

克唑替尼治疗非小细胞肺癌的研究

牙韩达, 韦亚娜, 吴燕

(广西河池市人民医院肿瘤科, 广西 河池 547000)

摘要:非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌常见类型,早期诊断难度较大,5年生存率低。克唑替尼作为抑制 Met/ALK/ROS 的 ATP 竞争性的多靶点蛋白激酶抑制剂,是治疗 NSCLC 的分子靶向药物,在控制变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性 NSCLC 患者疾病发展中具有重要意义,可有效延长患者无进展生存期,且较化疗毒副反应更小,患者耐受性高,但克唑替尼的耐药性也是临床关注重点。本文主要对克唑替尼治疗 NSCLC、克唑替尼药理作用及其临床效果、耐药后治疗等进行综述,旨在为更好的发挥该药治疗效果,为临床治疗 NSCLC 提供参考依据。

关键词:非小细胞肺癌;克唑替尼;作用机制;药代动力学;药理毒理

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.015

文章编号:1006-1959(2019)21-0043-03

Crizotinib in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

YA Han-da, WEI Ya-na, WU Yan

(Department of Oncology, Hechi People's Hospital, Hechi 547000, Guangxi, China)

Abstract:Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common type of lung cancer. It is difficult to diagnose early and has a 5-year survival rate. Crizotinib, a multi-target protein kinase inhibitor that inhibits ATP competition in Met/ALK/ROS, is a molecularly targeted drug for the treatment of NSCLC and is important in controlling disease progression in patients with degenerative lymphoma kinase (ALK)-positive NSCLC. Significance can effectively prolong the progression-free survival of patients, and is less toxic than chemotherapy, and patients are highly tolerant, but the resistance of crizotinib is also the focus of clinical attention. This article is mainly to review the pharmacological effects of crizotinib in the treatment of NSCLC, crizotinib and its clinical effects, treatment after drug resistance, etc., in order to better play the therapeutic effect of this drug, and provide a reference for clinical treatment of NSCLC.

Key words:Non-small cell lung cancer; Crizotinib; Mechanism of action; Pharmacokinetics; Pharmacology and toxicology

肺癌(lung cancer)是我国最常见的恶性肿瘤之一,根据 GLOBOCAN 2018 数据库资料显示^[1],在世界范围内,肺癌是癌症发病率(占癌症总病例的 11.6%)和死亡率(占总癌症死亡人数的 18.4%)的常见原因,女性肺癌发病率及死亡率均所有恶性肿瘤的第二位,男性患者则占有恶性肿瘤的第一位。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,占肺癌总发病率的 85%左右,癌细胞生长增殖较慢,转移扩散较晚,75%左右 NSCLC 患者在确诊时已经处于中晚期,5年生存率较低^[2-3]。化疗、放疗及外科手术是治疗 NSCLC 最主要方式,随着癌症基因组学研究的深入,分子靶向治疗为癌症治疗提供新思路。克唑替尼作为现阶段应用较为广泛的分子靶向治疗药物,在提高肺癌短期疗效中具有重要意义。但克唑替尼的耐药性也逐渐成为临床关注重点,本文针对克唑替尼的药理作用、疗效,以及耐药后的治疗作一综述,旨在为克唑替尼治疗 NSCLC 提供参考依据。

1 克唑替尼的药理作用

迄今为止,临床发现的蛋白酪氨酸激酶绝大部分为致癌 RNA 癌基因产物,这也为癌症的靶向治疗提供新的方向。克唑替尼是一种高度选择性的酪氨酸激酶受体抑制剂,可阻断酪氨酸激酶的活性,通过抑制细胞信号转导抑制肿瘤细胞的生长、增殖,并促

进肿瘤细胞细胞凋亡,达到抗癌的目的^[4-5]。ALK 融合蛋白形成可引起基因表达和信号的激活和失调,进而促使表达这些蛋白的肿瘤细胞增殖和存活,该基因在人群中的发生率约为 5%^[6-7];而克唑替尼主要作用于间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS1、肝细胞生长因子受体(c-Met)等,对表达棘皮动物微管结合蛋白 4(EML4)-ALK 或 NPM-ALK 融合蛋白具有较高的抗肿瘤活性^[8]。

