



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

劳拉替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展

王秋桐¹, 吴爽¹, 曹婷婷¹, 赵瑞²

【摘要】 劳拉替尼是第三代强效、高靶向性的新型间变性淋巴瘤激酶(ALK)/c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)双重抑制剂。与克唑替尼、阿来替尼等前两代ALK抑制剂相比,劳拉替尼对ALK阳性(ALK⁺)肿瘤细胞和多个基因突变点有较好的抑制作用。多项临床研究指出,劳拉替尼二线治疗经第一代或第二代ALK抑制剂治疗后病情进展或耐药的ALK⁺转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者具有良好的抗肿瘤活性、颅内治疗效果和安全性。本文重点对劳拉替尼治疗晚期NSCLC的临床疗效、安全性及未来发展趋势进行综述,以期为临床用药提供参考。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 劳拉替尼; 分子靶向治疗; 治疗结果; 安全性; 临床研究; 综述

【中图分类号】 R 743.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.005

王秋桐, 吴爽, 曹婷婷, 等. 劳拉替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(2): 16-24. [www.syxf.net]

WANG Q T, WU S, CAO T T, et al. Clinical research progress of lorlatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(2): 16-24.

Clinical Research Progress of Lorlatinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer WANG

Qiutong¹, WU Shuang¹, CAO Tingting¹, ZHAO Rui²

1. Cangzhou Medical College • Hebei • China, Cangzhou 061001, China

2. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHAO Rui, E-mail: zhaorui19861020@163.com

【Abstract】 Lorlatinib is a third-generation, powerful and highly targeted new type of anaplastic lymphoma kinase(ALK)/c-ros sarcoma oncogenic factor-receptor tyrosine kinase(ROS1) dual inhibitor. Compared with the previous two generation inhibitors, such as Crizotinib and Alectinib, Lorlatinib has a better inhibitory effect on ALK positive(ALK⁺) tumor cells and multiple gene mutation points. Several clinical trials have approved that the second-line treatment of Lorlatinib has good anti-tumor activity, intracranial therapeutic effect and safety in patients with ALK⁺ metastatic non-small cell lung cancer(NSCLC) who have progressed or resisted after receiving the first or second generation ALK inhibitors treatment. This article emphatically reviewed the clinical efficacy, safety and future development trends of Lolatinib in the treatment of advanced NSCLC, in order to provide reference for clinical medication.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Lorlatinib; Molecular targeted therapy; Treatment outcome; Safety; Clinical research; Review

肺癌发病率与死亡率在全球一直居高不下,是威胁人类生命健康的主要恶性肿瘤之一,且85%以上的肺癌患者病理组织学类型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。由于早期临床表现不典型,肺癌患者确诊时癌细胞已局部进展或远端扩散、转移^[2],且晚期转移性肺癌患者5年生存率<5%^[3]。克唑替尼^[4]、色瑞替尼^[5]、艾乐替尼^[6]、布加替尼^[7]虽治疗间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性(ALK positive, ALK⁺)晚期NSCLC的疗效明显,且安全性较好,但由于继发性耐药、中枢神经系统(central nervous system, CNS)进展和血-脑脊液屏障外排性强而导致疗效减弱。而第三代ALK/c-ros 肉瘤

致癌因子-受体酪氨酸激酶(c-ros proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)抑制剂劳拉替尼可有效抑制C1156Y、I1171N/S/T、L1196M、G1202R、G1269A等多个突变位点的ALK磷酸化,此外,血-脑脊液屏障和肿瘤细胞表面P-糖蛋白介导的劳拉替尼药物分子外排通透性低,因而保证了入脑的劳拉替尼浓度高和CNS渗透性强^[8]。此外,由于ALK和ROS1在激酶结构域内约有49%同源性氨基酸序列,ALK抑制剂可通过削弱ROS1磷酸化作用,扰乱磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、磷脂酶Cγ(phospholipase Cγ, PLCγ)-蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等信号通路,进而抑制ROS1驱动基因表达,阻止肿瘤细胞过度表达和增殖^[9]。劳拉替尼于2018年9月经日本医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)审

