例(%)	稳定率, %
对照组	36	4(11.11)	12(33.33)	20(55.56)	44.44
观察组	36	8(22.22)	22(61.11)	6(16.67)	83.33
χ^2					5.625 7
<i>P</i>					0.006 3

2.3 毒性反应

观察组患者Ⅰ~Ⅳ级骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、周围神经炎、脱发的发生率均显著低于对照组,Ⅰ~Ⅳ级视觉效应的发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者Ⅰ~Ⅳ级浮肿的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者出现

的不良反应均予以对症治疗后得到改善,详见表4。

表4 两组患者毒性反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of toxic reaction between 2 groups(case)

指标	对照组(<i>n</i> =36)					观察组(<i>n</i> =36)					χ^2	<i>P</i>
	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ		
白细胞计数降低	18	2	4	8	4	36	0	0	0	0	4.171 6	0.018 5
血小板计数降低	28	0	2	4	2	36	0	0	0	0	5.261 9	0.008 9
浮肿	32	4	0	0	0	30	4	2	0	0	2.031 8	0.094 4
胃肠道反应	24	2	6	2	2	32	2	2	0	0	4.917 2	0.018 6
视觉效应(模糊)	36	0	0	0	0	22	2	4	4	4	6.081 9	0.001 4
肝功能异常	24	6	4	2	0	30	4	0	2	0	4.028 5	0.021 6
周围神经炎	20	4	8	2	2	32	4	0	0	0	6.031 7	0.001 7
脱发	2	2	8	16	8	36	0	0	0	0	9.012 8	<0.000 1

3 讨论

随着分子学技术的不断发展,肿瘤相关信号通路逐渐被发现,加之肿瘤基因检测手段的不断提高,使晚期肺腺癌患者的个体化治疗成为可能^[8-10]。近年来,临床越来越注重“精准医疗”,靶向治疗肺癌在个体化治疗中显得尤为重要。表皮生长因子受体相关药物的使用正式开启了肺腺癌靶向治疗时代,并已取得较好的治疗效果^[11]。ALK为胰岛素受体超家族中成员,是一种受体酪氨酸激酶,其正常生理功能目前尚不明确,但有研究发现ALK在肿瘤发生、发展过程中具有重要作用^[12]。有研究认为,多数肺腺癌患者ALK基因表达为阳性,且与年龄、种族、是否吸烟无明显相关性^[13]。另有研究证实,ALK基因在以印戒细胞癌为主的肿瘤细胞内均有表达,且在肺腺癌中呈高表达^[14]。

克唑替尼为一种腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)竞争性抑制剂,能够竞争性抑制ALK与ATP结合,阻断下游信号通路的激活;此外,该药还能靶向抑制棘皮动物微管相关蛋白样1-间变淋巴瘤激酶(EML1-ALK)活性,阻断ALK基因在肿瘤细胞内的表达,抑制肿瘤细胞增殖,从而达到抗肿瘤的目的^[15-16]。

Profile 1001为第1项关于克唑替尼治疗ALK基因阳性NSCLC的研究,该研究分为两个阶段,第一阶段主要检测晚期NSCLC患者对不同剂量克唑替尼的耐受性;第二阶段主要检测克唑替尼的治疗效果^[17]。Profile 1007为一项多中心、随机、开放Ⅲ期临床研究,该研究对比分析了多西他赛与克唑替尼的治疗效果、安全性及患者预后,结果发现克唑替尼组患者平均无进展生存期为7.7个月,显著高于多西他赛组(5.9个月),且克唑替尼组患者客观缓解率为多西他赛组3倍多^[18]。Profile 1014为一项对比分析含铂类药物化疗方案与克唑替尼治疗ALK基因阳性NSCLC的Ⅲ期临床研究,结果发现克唑替尼组患者的无进展生存期显著延长,客观缓解率明显

