

Crizotinib Wins the Battle against Advanced ALK-Positive NSCLC: A Meta Analysis for Phase 3 and 4 Clinical Trails

Chenxing Hao, Dantong Sun, Dong Liu, Xiaochun Zhang

Cancer Precision Medicine Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: zxc9670@qdu.edu.cn

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 6th, 2020; published: May 13th, 2020

Abstract

Purpose: ALK positive non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 2%~7% of all NSCLC. The first generation of ALK-TKIs drug, crizotinib, has been widely used in clinical treatment. The purpose of this Meta analysis using the random effect model is to summarize the effect of phase 3/4 clinical trials of crizotinib and to evaluate the efficacy and safety of crizotinib compared with chemotherapy. **Methods:** We use the progression free survival (PFS), objective response rate (ORR), the incidence of grade 3/4 adverse drug effect (ADE) and clinical outcomes including: complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD) to evaluate the efficacy and safety of crizotinib. **Results:** A total of 7 studies (1121 patients) were included in this Meta analysis. The results of this Meta analysis are as follows: the PFS of patients in crizotinib group was significantly longer than chemotherapy group. The HR value and 95% CI were 0.45 (0.38~0.53); the ORR of patients in crizotinib group was significantly higher than chemotherapy group. The OR value and 95% CI were 0.18 (0.13~0.24). Meanwhile, there was no significant difference in grade 3/4 ADE. The OR value and 95% CI were 0.91 (0.68~1.21). Patients benefited from crizotinib; the incidence of CR was significantly increased while the incidence of PD significantly reduced. **Conclusions:** This Meta analysis confirms the efficacy and safety of crizotinib. Crizotinib is obviously superior to chemotherapy in the treatment of ALK positive NSCLC. The standard is also established for the evaluation of the clinical efficacy of the next generation of ALK-tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Keywords

ALK, Crizotinib, Chemotherapy, Meta Analysis, Non-Small Cell Lung Cancer

克唑替尼战胜了晚期ALK阳性NSCLC：3期和4期临床试验的Meta分析

郝晨幸, 孙丹彤, 刘 栋, 张晓春

文章引用: 郝晨幸, 孙丹彤, 刘栋, 张晓春. 克唑替尼战胜了晚期ALK阳性NSCLC: 3期和4期临床试验的Meta分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(5): 724-732. DOI: 10.12677/acm.2020.105112

青岛大学附属医院, 肿瘤精准医学中心, 山东 青岛
Email: zxc9670@qdu.edu.cn

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月6日; 发布日期: 2020年5月13日

摘要

目的: ALK阳性的非小细胞肺癌约占所有非小细胞肺癌的2%~7%。第一代ALK-TKIs药物克唑替尼已广泛应用于临床治疗。本Meta分析采用随机效应模型, 目的是总结克唑替尼3、4期临床试验的效果, 评价克唑替尼与化疗相比的疗效和安全性。**方法:** 我们使用无进展生存(progression-free survival, PFS)、客观有效率(objective response rate, ORR)、3/4级药物不良反应(adverse drug event, ADE)的发生率和临床结果, 包括: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定病(SD, stable disease)和进展病(progressive disease, PD)来评估克唑替尼的疗效和安全性。**结果:** 本Meta分析共纳入7项研究(1121例患者)。本Meta分析结果如下: 克唑替尼组患者的PFS明显长于化疗组。HR值和95% CI为0.45 (0.38~0.53); 克唑替尼组患者的ORR明显高于化疗组。OR值和95% CI为0.18 (0.13~0.24)。3/4级ADE无显著性差异。OR值和95% CI为0.91 (0.68~1.21)。患者受益于克唑替尼, CR发生率明显升高, PD发生率明显降低。**结论:** 本Meta分析证实了克唑替尼的有效性和安全性。克唑替尼治疗ALK阳性NSCLC明显优于化疗。本标准还将用于评估下一代ALK-TKIs的临床疗效。