1.061001 河北省沧州市,沧州医学高等专科学校

2.100050 北京市,首都医科大学北京朝阳医院

通信作者: 赵瑞, E-mail: zhaorui19861020@163.com

核后全球首次批准上市^[10],适用于一代、二代 ALK 抑制剂治疗后病情进展或耐药的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者;11 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准其上市^[11],适用于克唑替尼治疗后病情进展或阿来替尼及色瑞替尼一线治疗后病情进展的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者;2019 年 2 月其在欧盟国家获批^[12],2020 年 3 月中国香港获得该药的进口销售权^[13],均适用于 ALK 抑制剂治疗后病情进展或耐药的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者。本文对劳拉替尼治疗晚期 NSCLC 的临床疗效、安全性及未来发展方向进行综述,以期临床用药提供参考。

1 临床疗效

1.1 I、II 期临床试验 在一项国际性多中心、单臂开放的 I / II 期临床试验 (NCT01970865) 中, I 期临床试验纳入了 54 例 ALK/ROS1 重排的局部晚期或转移性 NSCLC 患者,以 10、25、50、75、100、150、200、250、300、400 mg, 1 次 /d 的递增剂量口服劳拉替尼进行治疗,治疗周期为 21 d,结果显示: ALK⁺ 患者客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 46.3%, 中位持续缓解时间 (median duration of remission, mDOR) 为 9.3 个月, 中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS) 为 9.6 个月; ROS1 阳性 (ROS positive, ROS1⁺) 患者的 ORR 为 50.0%, mDOR 为 12 个月, mPFS 为 7 个月; 既往接受 1 种 ALK 抑制剂治疗患者的 ORR 为 40.0%, 接受 ≥ 2 种 ALK 抑制剂治疗患者的 ORR 为 42.3%; 该临床试验还确定了 II 期临床试验中劳拉替尼的推荐剂量, 为 100 mg/次、1 次 /d^[14]。II 期临床试验纳入了 276 例 ALK⁺/ROS1⁺ 晚期 NSCLC 患者, 口服劳拉替尼进行治疗, 100 mg/次、1 次 /d, 治疗周期为 21 d, 结果显示: 总 ORR 为 49.6%, 其中 ALK⁺ 患者的 ORR 为 52.4%, 详细结果见表 1^[15]; ROS1⁺ 患者的 ORR 为 36.2%, 既往接受过克唑替尼治疗的 ROS1⁺ 患者 ORR 为 26.5%、mPFS 为 8.5 个月, 未接受过克唑替尼治疗的 ROS1⁺ 患者 ORR 为 61.5%、mPFS 为 21.0 个月^[16]。通过 II 期临床试验数据分析发现, 对于晚期 NSCLC 患者, 劳拉替尼在一线治疗和克唑替尼治疗后病情进展的二线治疗上, 均表现出较好的抗肿瘤活性。尤其是一线治疗, 《新英格兰医学杂志》公布了一项纳入 296 例患者旨在对比劳拉替尼和克唑替尼一线治疗 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的临床试验结果, 发现劳拉替尼组和克唑替尼组的 ORR 分别为 76% 和 58%; 劳拉替尼组 12 个月无进展生存率 (78%) 明显高于克唑替尼组 (39%), 数据截止时, 两组患者死亡率比较无统计学差异, 总体来说, 劳拉替尼一线治疗 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的疗效优于克唑替尼^[17]。

SHAW 等^[18] 公布了一项纳入 69 例 ROS1⁺ 患者的国际性多中心、单臂开放性 II 期临床试验结果, 其中 21 例患者为初治、40 例患者只接受过克唑替尼治疗, 患者均口服劳拉替尼 100 mg/次、1 次 /d, 连续治疗 21 d, 结果显示: 一线治疗患者 ORR 为 61.9%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 90%, mPFS 为 21 个月; 只接受过克唑替尼治疗的患者 ORR 为 35.0%, DCR 为 75%, mPFS 为 8.5 个月。韩国首次报道了劳拉替尼治疗至少接受过一代或二代 ALK 抑制