2 克唑替尼治疗 NSCLC 的作用机制

2.1 NSCLC 治疗现状 化疗是治疗 NSCLC 最主要方法,约 90%以上患者需接受化疗治疗,但化疗通常不能治愈 NSCLC,只能延长患者生存期和改善生活质量,且化疗属于面积性杀伤,不仅会杀死癌细胞,也会损害正常组织细胞,增加患者痛苦^[9]。放疗最适用于 NSCLC 的治疗,其疗效佳,预后较好,但 NSCLC 患者对放射线敏感性较低,因此临床多不采用单纯放疗^[10]。外科手术是肺癌首选和最主要的治疗方法,也是唯一能治愈肺癌的治疗方法,但主要适用于 I、II 期肺癌患者,部分中期及晚期 NSCLC 仅能接受减瘤手术,为其他治疗创造有利条件^[11]。

随着分子生物学技术的发展以及对癌症发病机制细胞、分子水平的深入认识,肿瘤分子靶向治疗进入新阶段。分子靶向治疗是以肿瘤细胞的特性改变为治疗靶点,在细胞分子水平上针对已经明确的致癌位点进行针对性治疗的化疗替代疗法,药物会特异地选择致癌位点进行结合并发生作用,起到抑制

作者简介:牙韩达(1986.4-),男,广西天峨人,本科,主治医师,主要从事小细胞肺癌的诊治工作

肿瘤细胞生长、促进细胞凋亡等效果,从而达到抗治疗的目的,且不会伤及肿瘤周围正常组织细胞,毒副作用少,开创了肿瘤治疗的新领域^[12]。

2.2 克唑替尼治疗 NSCLC 的疗效 陈文武等^[13]研究结果显示,在 ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者中采用克唑替尼靶向后,85.4%的患者病情得到有效控制,且可降低肿瘤标志物水平,但 NSCLC 患者的 TNM 临床分期或外转移部位数量与疾病治疗效果及肿瘤标志物水平变化相关,肿瘤分期高或外转移部位多则疾病控制难度越大。姚舒洋等^[14]研究结果显示,克唑替尼治疗 EML4-ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 疗效好于含铂两药方案,疾病基本控制率高达 90.9%,且安全性更高,毒副作用更少、更轻,患者耐受好。高峨嵋等^[15]研究结果显示,晚期 NSCLC 患者持续口服克唑替尼治疗短期疗效显著,且治疗期间多见消化系统反应、睡眠差、疲乏等症状,但发生程度较轻,对患者影响较小。梁红格等^[16]研究结果显示,克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者临床治疗中疗效显著,耐受性高,肝功能异常为主要不良反应,而年龄是影响预后的独立因素,年龄低于 40 的患者无进展生存期更长。

2.3 克唑替尼耐药后的治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者采用克唑替尼治疗后耐药,会导致疾病恶化或复发,甚至在短期内死亡,严重影响患者的预后,有效解决克唑替尼耐药问题成为临床关注重点,也是迫在眉睫的问题。

2.3.1 持续使用克唑替尼 克唑替尼作为一种分子靶向治疗药物,虽在短期治疗后出现耐药,但肺癌作为一种异质性较高的恶性肿瘤,耐药后疾病进展主要因部分癌细胞对克唑替尼敏感性降低,仍有一部分癌细胞可被克唑替尼抑制,属于不完全耐药,持续服药仍会具有一定效果^[17]。刘潇衍等^[18]研究结果显示,在克唑替尼治疗 NSCLC 治疗 1~2 年出现耐药,之后会出现无症状进展、有症状的广泛进展、中枢神经系统转移和寡转移灶进展,而在无指征进展患者中持续采用克唑替尼加局部治疗药物治疗后,可在一定程度上延长患者无进展生存期。同时,肿瘤的转移和细胞的恶变与肿瘤细胞和血管内皮细胞的粘连、血管的生成有关,临床抑制血管生成在控制治疗发展中具有一定效果。刘燕等^[19]研究结果显示,在 NSCLC 患者克唑替尼耐药后持续使用,并配合沙利度胺联合治疗,可增强临床疗效,延长患者生存期,改善患者生存质量。

2.3.2 热休克蛋白 热休克蛋白是从细菌到哺乳动物中广泛存在的一类热应激蛋白质,可抑制蛋白聚集,对抗正常的细胞死亡,调节细胞生存与死亡间的平衡。热休克蛋白 90 作为重要分子伴侣参与维持、调