关键词

ALK, 克唑替尼, 化疗, Meta分析, 非小细胞肺癌

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

肺癌的死亡率在所有恶性肿瘤中居首位。肺癌可分为小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)两种类型, 其中 NSCLC 约占 85% 的病例[1]。早期 NSCLC 临床表现不典型, 确诊时常出现局部进展或远处转移。一线化疗(以铂类为主的化疗)效果不佳, 预后差, 5 年生存率低, 低于 20% [2]。2007 年, 研究人员发现编码受体酪氨酸激酶间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinas, ALK)的基因易位后, 突变的基因可以表达 ALK 融合蛋白[3] [4]。激活的 ALK 融合蛋白可产生持续的异常信号, 通过激活下游通路[5], 如: PI3K/ALK/mTOR、RAS/RAF/MEK、JAK/STAT 等通路, 从正常细胞向肿瘤细胞进化。使用 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKIs)可以有效抑制 ALK 融合蛋白的活化。克唑替尼是第一代小分子 ALK-TKIs。在世界范围内广泛用于 ALK 阳性 NSCLC 的治疗。克唑替尼是 ALK、c-MET 和 ROS1 酪氨酸激酶三磷酸腺苷(ATP)的竞争性抑制剂, 通过抑制 ALK 激酶磷酸化来抑制下游信号的激活, 进而抑制肿瘤细胞的增殖[6]。目前, 克唑替尼与化疗相比的大型临床试验并不多见, 有关克唑替尼与化疗相比的药物不良反应的讨论尚不明确。与化疗相比, 克唑替尼有哪些风险和益处? 因此, 我们通过 3 个指标, 包括无进展生存期(PFS)、客观应答率(ORR)和 3/4 级药物不良反应(ADE)的发生率, 进行 Meta 分析, 以确认克唑替尼的疗效和安全性。

2. 方法

2.1. 临床试验的搜索策略

2019年12月至2020年1月,两位作者(郝晨幸和孙丹彤)利用关键词“克唑替尼”、“crizotinib”和“PF-06260182”,对pubmad、EBSCO、ClinicalTrials.gov、中国国家知识基础设施(CNKI)、Cochrane图书馆等数据库进行了独立检索,检索文献为2011~2020年。所有作者都将讨论是否应该参与这项研究的任何分歧。此外,我们联系了一些相关研究的作者以获得进一步的信息。

2.2. 文献选择标准

所有比较克唑替尼与化疗治疗ALK阳性NSCLC的疗效和安全性的临床试验均被认为符合分析条件。两位作者(郝晨幸和孙丹彤)独立完成文献筛选。入选标准如下:1) 3/4期随机对照试验(RCT);2) 治疗ALK阳性NSCLC患者;3) 从研究中可以计算出完整的数据,包括ORR值、危险比(HR)值或3/4级ADE的发生率;4) 有全文;5) 对照组采用二线化疗方案。

2.3. 数据提取

两位作者(郝晨幸和孙丹彤)独立完成相关文献数据的提取,包括研究ID、发表年份、患者人数、药物剂量、化疗药物等研究特点。同时,提取本Meta分析选取的研究指标。首先,我们可以计算ORR值的临床结局指标,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定病(SD)、进展病(PD)等。然后提取PFS的HR值,进行对数计算。同时,我们提取了3/4级ADE的病例数。

2.4. 质量评估

两位作者(孙丹彤和郝晨幸)使用Cochrane协作网(Cochrane Collaboration)的偏倚风险评估工具独立评估了文章的质量。偏差评估是由7部分组成包括:随机序列生成(选择性偏差),分配隐藏(选择性偏差),炫目的参与和人员(性能偏差),炫目的结果评估(检测偏差),不完整的结果数据(摩擦偏见),选择性报告(报告偏差)和其他偏见。不同意见将由所有作者讨论。

2.5. 统计分析

本Meta分析由Review Manager 5.3软件完成。计数资料以优势比(优势比,OR)和95%置信区间(95%置信区间,CI)表示,生存相关资料以危险比(危险比,HR)和95%置信区间(95%置信区间,CI)表示。目的比较克唑替尼组与化疗组的疗效及不良反应。Revman5.3的Meta分析将干预措施视为有害因素,因此,对于ORR、CR、PR、SD,相关事件数等于事件总数与相应结果事件数之差。采用卡方检验检验纳入结果的异质性。此外,使用I²统计量评估异质性。I²值高表示异质性。发表偏倚采用漏斗图进行评估。本研究采用随机效应模型比较克唑替尼与化疗治疗ALK阳性NSCLC的疗效和安全性。

3. 结果

3.1. 包括研究

通过数据库检索,共检索到4858篇关于“克唑替尼”的文献,最终纳入7篇文献进行Meta分析。排除重复项后,有4427篇文章未通过审核,有4322篇文章未通过审核。在剩下的101篇文章中,有94篇文章被排除在外。31篇因文章分类错误而被排除的文章,如:病例报告、综述、动物实验等;因缺乏足够的信息而被排除在外的47篇文章;不满意干预组排除14篇;2例在其他试验中也有相同的数据(PROFILE1007和PROFILE1014)。图1描述了文章选择的过程,其中7个研究[7]-[13]的详细情况如表