剂的 ALK/ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者的疗效, 其中 ALK⁺ 患者 10 例, ROS1⁺ 患者 2 例, 截至目前, 患者总体 ORR 和 DCR 分别为 64% 和 91%, mPFS 为 6.5 个月, 中位总生存期 (overall survival, OS) 尚未达到^[19]。印度一项纳入 34 例经克唑替尼治疗后病情进展的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的回顾性研究结果提示, 患者口服劳拉替尼 100 mg/次、1 次 /d, 治疗 3 周后, 总 ORR 为 55.9%, 平均无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为 9.6 个月; 从接受劳拉替尼治疗开始计算, 患者平均 OS 为 13.6 个月; 从患者确诊之日算起, 其平均 OS 为 53.5 个月^[20]。SETO 等^[21] 对 II 期临床试验 (NCT01970865) 中的 39 例日本 ALK/ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者进行分析发现, 既往接受过 ≥ 1 次 ALK 抑制剂治疗的患者 ORR 和颅内客观缓解率 (intracranial objective response rate, IC-ORR) 分别为 54.8% 和 46.7%, 既往仅接受克唑替尼治疗患者的 ORR 和 IC-ORR 分别为 85.7% 和 66.7%, 既往仅接受艾乐替尼治疗患者的 ORR 为 42.9%。ZHU 等^[22] 公布了一项纳入 5 个国家和地区 95 例晚期 NSCLC 患者的国际性多中心研究结果, 其中 ALK⁺ 患者 76 例、ROS1⁺ 患者 19 例, 均采用劳拉替尼进行治疗, 结果显示: ALK⁺ 患者 ORR 为 33%, DCR 为 80%; ROS1⁺ 患者 ORR 为 41%, DCR 为 94%; mPFS、OS 等数据详见表 2~3。

目前, 最新版美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐将劳拉替尼用于 ALK⁺、经克唑替尼或其他 ALK 抑制剂一线治疗后病情进展、艾乐替尼或色瑞替尼初治后病情进展的晚期或转移性 NSCLC 患者^[23]。以上临床试验证实了劳拉替尼良好的抗肿瘤活性, 且其在亚裔患者中的疗效也较好。但分析 SHAW 等^[18] 的结果发现, 劳拉替尼组一线治疗的 ORR、DOR 与 PROFILE1001 临床试验中克唑替尼的 ORR、DOR 相似^[23], 但与 2020 年 SHAW 等^[17] 的研究结果有所差异。所以, 劳拉替尼用于晚期 NSCLC 患者的一线治疗还需要进一步验证。而色瑞替尼^[24] (ORR 为 67%, mDOR 为 21.0 个月, mPFS 为 19.3 个月) 和恩曲替尼^[25] (ORR 为 77%, mDOR 为 24.6 个月, mPFS 为 19.0 个月) 治疗晚期 NSCLC 患者的疗效亦与克唑替尼相似。所以, 从现有数据看, 劳拉替尼可优先推荐使用在接受 ≥ 1 种 ALK 抑制剂治疗后病情进展的晚期 NSCLC 患者。一项评价劳拉替尼治疗中国接受克唑替尼或其他 ALK 抑制剂治疗后病情进展的局部晚期或转移性 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性的 II 期临床试验 (NCT03909971) 显示, 初步研究结果预计于 2021 年 8 月完成, 其将为劳拉替尼进入中国市场提供重要的科学依据和可借鉴的治疗参考^[26]。此外, 部分劳拉替尼单药或联合治疗的临床试验还在进行中, 见表 4, 期待不久后会有更多治疗方案不断推出。

1.2 III / IV 期临床试验 截至目前, 有关劳拉替尼治疗晚期 NSCLC 患者的 III 期临床试验还在进行中, 相关数据也未对外公布。2020 年 4 月, 一项评估劳拉替尼治疗接受色瑞替尼或艾乐替尼治疗后病情进展的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的效果的 IV 期临床试验 (NCT04362072) 启动, 初步结果预计于 2023 年公布^[27]。

表 1 II 期临床试验中 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的治疗情况

Table 1 The treatment of advanced NSCLC patients with ALK positive in phase II clinical trials