控细胞内多种肿瘤相关蛋白的构象和功能,在肿瘤疾病联合治疗及克唑替尼耐药治疗中取得良好效果^[20]。研究发现^[21],热休克蛋白可下调 ALK 融合蛋白表达水平,对 ALK 阳性的克唑替尼耐药或未经克唑替尼处理的细胞均有良好的活性。朱礼阳等^[22]研究发现,在晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者中采用克唑替尼治疗初始疗效佳,耐药后联合热休克蛋白等能克服克唑替尼耐药,达到良好的治疗效果,显著延长患者无进展生存期。

2.3.3 二代 ALK 抑制剂 二代 ALK 抑制剂在结构上与克唑替尼的存在明显不同,在抑制克唑替尼耐药突变中具有较高的应用价值^[23]。研究发现^[24,25],二代 ALK 抑制剂不仅对存在 ALK 融合基因阳性的肿瘤细胞具有活性,而且对已经鉴定出来的多种 ALK 激酶区耐药突变均具有活性。Muller IB 等^[26]研究结果显示,ALK 抑制剂克唑替尼治疗 NSCLC 比常规化疗更有效,然而持续治疗 8 个月后,会出现克唑替尼耐药;而二代 ALK 抑制剂西替尼(ceritinib)可通过抑制 L1196M 和 G1269A 对克列佐替尼产生抗药性的 ALK 突变体,从而延长患者无进展生存期。Jassem J 等^[27]研究发现,阿来替尼(Alectinib)效力比克唑替尼强 10 倍左右,在克唑替尼耐药后使用可将无进展生存期延长至 9 个月左右,而直接使用 Alectinib 可将无进展生存期延长至 34.8 个月。吴标等^[28]研究结果显示,ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者克唑替尼耐药后给予 ALK 抑制剂疗效最好,可将无进展生存期延长 10 个月,而含铂化疗即便控制效果高于不含铂化疗。

在克唑替尼耐药后替代治疗的二代 ALK 抑制剂中,Brigatinib、pf-06463922 等正处于开发当中,每一种都会影响不同的对克唑替尼耐药的碱性磷酸酶靶点突变。临床对克列佐替尼耐药突变体的遗传鉴定,利于 NSCLC 患者调整选择最佳治疗策略,可更好的克服耐药性,提高无进展生存期。

2.3.4 联合化疗 部分 ALK 阳性 NSCLC 患者在发生克唑替尼耐药后病情迅速进展,甚至可在耐药后 1 个月左右死亡。化疗是肺癌最主要治疗方法,部分早期肺癌患者甚至经化疗后能达到治愈效果。但化疗一般不能治愈 NSCLC,只能延长 NSCLC 患者生存期限^[29]。临床建议对于此类患者及时联合化疗进行治疗,在短时间内杀灭爆发性增殖的癌细胞,稳定患者病情。高仑等^[30]研究结果显示,在 ALK 阳性 NSCLC 患者克唑替尼耐药后联合紫杉醇和顺铂治疗后,中位无进展生存期达到 17 个月,在解决克唑替尼耐药中应用价值显著。

3 总结

克唑替尼在 ALK 阳性 NSCLC 患者中的应用价

值已得到临床证实,在延长患者无进展生存期中应用价值较高。但克唑替尼其耐药情况也是关注重点,临床需严格关注患者不同耐药模式,以通过持续应用克唑替尼、联合应用热休克蛋白、二代 ALK 抑制剂替代治疗、联合化疗等多种方式解决克唑替尼耐药,更好的控制 NSCLC 发展。同时克唑替尼靶向治疗主要适用于有分子靶点患者,即 ALK 阳性 NSCLC 患者,但 ALK 阳性 NSCLC 属于 NSCLC 中的一个独特、凶险亚型,发生率较低,克唑替尼并不完全适用于所有 NSCLC 患者。因此,临床还需加强对分子靶向治疗药物的研究,以尽可能提升 NSCLC 临床治疗效果。