1 所示。

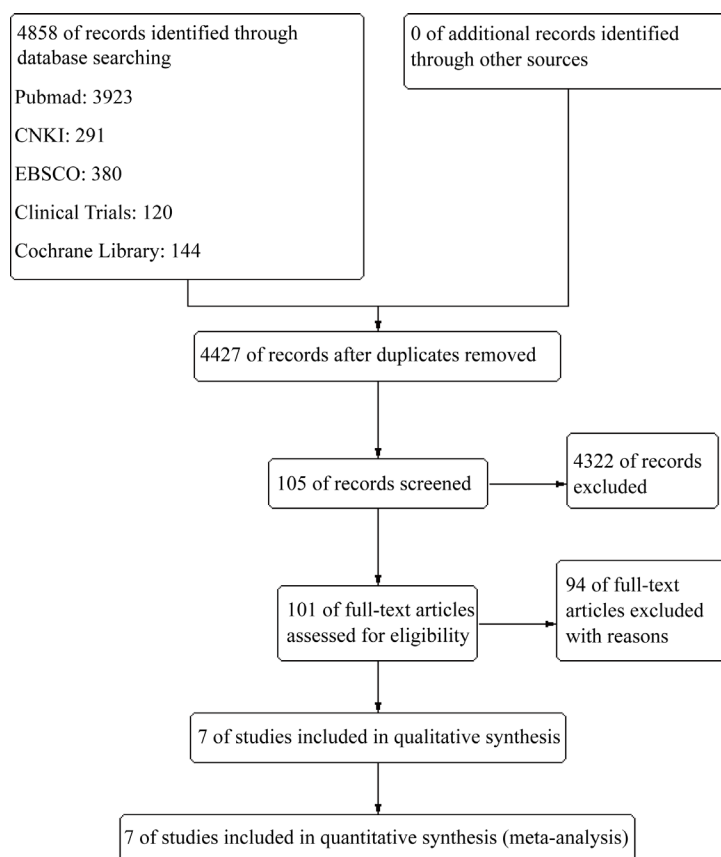


Figure 1. Flow chart describing the article selection process

图 1. 描述文章选择过程的流程图

Table 1. Main characteristics of the included studies

表 1. 纳入研究的主要特点

Study ID	No. of patients	Follow-up time	Crizotinib dosage	Chemotherapeutic drugs	Trials phase	Blind methods	Ethnicity
Shaw AT, 2013 [7]	347	12 mo	250 mg, twice daily	pemetrexed, docetaxel	3	×	Multi-races
Solomon BJ, 2014 [8]	343	-	250 mg, twice daily	pemetrexed, carboplatin	3	×	Multi-races
NCT01639001, 2017 [9]	207	-	250 mg, twice daily	pemetrexed, carboplatin, cisplatin	3	√	Asian
Zhu LY, 2016 [10]	86	12 mo	250 mg, twice daily	pemetrexed, docetaxelgemcitabine, carboplatin	4	×	Asian
Wu RH, 2017 [11]	50	12 mo	250 mg, twice daily	docetaxel	4	√	Asian
Zhao J, 2015 [12]	28	12 mo	250 mg, twice daily	docetaxel	4	×	Asian
Ding WB, 2017 [13]	60	-	250 mg, twice daily	docetaxel	4	×	Asian

3.2. 偏倚风险评估

如前所述，Cochrane 协作网的风险偏倚工具用于质量评估。图 2(a)和图 2(b)描述了本 Meta 分析中纳

入研究的质量评估。由于药物临床试验的特殊性，可能对患者有益，因此参与者的盲法往往难以实施，这就导致了高风险的绩效偏差。本 Meta 分析的发表偏倚如图 2(c)所示。