项目	初治	只接受克唑替尼治疗	只接受非克唑替尼治疗	接受 ≥ 2 种 ALK 抑制剂治疗
样本量 (例)	30	59	28	11
化疗比例 (%)	3	59	46	77
既往 ALK 抑制剂使用情况	初治	克唑替尼 100%	阿来替尼 46%, 色瑞替尼 46%, 布加替尼 4%, 恩曲替尼 4%	阿来替尼 44%, 色瑞替尼 31%, 克唑替尼 16%, 布加替尼 6%
疗效	ORR: 90.0%, mPFS: NR (11.4 个月 ~NR), DOR: NR (10.0 个月 ~NR)	ORR: 69.5%, mPFS: NR (12.5 个月 ~NR), DOR: NR (11.1 个月 ~NR)	ORR: 32.1%, mPFS: 5.5 个月 (2.7~9.0 个月), DOR: NR (4.1 个月 ~NR)	ORR: 38.7%, mPFS: 6.9 个月 (5.7~9.8 个月), DOR: NR (5.5 个月 ~NR)

注: ALK= 间变性淋巴瘤激酶, ORR= 客观缓解率, mPFS= 中位无进展生存期, DOR= 持续缓解时间, NR 表示未达到

表 2 劳拉替尼治疗 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的疗效Table 2 Efficacy of lorlatinib in the treatment of ALK⁺ advanced NSCLC patients

项目	总体	只接受一代 ALK 抑制剂	只接受二代 ALK 抑制剂	接受 2 种 ALK 抑制剂	接受 ≥ 2 种 ALK 抑制剂	接受 ≥ 3 种 ALK 抑制剂
可评估患者例数	64	9	8	38	55	17
mPFS (月)	9.3 (6.5~NR)	9.3 (9.2~NR)	9.2 (3.3~NR)	NR (4.5~NR)	11.2 (4.5~NR)	6.5 (3.5~11.6)
6 个月无进展生存率 (%)	65.3 [95%CI (51.5, 76.0)]	70.7 [95%CI (33.7, 89.5)]	45.0 [95%CI (10.8, 75.1)]	66.7 [95%CI (48.4, 79.8)]	63.4 [95%CI (48.4, 75.2)]	46.1 [95%CI (19.2, 69.5)]
12 个月无进展生存率 (%)	40.8 [95%CI (24.7, 56.3)]	NR	NR	54.2 [95%CI (31.9, 72.0)]	42.3 [95%CI (25.2, 58.4)]	18.4 [95%CI (3.1, 44.0)]
5 年总生存率 (%)	79.4 [95%CI (65.9, 88.1)]	81.8 [95%CI (44.7, 98.1)]	85.7 [95%CI (33.4, 97.9)]	85.7 [95%CI (68.8, 93.9)]	77.9 [95%CI (62.7, 87.5)]	72.5 [95%CI (45.5, 87.7)]

注: NR 表示未达到

表 3 劳拉替尼治疗 ROS1⁺ 晚期 NSCLC 患者的疗效Table 3 Efficacy of lorlatinib in the treatment of ROS1⁺ advanced NSCLC patients

项目	总体	只接受 1 种 ALK 抑制剂	接受 2 种 ALK 抑制剂	接受 ≥ 2 种 ALK 抑制剂
可评估患者例数	17	11	5	6
mPFS (月)	11.9 (6.4~NR)	9.7 (6.4~NR)	11.9 (11.9~NR)	11.9 (11.9~NR)
6 个月无进展生存率 (%)	74.5 [95%CI (45.0, 89.7)]	67.3 [95%CI (27.8, 88.5)]	80.0 [95%CI (20.4, 96.9)]	83.3 [95%CI (27.3, 97.5)]
12 个月无进展生存率 (%)	42.6 [95%CI (13.0, 69.9)]	40.4 [95%CI (9.8, 70.2)]	40.0 [95%CI (1.1, 82.9)]	41.7 [95%CI (1.1, 84.3)]
5 年总生存率 (%)	92.3 [95%CI (56.6, 98.9)]	100.0 [95%CI (100.0, 100.0)]	NE	NR

