

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.018
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0083-04

克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者 CNS 的影响

焦婷¹, 李京云², 梁月勉³

(河北大学附属医院 1. 肿瘤内科, 2. 放疗科, 3. 病理科, 河北 保定 071000)

摘要: 目的 探讨克唑替尼对间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中枢神经系统 (CNS) 的影响。**方法** 回顾性分析在河北大学附属医院接受治疗的 59 例 ALK 阳性 NSCLC 患者的临床资料, 应用荧光原位杂交、逆转录聚合酶链反应或免疫组织化学法评估 ALK 基因重组的状态, 利用实体肿瘤反应评估标准客观评估肿瘤情况。**结果** 患者克唑替尼的客观缓解率为 66%, 无进展生存期中值为 9.7 个月。24 例患者中 CNS 是常见的初始进展位点, 18 例患者有单独的 CNS 进展。BM 阳性与阴性的患者的无进展生存率比较有差异 ($P < 0.05$)。多变量分析显示, 较差的体能状态 (脑转移 ≥ 2) 或未治疗的 BM 阳性患者与 PFS 有关 ($P < 0.05$)。给予克唑替尼治疗后 26 个月, BM 阳性与阴性患者 CNS 进展发生率比较有差异 ($P < 0.05$)。**结论** 克唑替尼治疗的 ALK 阳性患者中, 常见进展部位是 CNS, 其进展与低渗透性有关。

关键词: 非小细胞肺癌; 克唑替尼; ALK 重组

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Clinical impact of Crizotinib on CNS progression in patients with ALK-positive NSCLC

Ting Jiao¹, Jing-yun, Li², Yue-mian, Liang³

(1. Department of Oncology, 2. Department of Radiotherapy, 3. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Crizotinib on central nervous system (CNS) in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and provide scientific evidence for clinical researches. **Methods** The clinical data of 59 patients with ALK-positive NSCLC treated in our hospital were retrospectively analyzed. The status of ALK gene recombination was evaluated by fluorescence *in situ* hybridization (FISH). **Results** The objective remission rate of Crizotinib was 66% and the median progression-free survival (PFS) was 9.7 months. Of the 59 patients, CNS was a common initial progression site in 24 patients, including 18 patients with isolated CNS progression. The PFS was significantly different between the ALK-positive patients with brain metastasis (BM) and those without BM ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that poorer physical status (PS) (≥ 2) or untreated BM was associated with PFS duration ($P < 0.05$). In the 26th month after Crizotinib treatment, there was a significant difference in the incidence of CNS progression between the patients with BM and those without BM ($P < 0.05$). **Conclusions** Among the ALK-positive patients treated with Crizotinib, the common site of progress is the central nervous system, and this progression is associated with low permeability.

Keywords: non-small cell lung cancer; Crizotinib; ALK rearrangement

收稿日期: 2017-12-15

[通信作者] 李京云, Tel: 15232981132

既往研究发现,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重组,ALK酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)在治疗携带ALK重组的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者时效果很理想^[1-2]。临床上,克唑替尼在控制ALK阳性NSCLC患者的肿瘤负荷方面有明显的改善,但患者中枢神经系统(central nervous system, CNS)比较容易受到影响,这种影响与克唑替尼对CNS的低渗透有关^[3-4]。笔者探究克唑替尼治疗前的脑转移(brain metastases, BM)状态,确定克唑替尼的临床结果和随后的进展模式,并评估克唑替尼对BM的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月-2016年12月于河北大学附属医院使用ALK抑制剂治疗携带ALK重组的90例晚期NSCLC患者。其中,59例ALK阳性的NSCLC患者接受ALK抑制剂克唑替尼,男性23例,女性36例;年龄26~80岁,中位年龄55岁。体能状态为0或1的患者50例,>1的患者9例;组织学腺癌55例,NSCLC 3例,鳞状细胞癌1例;IIIB和IV阶段分别为6和42例,占总数的81%;克唑替尼作为晚期或复发性疾病的一线或二线治疗药物的患者48例(81%),作为三线或随后治疗的患者11例(19%)。在克唑替尼治疗前,26例(44%)患者发现有BM,其中13例患者先前未接受BM治疗,13例患者接受全脑放射治疗和立体定向脑放射治疗等颅内放疗或手术。考查患者初始治疗的基线特征,包括:克唑替尼使用前的BM状态,克唑替尼的初始反应、初始进展位点及进展模式(单独CNS进展或全身进展),克唑替尼使用后的无进展生存期(progression free survival, PFS)及克唑替尼失效后的后续治疗。在BM状态下,单独CNS进展是第一进展位点,全身进展是除单独脑进展以外的其他进展位点。根据常规监测成像确定进展日期。