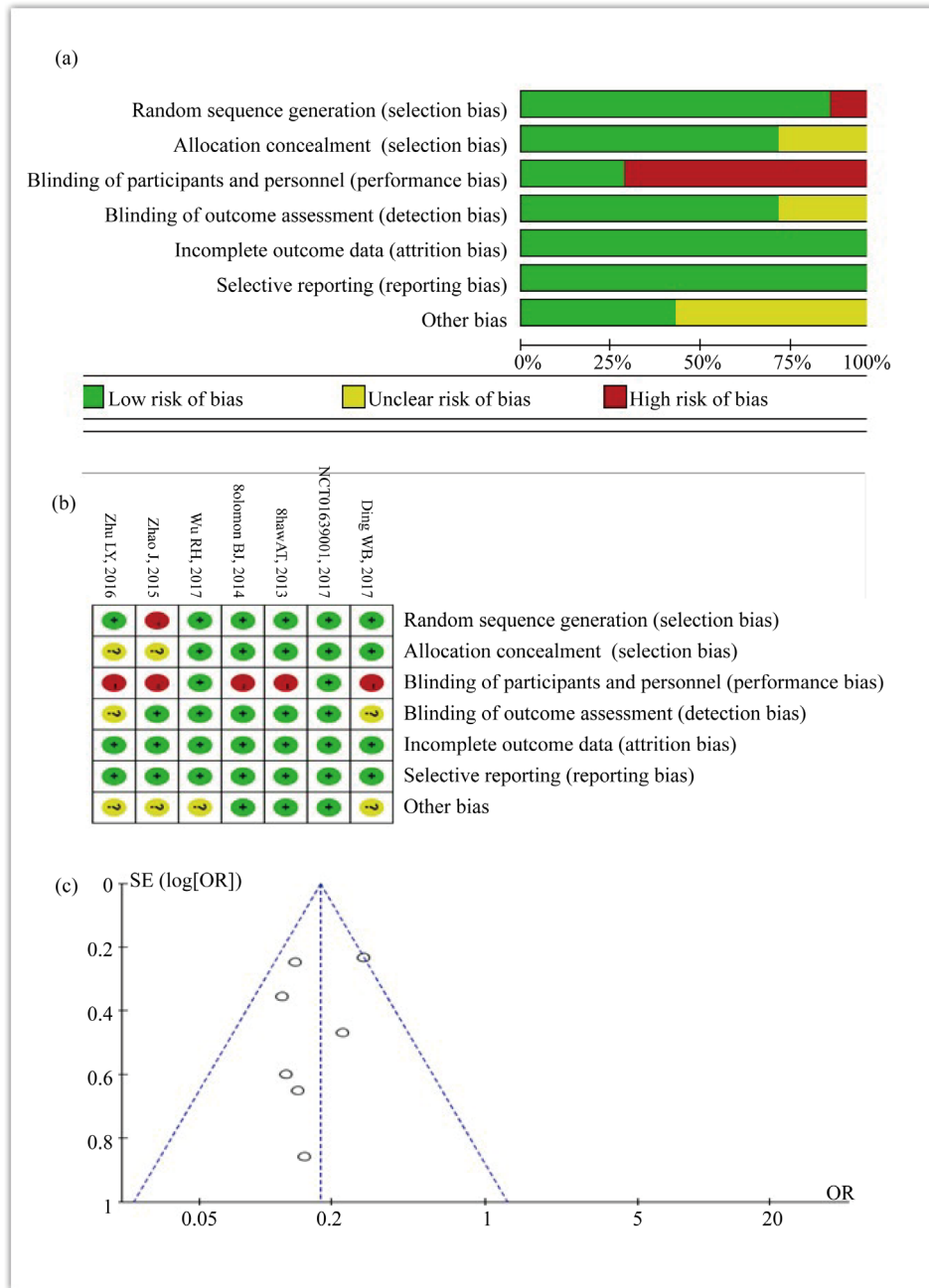


Figure 2. Quality assessment of the included studies. (a) (b) Risk-of-bias assessment; (c) Funnel plot of publication bias