注: NE 表示未结束, NR 表示未达到

表 4 在研的劳拉替尼治疗晚期 NSCLC 的临床试验

Table 4 Clinical trials of lorlatinib in the treatment of advanced NSCLC

研究编号	治疗方案	研究目的	网址
NCT03439215	劳拉替尼	评估对先前克唑替尼治疗耐药的 ROS1 ⁺ 患者接受劳拉替尼治疗后的 ORR、PFS 及 OS	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439215?term=NCT03439215&draw=2&rank=1
NCT03909971	劳拉替尼	评估劳拉替尼单药在中国既往接受过 ALK 抑制剂治疗的局部晚期或转移性 ALK ⁺ NSCLC 患者中的疗效和安全性	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03909971
NCT02927340	劳拉替尼	劳拉替尼在晚期 ALK/ROS1 重排的肺癌患者中中枢神经系统转移中的研究	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927340?term=NCT02927340&draw=2&rank=1
NCT03612154	劳拉替尼	劳拉替尼治疗 ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者的 ORR	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612154?term=NCT03612154&draw=2&rank=1
NCT04111705	劳拉替尼	评估劳拉替尼治疗第二代 ALK 抑制剂一线治疗失败的 NSCLC 晚期患者的疗效与安全性	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04111705?term=NCT04111705&draw=2&rank=1
NCT03727477	劳拉替尼	评估劳拉替尼治疗晚期 ALK ⁺ /ROS1 ⁺ NSCLC 患者的 PFS、OS、最佳应答时间和治疗持续时间	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03727477?term=NCT03727477&draw=2&rank=1
NCT03737994	劳拉替尼、阿来替尼、布加替尼、卡铂、色瑞替尼、顺铂、克唑替尼、恩沙替尼、培美曲塞	不同 ALK 抑制剂与化疗的组合在 IV 期 ALK ⁺ 非鳞状 NSCLC 患者中的治疗效果	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994?term=NCT03737994&draw=2&rank=1

注: ROS1⁺=c-ros 肉瘤致瘤因子 - 受体酪氨酸激酶阳性, PFS= 无进展生存期, OS= 总生存期, ALK⁺=ALK 阳性, NSCLC= 非小细胞肺癌

1.3 颅内治疗效果 脑转移是 NSCLC 治疗中的常见并发症, 且患者预后较差。一项针对劳拉替尼药物分子穿透血 - 脑脊液屏障及在大脑组织中分布的研究提示, 该药物分子强渗透力可能与大鼠脑组织下调分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 和抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming

growth factor-β, TGF-β)、密封蛋白表达有关, 这样既减少了血 - 脑脊液屏障细胞间连接数, 并对受损的神经元起保护作用, 也不会改变脑组织中 P- 糖蛋白的表达量^[28]。BAUER 等^[29] 在 NCT01970865 临床试验基础上, 通过测定 5 例患者脑脊液 / 血浆中劳拉替尼浓度比值来评估劳拉替尼在颅内抗肿瘤的能力, 结果显示, 劳拉替尼浓度比值为

(0.73 ± 0.14), 高于 KARACHALIOU 等^[30]研究中的艾乐替尼($0.63 \sim 0.94$)、色瑞替尼(0.15)、克唑替尼(0.0026)浓度比值, 证明劳拉替尼的颅内治疗效果较好。

I 期临床试验显示, 有 24 例患者存在可测颅内病变, 其中 ALK⁺ 患者 19 例, ROS1⁺ 患者 5 例, 其总 IC-ORR 为 45.8%, ALK⁺ 患者 IC-ORR 为 42.1%, ROS1⁺ 患者 IC-ORR 为 60.0%^[14]。II 期临床试验显示, 30 例初治 ALK⁺ 患者的 IC-ORR 为 66.7%, 其他 ALK⁺ 患者和 ROS1⁺ 患者颅内治疗效果详见表 5^[15-16]。SHAW 等^[18]研究显示, 69 例 ROS1⁺ 患者中, 11 例初治患者和 24 例既往接受克唑替尼治疗后病情进展患者的 IC-ORR 分别为 64% 和 50%。ZHU 等^[22]研究显示, ALK⁺ 患者 IC-ORR 和颅内疾病控制率 (intracranial disease control rate, IC-DCR) 分别为 35% 和 87%, ROS1⁺ 患者 IC-ORR 和 IC-DCR 分别为 55% 和 91%。LEE 等^[19]的小样本量临床试验显示, 3 例 ALK/ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者接受劳拉替尼治疗后 IC-ORR 为 100%。PELED 等^[31]的一项回顾性研究也指出, ALK⁺ 患者 IC-ORR 和 IC-DCR 分别为 62% 和 88%, ROS1⁺ 患者 IC-ORR 和 IC-DCR 分别为 67% 和 78%; 在数据截止时, ROS1⁺ NSCLC 患者的 mOS 达到了 (90 ± 24) 个月, ALK⁺ 患者的 mOS 亦达到了 (89 ± 19) 个月。2020 年初, BAUER 等^[32]公布了劳拉替尼治疗接受过 ALK 抑制剂治疗的 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的 CNS 进展、非 CNS 进展累积发生率 (cumulative incidence rate, CIR), 结果显示: 59 例只接受过克唑替尼治疗的患者中, 37 例有基线 CNS 转移, 其 CNS 进展、非 CNS 进展 12 个月 CIR 均为 22%, 且基线无 CNS 转移患者的非 CNS 进展 12 个月 CIR (43%) 高于 CNS 进展 12 个