提高^[19],该结果为2014年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐克唑替尼治疗 ALK 基因阳性NSCLC奠定了基础。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。这可能与克唑替尼能靶向抑制 ALK 基因,促进肿瘤细胞凋亡有关。观察组患者生存质量稳定率显著高于对照组,差异有统计学意义。这提示在常规化疗的基础上,加用克唑替尼可有效改善 ALK 基因阳性晚期肺腺癌患者的生存质量。

有研究发现,克唑替尼治疗 ALK 基因阳性晚期NSCLC可出现视力障碍、胃肠道反应、水肿、便秘等不良反应^[18]。本研究结果显示,观察组患者Ⅰ~Ⅳ级骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、周围神经炎、脱发总发生率均显著低于对照组,Ⅰ~Ⅳ级视觉效应总发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者Ⅰ~Ⅳ级浮肿发生率比较,差异无统计学意义。这提示克唑替尼对其他组织或器官产生的影响较小,但对视觉影响较大。

综上所述,在常规化疗的基础上加用克唑替尼可显著提高 ALK 基因阳性晚期肺腺癌患者的疗效,并可有效改善其生存质量;该药虽然未增加其他组织或器官的毒性反应发生风险,但视觉效应毒性反应的发生率较高。由于本研究纳入的样本量较小,研究中心单一,且未对克唑替尼的耐药性进行观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 张仁锋,张岩,温丰标,等.6 058例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析[J].中国肺癌杂志,2016,19(3):129-135.

[2] 赵铎,高宝安.中晚期非小细胞肺癌联合治疗研究进展[J].海南医学,2016,27(3):438-441.

[3] MULLER IB, DE LANGEN AJ, HONEYWELL RJ, et al. Overcoming crizotinib resistance in ALK -rearranged NSCLC with the second-generation ALK -inhibitor ceritinib[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016, 16(2):147-157.

[4] 高峨嵋,赵军,卓明磊,等.克唑替尼治疗晚期NSCLC患者单中心回顾性分析[J].中国肺癌杂志,2016,19(3):161-168.

[5] 张百红,岳红云.实体瘤疗效评价标准简介[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(11):845-847.

[6] D'ARCANGELO M, WYNES MW, HIRSCH FR. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(2):121-129.

[7] 冯卫能,张华,陈泽程,等.吉西他滨联合替吉奥对比吉西

他滨单药三线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性[J].中国医药科学,2017,7(9):28-31.

[8] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2016,25(1):1-10.

[9] 赵军.肺癌靶向治疗进展[J].临床外科杂志,2016,24(7):514-517.

[10] KHALIFA J, AMINI A, POPAT S, et al. Brain metastases from NSCLC: radiation therapy in the era of targeted therapies[J]. *J Thoracic Oncol*, 2016, 11(10):1627-1643.

[11] PETERS MLB, COSTA DB, RANGACHARI D. Compound uncommon EGFR mutations in a patient with advanced NSCLC and durable response to sequential EGFR targeted therapies[J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12(4):e35-e36.

[12] GOLDING B, LUU A, JONES R, et al. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):52.

[13] YE M, ZHANG X, NAN L, et al. ALK and $ROS1$ as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):12289-12304.

[14] 赵瑞华,姜文静,张伟杰,等.间变性淋巴瘤激酶融合基因在胃印戒细胞癌中的表达[J].中华实验外科杂志,2016,33(2):328-330.

[15] AIETA M, FACCHINETTI A, DE FAVERI S, et al. Monitoring and characterization of circulating tumor cells (CTCs) in a patient with EML4- ALK -positive non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5):e173-e177.

[16] LEI YY, YANG JJ, ZHANG XC, et al. Anaplastic lymphoma kinase variants and the percentage of ALK -positive tumor cells and the efficacy of crizotinib in advanced NSCLC[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(3):223-231.

[17] CAMIDGE DR, BANG YJ, KWAK EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10):1011-1019.

[18] 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.

[19] SOLOMON BJ, MOK T, KIM DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK -positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167-2177.

(收稿日期:2018-08-17 修回日期:2018-11-13)

(编辑:陈宏)