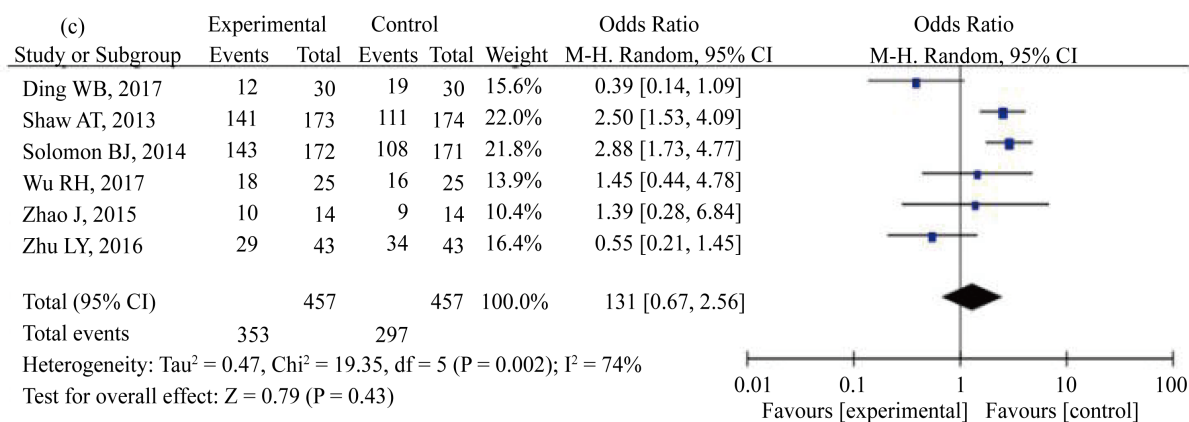
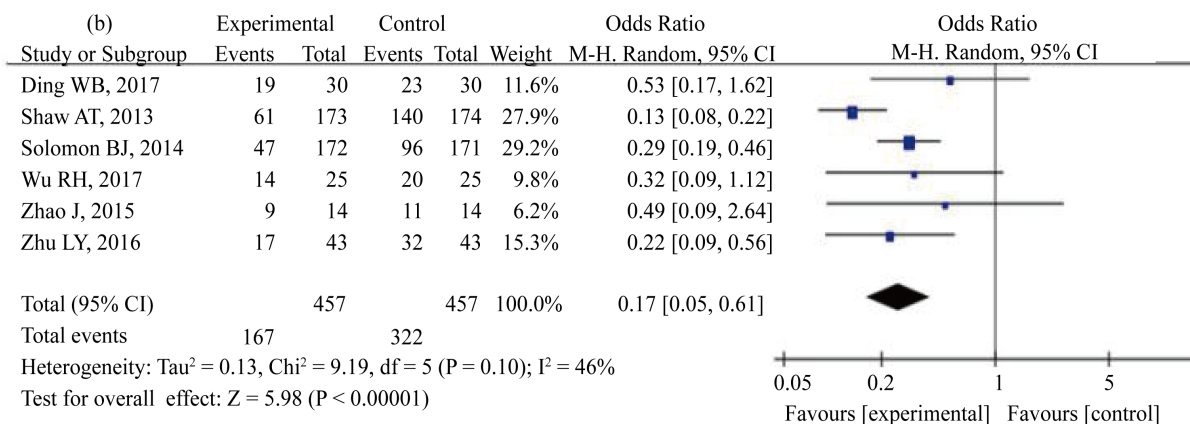
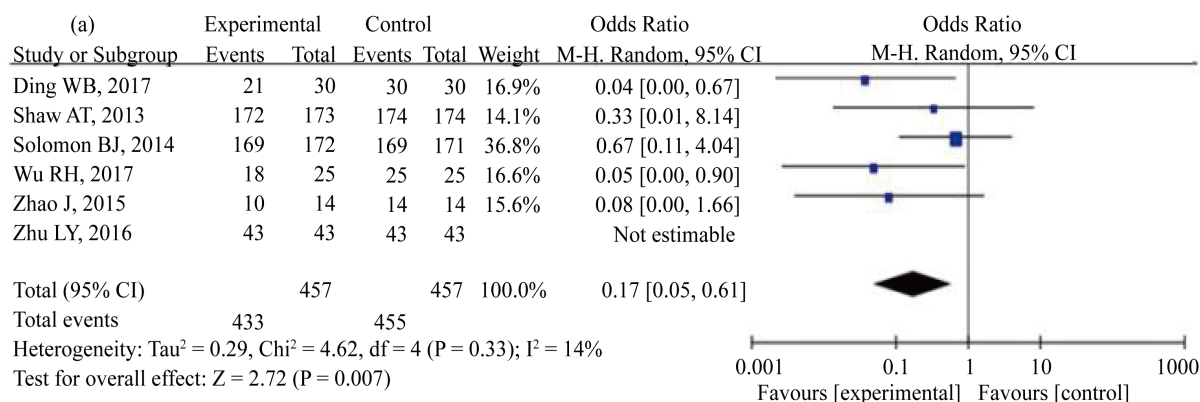
图 2. 克唑替尼与化疗治疗的临床疗效对比分析。纳入研究的质量评估(a) (b) 偏倚风险评估; (c) 发表偏倚漏斗图