1.2 方法

通过Vysis ALK Break Apart 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)或ALK免疫组织化学评估ALK基因重组的状态。当 ≥ 2 次FISH、RT-PCR或免疫组织化学检测显示出阳性结果时,认为患者对ALK重组是阳性的。根据实体肿瘤反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1版本评估

肿瘤^[5]。客观缓解率(objective response rate, ORR) = 完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用SAS 11.0统计学软件,计数资料以率表示,比较用 χ^2 或Log-rank χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较用单因素方差分析,两两比较使用LSD-*t*检验,影响因素的分析采用Cox回归模型,以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者克唑替尼治疗后RECIST评估结果

克唑替尼后,PR 39例(66%),稳定性疾病9例(15%),疾病严重7例(12%)。不可评估的肿瘤患者4例(7%),由于第1次给予克唑替尼后出现毒性,须在评估前停药。所有患者中总ORR为66%,而PFS为9.7个月(见图1)。59例患者中,10例接受全脑放射治疗和立体定向脑放射治疗后有基线病变,包括新的或进展性病变。刚开始使用克唑替尼时,10例患者有基线损伤,颅内ORR为20%。

2.2 患者克唑替尼治疗期间疾病进展情况

48例患者克唑替尼治疗期间有实体瘤进展性疾病(response evaluation criteria in solid tumors-progressive disease, RECIST-PD)。24例患者在RECIST-PD时CNS是常见的初始进展位点,其中1例患者发生脑膜瘤转移。18例患者有单独的CNS进展,30例患者有全身进展。18例有单独CNS进展的患者中,10例在克唑替尼治疗前BM阳性,8例在克唑替尼治疗前BM阴性。