参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [2]石远凯,孙燕,于金明,等.中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)[J].中国肺癌杂志,2017,20(1):1-13.
- [3]陈瑞琳,张程程,张永庆,等.克唑替尼靶向治疗非小细胞肺癌疗效及 EML4-ALK 的表达情况分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018,23(1):149-152.
- [4]郭伟,张霞,许君君,等.克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶重排晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].山西医药杂志,2018,47(13): 1579-1580.
- [5]李亚平,赵蓉.克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌的疗效及不良反应的影响因素 [J]. 癌症进展,2019,17 (8):922-924,928.
- [6]焦婷,李京云,梁月勉.克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者 CNS 的影响[J].中国现代医学杂志,2018,23(2):83-86.
- [7]高海祥,邢荣芹,许金伟,等.AKT 信号通路在克唑替尼诱导的 EML4-ALK 阳性肺癌细胞凋亡迁移中的作用及机制研究 [J].癌症进展,2017,15(2):132-135.
- [8]宋玲玲,刘红梅,黄媚媚,等.克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效分析[J].华西医学, 2016,31(1):43-47.
- [9]杭猛,陈暑波,孙清,等.GP 方案联合康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J].实用癌症杂志,2017,32 (2):289-291.
- [10]蒋小雯,张俊华,王文娟,等.克唑替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌患者的疗效与安全性分析[J].中华全科医师杂志,2016,15(12):936-940.
- [11]朱广迎,于会明,郑明英.克唑替尼与化疗在 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌颅内疾病控制率的比较 [J]. 循证医学,2016,16 (4):218-221.
- [12]丁永英,朱秀华,程先鸣.克唑替尼治疗进展期 ALK 阳性非小细胞肺癌的临床疗效研究 [J]. 实用癌症杂志,2016,31(3): 474-476.
- [13]陈文武,毛良平,牟方红,等.克唑替尼靶向治疗的非小细胞

肺癌患者血清肿瘤标志物水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2017,57(29):62-64.

- [14]姚舒洋,张毅,胡牧,等.克唑替尼与含铂两药方案治疗棘皮动物微管结合蛋白 4-间变性淋巴瘤激酶融合基因阳性晚期非小细胞肺癌疗效与安全性比较 [J]. 药物不良反应杂志, 2016,18(2):111-115.
- [15]高峨媚,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.
- [16]梁红格,徐燕,钟巍,等.克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中的疗效和安全性评价及其预后影响因素[J].国际肿瘤学杂志,2017,44(5):336-341.
- [17]毕国放,梁宇光,曲恒燕.克唑替尼在非小细胞肺癌治疗中耐药问题的研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(10): 952-955.
- [18]刘潇衍,梁红格,王孟昭.非小细胞肺癌 ALK 抑制剂耐药后处理策略[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(4):298-302.
- [19]刘燕,赵凌云.克唑替尼联合沙利度胺治疗老年晚期非小细胞肺癌临床研究[J].临床肺科杂志,2018,23(4):595-597.
- [20]董莉,张保平,冯新平,等.血浆 HSP90 α 检测在肺癌诊断中的临床应用价值研究[J].现代检验医学杂志,2014,32(4):97-100.
- [21]江倩,金蒙蒙,黄锐,等.肺癌患者血浆热休克蛋白 90 α 的表达及意义[J].实用医学杂志,2016,32(13):2129-2132.
- [22]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):532-534.
- [23]梁斐,张晓斐,蔡修宇.既往未行 ALK 抑制剂治疗的 ALK 阳性 NSCLC 应用布加替尼对比克唑替尼的 III 期随机对照研究[J].中国癌症杂志,2019,29(2):78-85.
- [24]周彩存,黎文锋.艾乐替尼一线治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌显著优于克唑替尼[J].循证医学,2018,18(1):29-32.
- [25]Gainor JF,Tan DSW,Pas TD,et al.Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib[J].Clinical Cancer Research,2016,21(12):2745-2752.
- [26]Muller IB,Langen AJD,Honeywell RJ,et al.Overcoming crizotinib resistance in ALK-rearranged NSCLC with the second-generation ALK-inhibitor ceritinib [J].Expert Rev Anti-cancer Ther,2016,16(2):147-157.
- [27]Jassem J.Alectinib in crizotinib-resistant,ALK-positive NSCLC[J].Lancet Oncology,2016,17(2):134-135.
- [28]吴标,庄武,黄诚,等.ALK 融合基因阳性晚期肺腺癌克唑替尼耐药后治疗的效果分析[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(8):49-53.
- [29]高海祥.克唑替尼耐药细胞 H2228/CR 对紫杉醇及顺铂的敏感性变化及机制[J].山东医药,2017,57(4):31-34.
- [30]高仑,孙秀娥.克唑替尼联合紫杉醇和顺铂治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床,2016,31(12): 1994-1998.

收稿日期:2019-6-12;修回日期:2019-7-19

编辑/杜帆