3.3. 临床结果和 PFS

共纳入 6 项研究来分析 CR、PR、SD 和 PD。在图 3 中，(a)~(d)分别代表 CR、PR、SD、PD。可以

看出,在图 3(a)和图 3(b)中,克唑替尼组与化疗组相比有明显的优势,OR 值和 95% CI 分别为 0.17 (0.05~0.61)和 0.25 (0.16~0.40)。图 3(c)显示,两组 SD 无统计学异质性。图 3(d)显示,化疗组 PR 的发生率明显高于克唑替尼组。CR ($I^2 = 14\%$)、PD ($I^2 = 18\%$)的异质性较小。PR 存在中度异质性($I^2 = 46\%$),SD 异质性较大($I^2 = 74\%$)。

共纳入 3 项研究进行 PFS 分析。在图 4 中,与化疗组相比,克唑替尼组的 PFS 明显更长。HR 值和 95% CI 为 0.45 (0.38~0.53)。异质性小($I^2 = 0\%$)。在删除了一篇样本量较小的文献后,敏感性分析显示,异质性较小($I^2 = 0\%$),OR 值,95% CI 为 0.47 (0.39~0.57)。



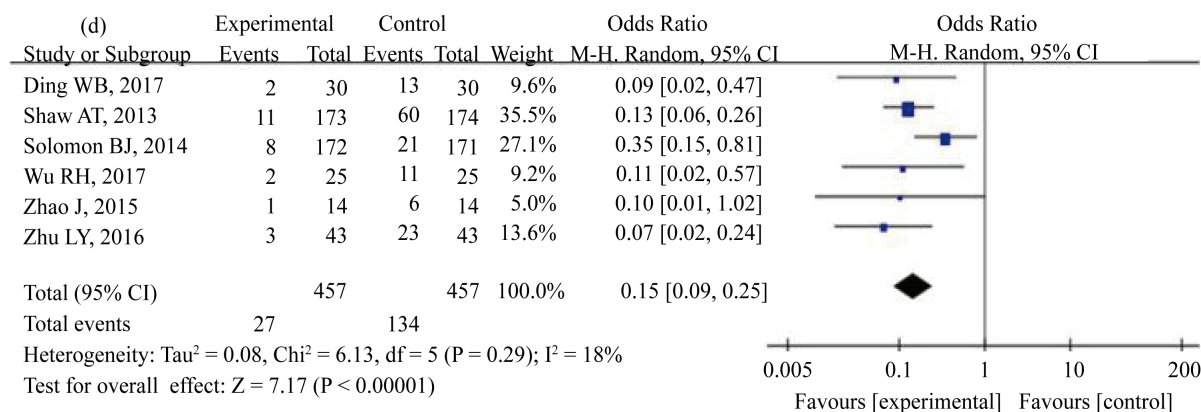


Figure 3. The clinical outcomes of crizotinib in the treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC. (a) Complete remission (CR); (b) Partial remission (PR); (c) Stable disease (SD); (d) Progressive disease (PD)

图 3. 克唑替尼治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的临床疗效观察。(a) 完全缓解(CR); (b) 部分缓解(PR); (c) 稳定的疾病(SD); (d) 进步的疾病(PD)

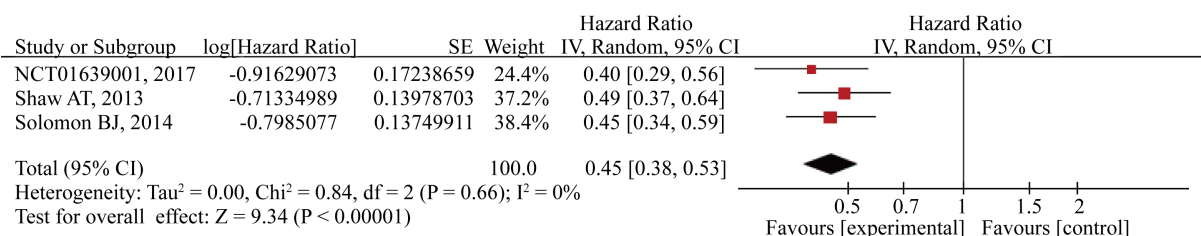


Figure 4. The progression free survival (PFS) of crizotinib in the treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC (HR value)

图 4. 克唑替尼治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的无进展生存期(PFS) (HR 值)

3.4. ALK 阳性 NSCLC 的 ORR

图 5 为两组患者的 ORR 比较。所有研究均纳入 ORR 比较。克唑替尼组的 ORR 明显高于化疗组。OR 值, 95% CI 为 0.18 (0.13~0.24)。异质性较小(I² = 14%)。在删除了一个小样本量的文档后, 敏感性分析显示, 异质性较小(I² = 28%), OR 值, 95% CI 为 0.17 (0.12~0.25)。删除 Solomon BJ 的研究后, 异质性变为最小(I² = 0%)。本研究被认为是异质性的来源, 可能是由于随访时间短、盲法缺失、样本量不合适等原因造成的。