2.3 患者BM阳性与阴性的无进展生存率比较

59例ALK阳性患者中,26例BM阳性,33例BM阴性。治疗后24个月,BM阳性和阴性患者的无进展生存率分别为7.7%和27.3%,经 χ^2 检验,差异

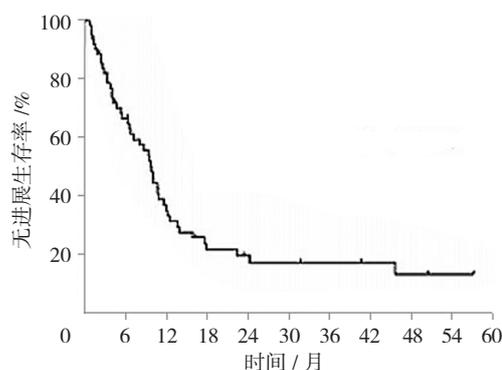


图1 患者克唑替尼治疗后无进展生存率

有统计学意义 ($\chi^2=6.432, P=0.011$)。见图 2。

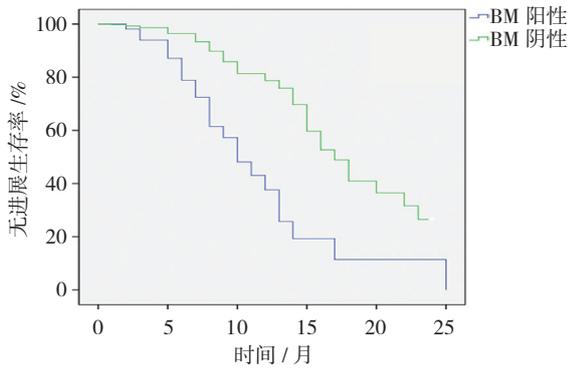


图 2 ALK 阳性患者 BM 阳性和阴性的无进展生存率比较

2.4 患者克唑替尼治疗后 PFS 的单因素和多因素分析

采用单因素 Cox 回归模型显示, 将年龄、性别、

阶段、组织学、吸烟指数、克唑替尼治疗线、体能状态 (≥ 2) 及未治疗的 BM 阳性患者单独放入方程进行分析, 发现阶段、体能状态 (≥ 2) 及未治疗的 BM 阳性患者与 PFS 有关 ($P < 0.05$) (见表 1)。多因素 Cox 回归模型显示体能状态 (≥ 2) 和未治疗的 BM 阳性患者与 PFS 有关 ($P < 0.05$) (见表 2)。

2.5 BM 患者的 CNS 进展发生率比较

在 BM 阳性患者 6、12 和 18 个月 CNS 进展风险率分别为 26%、55% 和 74%, BM 阴性患者分别为 16%、34% 和 47%。给予克唑替尼治疗后 26 个月, BM 阳性患者 26 例, CNS 进展发生率为 63.4%, BM 阴性患者 33 例, CNS 进展发生率为 88.7%, 两者 CNS 进展发生率比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.410, P=0.020$)。见图 3。

表 1 克唑替尼治疗后 PFS 的单因素分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	RR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.651	0.846	2.19	0.184	1.918	0.912	2.032
性别	0.093	0.636	0.75	0.387	1.098	0.517	2.330
阶段	0.302	0.636	7.30	0.007	1.352	1.247	1.827
组织学	0.461	0.707	0.13	0.720	1.585	0.255	9.862
吸烟指数	0.095	0.719	1.39	0.239	1.100	0.974	1.243
克唑替尼治疗线	-0.132	1.091	0.52	0.471	0.876	0.704	1.090
体能状态 (≥ 2)	0.129	0.708	8.87	0.003	1.138	1.039	1.459
未治疗的 BM 阳性患者	0.365	0.914	6.28	0.012	1.441	1.209	1.931

表 2 克唑替尼治疗后 PFS 的多因素分析参数

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	RR	95%CI	
						下限	上限
阶段	0.688	0.415	3.60	0.058	1.989	0.978	4.350
体能状态 (≥ 2)	1.201	0.245	7.08	0.008	3.322	1.402	7.353
未治疗的 BM 阳性患者	0.839	0.897	5.45	0.020	2.314	1.153	4.400

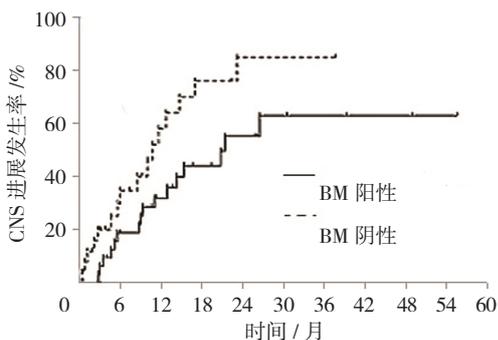


图 3 BM 患者的 CNS 进展发生率比较

3 讨论

笔者分析克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者 CNS 进展的临床影响, 证实 PFS 明显缩短, 并且刚开始服用克唑替尼治疗的 BM 阳性患者 CNS 进展的风险更高。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变是 NSCLC 最常见的靶点, 也是关键生长驱动突变因子, 一些研究已经考察 EGFR-TKI 对进展模式和 CNS 进展的影响, 此外, 与其他位点进展的患