3.5. 3/4 级 ADE 的发生率

Zhu Q 等人对克唑替尼的 ADE 进行了 Meta 分析, 得出使用克唑替尼并不会导致严重冒险事件(SAEs)和脂肪冒险事件(FAEs)的增加[14]。但纳入本荟萃分析的研究多为 1 期或 2 期临床试验, 缺乏对照组。这项荟萃分析包括三项多中心研究, 以比较两组患者 3/4 级 ADE 的发生率, 以便我们能够更有说服力地评估克唑替尼与化疗相比的疗效和安全性。如图 6 所示, OR 值与 95% CI 为 0.91 (0.68~1.21)。异质性小(I² = 0%)。在删除了一篇样本量较小的文献后, 敏感性分析显示, 异质性较小(I² = 0%), OR 值, 95% CI 为 0.93 (0.66~1.31)。

3.6. 敏感性分析

如前所述, 对 HR、ORR 和 3/4 级 ADE 的敏感性分析表明, 本 Meta 分析的结果是稳定的。对 CR、

PR、PD 的敏感性分析表明, 删除 Solomon BJ 的研究后, 异质性(I^2)降低到一个可接受的水平($I^2_{cr} = 0\%$; $I^2_{pr} = 45\%$; $I^2_{pd} = 0\%$), 说明 Meta 分析对 CR、PR、PD 比较稳定。SD 敏感性分析显示, 异质性均大于 50%, 说明本 Meta 分析用于 SD 比较不太稳定, 可能是由于缺乏研究、样本量不足等原因。发表偏倚对 Meta 分析结果影响不大。

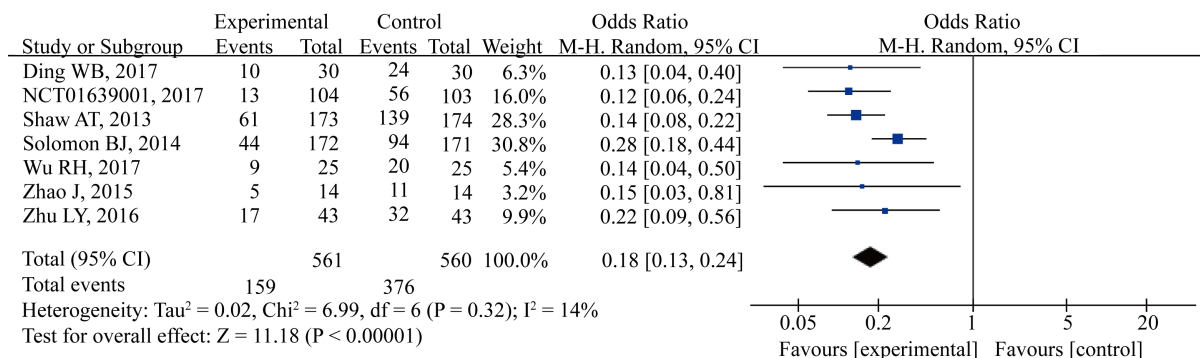


Figure 5. The objective response rate (ORR) of crizotinib in the treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC

图 5. 克唑替尼治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的客观有效率(ORR)

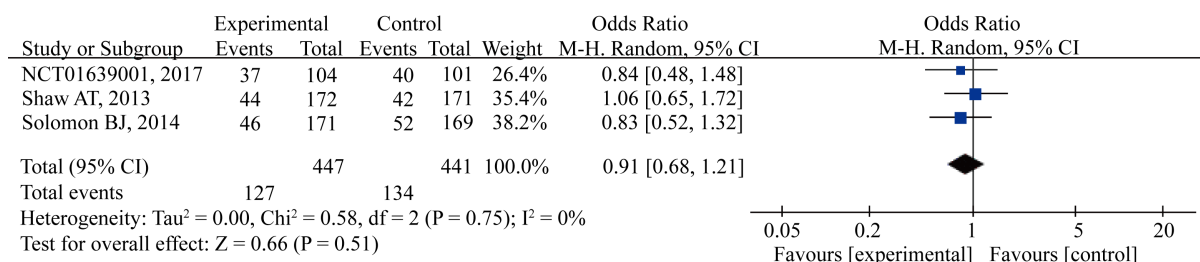


Figure 6. The incidence of grade 3/4 adverse drug effect (ADE) of crizotinib in the treatment of patients with advanced ALK positive NSCLC

图 6. 克唑替尼治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 3/4 级药物不良反应(ADE)的发生率

4. 讨论

本 Meta 分析的目的是评价克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的疗效和安全性。克唑替尼是第一代针对 ALK 基因的分子靶向药物, 在临床上得到了广泛的应用。但到目前为止, 还没有研究总结克唑替尼 3~4 期临床试验的效果。

本研究纳入 1121 例患者。从本 Meta 分析结果不难看出, 克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效明显优于化疗。从生存数据来看, 克唑替尼可显著提高 PFS ($OR_{hr} = 0.45$), 使患者获益, 但总体生存(OS)数据不足。因此, 克唑替尼是否可以改善 OS 还需要进一步讨论。从临床结果来看, 克唑替尼治疗的患者 CR 数量明显增加, PD 数量明显减少。与化疗相比, 克唑替尼可显著改善 ALK 阳性 NSCLC 的临床疗效。在安全性方面, 与化疗相比, 克唑替尼并没有显著增加 ADE 和 3/4 级 ADE 的发生率。

本 Meta 分析存在纳入研究不足、部分指标异质性较高等不足之处。但本 Meta 分析的主要指标结果稳定, 具有一定的临床参考价值。

在 ALK 阳性 NSCLC 的临床治疗中, 克唑替尼优于化疗。但耐药的存在成为克唑替尼面临的问题。Solomon BJ 的研究表明, 接受克唑替尼治疗的 73% (65/89)患者在平均 10.9 个月后发现疾病进展[8]。主要耐药机制如下: ALK 基因耐药突变; 信号转导途径激活; 自噬; 肿瘤异质性等。

5. 结论

综上所述, 本 Meta 分析证实了克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的有效性和安全性。根据 3 期及 4 期临床试验结果, 克唑替尼较化疗有明显优势, ADE 耐受性良好。可作为晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者的治疗选择。克唑替尼的长期不良反应需要进一步观察。

参考文献

- [1] Casaluce, F., Sgambato, A., Maione, P., *et al.* (2013) ALK Inhibitors: A New Targeted Therapy in the Treatment of Advanced NSCLC. *Targeted Oncology*, **8**, 55-67. <https://doi.org/10.1007/s11523-012-0250-9>
- [2] Klastersky, J. and Paesmans, M. (2001) Response to Chemotherapy, Quality of Life Benefits and Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Review of Literature Results. *Lung Cancer*, **34**, 95-101. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(01\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(01)00383-X)
- [3] Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., *et al.* (2007) Identification of the Transforming EML4-ALK fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature*, **448**, 561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
- [4] Rikova, K., Guo, A., Zeng, Q., *et al.* (2007) Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell*, **131**, 1190-1203. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.025>
- [5] Steuer, C.E. and Ramalingam, S.S. (2014) ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanisms of Resistance and Emerging Treatment Options. *Cancer*, **120**, 2392-2402. <https://doi.org/10.1002/cncr.28597>
- [6] 陈少波, 张厚德. 克唑替尼抗肿瘤的研究进展[J]. 中国现代医生, 2015(14): 156-160.
- [7] Shaw, A.T., Kim, D.W., Nakagawa, K., *et al.* (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **368**, 2385-2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>
- [8] Solomon, B.J., Mok, T., Kim, D.W., *et al.* (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2167-2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
- [9] ClinicalTrials.gov (2017). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01639001?term=NCT01639001&rank=1§=X01236&view=results>
- [10] 朱礼阳, 于忠和, 许春伟. 克唑替尼对比化疗在中晚期非小细胞肺癌患者中的疗效分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2139-2141, 2149.
- [11] 乌日罕, 苏乌云. 克唑替尼与化疗治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 中国肿瘤临床与康复 2017(4): 404-407.
- [12] 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[J]. 中国肺癌杂志, 2015(10): 616-620.
- [13] 丁万宝, 张培先, 石岚, 等. 克唑替尼与化疗治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的临床疗效对比分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(31): 22, 24.
- [14] Zhu, Q., Hu, H., Jiang, F., *et al.* (2017) Meta-Analysis of Incidence and Risk of Severe Adverse Events and Fatal Adverse Events with Crizotinib Monotherapy in Patients with ALK-Positive NSCLC. *Oncotarget*, **8**, 75372-75380. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18536>