者相比,单独 CNS 进展的患者预后更好^[6-7]。

在用 EGFR-TKI 治疗的患者中,单独 CNS 进展的原因是初始治疗失效,可能由于 EGFR-TKI 很难通过血脑屏障渗透到 CNS 中^[8-9]。此外,也有报道称在开始 EGFR-TKI 治疗前未检测到 BM 阳性患者,随访 2 年后 CNS 进展发生率约为 15%,并且先前 EGFR-TKIs 对 BM 阳性患者进展率为 50%^[10-11]。SETO 等^[12]研究发现,CNS 靶向病变的颅内 ORR=18% (95%CI : 0.05,0.40),这与笔者研究的结果一致。

用克唑替尼治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者似乎比用 EGFR-TKI 治疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者具有更高的 CNS 进展发生率。虽然很难直接进行两组比较,但这些发现的可能与克唑替尼渗透到脑脊液渗透率差有关^[13]。有报道称克唑替尼在 ALK 阳性 NSCLC 的渗透率为 0.32%,而其他类似药物渗透率平均值为 1.16%^[8]。这些发现给笔者的猜测提供了支持,克唑替尼的渗透率可能与 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 和克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 时 CNS 进展发病率的差异有关,也可能与 CNS 中 ALK 阳性 NSCLC 的自然病史有关。也有报道称,没有分子状态,包括 EGFR, KRAS 和 ALK 在内,与在诊断时的 BM 阴性患者相比,显示出对 BM 阳性患者疗效更好^[14]。因此,在 ALK 阳性 NSCLC 患者中,对 CNS 进展的预期速率仍然不清楚。需要进行进一步研究,以阐明是否影响 BM 阳性患者的进展。

综上所述,通过 Cox 回归模型证实克唑替尼治疗后 PFS 缩短,并且最初用克唑替尼治疗的 BM 阳性患者的 CNS 进展风险更高。CNS 是进行克唑替尼治疗患者的常见进展部位,特别是未治疗的 BM。目前尚不清楚克唑替尼是否应该用于治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的 BM,但是研究结果对于帮助理解 ALK-TKI 如何控制 BM 很重要。

参 考 文 献:

[1] 蒋涛,周彩存. ALK 阳性非小细胞肺癌患者克唑替尼耐药的机

制和治疗措施 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(2): 65-69.

- [2] 韦江,彭海燕,苏翠云,等. EML4-ALK 融合基因阳性表达的人肺腺癌 H2228 细胞对克唑替尼耐药后 BIM 信号通路的影响 [J]. 中国癌症防治杂志, 2015, 7(1): 26-28.
- [3] 陈雪姣,王朝杰,白冰,等. 克唑替尼治疗 1 例晚期例晚期 ALK 阴性非小细胞肺癌的疗效分析及文阴性非小细胞肺癌的疗效分析及文献复习献复习 [J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(3): 76-79.
- [4] SODA M, CHOI Y L, ENOMOTO M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. Nature, 2007, 458(7153): 561-566.
- [5] SHAW A T, KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl Med, 2016, 368(25): 2385-2474.
- [6] SASAKI T, KOIVUNEN J, OGINO A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors [J]. Cancer Res, 2011, 71(18): 6051-6060.
- [7] 朱礼阳,于忠和. 克唑替尼治疗肺癌的疗效及其耐药后的治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(7): 11-14.
- [8] COSTA D B, KOBAYASHI S, PANDYA S S, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib [J]. Clin Oncol, 2011, 29(15): 443-445.
- [9] CAMIDGE D R, BANG Y J, KWAK E L, 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, 16(10): 1011-1019.
- [10] COSTA D B, SHAW A T, OU S H, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. Clin Oncol, 2015, 33(17): 1881-1888.
- [11] SHAW A T, KIM D W, MEHRA R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. N Engl Med, 2014, 370(16): 1189-1197.
- [12] SETO T, KIURA K, NISHIO M, et al. CH5425802 (RO5425802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study [J]. Lancet Oncol, 2016, 14(7): 710-718.
- [13] GAINOR J F, SHERMAN C A, WILLOUGHBY K, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib [J]. Thorac Oncol, 2015, 10(2): 232-236.
- [14] SOLOMON B J, MOK T. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer [J]. N. Engl. Med, 2015, 372(8): 782-789.

(李科 编辑)