月 CIR (9%); 接受 ≥ 1 次二代 ALK 抑制剂治疗的 139 例患者中, 基线 CNS 转移患者的非 CNS 进展 12 个月 CIR (35%) 高于 CNS 进展 12 个月 CIR (23%), 而基线无 CNS 转移患者的非 CNS 进展 12 个月 CIR (55%) 同样高于 CNS 进展 12 个月 CIR (12%), 具体数据见表 6。

一些个案报道也提到了劳拉替尼对接受过 ≥ 1 种 ALK 抑制剂治疗的患者有颅内抗肿瘤效果。1 例 46 岁女性患者在确诊为肺腺癌后, 经历了手术摘除肺叶、化疗、克唑替尼等一系列治疗后, 大脑和脊髓的不同部位反复出现病变, 接受布加替尼治疗后患者病情部分缓解, 改用劳拉替尼治疗后患者病情完全缓解^[33]。1 例男性 IV 期 NSCLC 患者接受化疗后效果不佳, 改用克唑替尼治疗后出现 CNS 进展, 使用布加替尼治疗后病情得到较好缓解, 持续 4 年后, 左颞区又出现 CNS 病变并多次诱发癫痫, 最后采用劳拉替尼治疗, 病灶减小, 病情趋于稳定^[34]。以上两个病例再次说明, 劳拉替尼针对接受 ≥ 1 种 ALK 抑制剂治疗后病情进展的 NSCLC 患者具有良好的疗效, 尤其是在颅内治疗方面效果较好。

综上, 劳拉替尼对不论是否存在基线 CNS 转移且接受克唑替尼或其他 ALK 抑制剂治疗后病情进展的晚期 NSCLC 患者均有较好的颅内治疗效果, 通过分析文献 [14, 22, 31] 还发现, 似乎 ROS1⁺ 患者的 IC-ORR 和 IC-DCR 均优于 ALK⁺ 患者, 但由于目前关于劳拉替尼对晚期 NSCLC 患者颅内治疗效果的临床试验并不多, 尚需更多大样本量试验进一步验证。

2 安全性

I 期临床试验中, 54 例晚期 NSCLC 患者的药物安全性评估结果显示, 劳拉替尼最常见的治疗不良反应事件

表 5 劳拉替尼对晚期 NSCLC 患者的颅内治疗效果

Table 5 Intracranial efficacy of lorlatinib in patients with advanced NSCLC

项目	ALK ⁺			ROS1 ⁺	
	初治 (n=30)	接受克唑替尼治疗或化疗 (n=59)	接受任何 ALK 抑制剂治疗 (n=198)	初治 (n=34)	接受克唑替尼治疗或化疗 (n=59)
基线 CNS 转移数量	8	37	133	19	6
可测 CNS 进展数量	3	23	81	NA	NA
IC-ORR (%)	66.7 [95%CI (9.4, 99.2)]	87.0 [95%CI (66.4, 97.2)]	63.0 [95%CI (51.5, 73.4)]	52.6 [95%CI (28.9, 75.6)]	66.7 [95%CI (22.3, 95.7)]

注: CNS= 中枢神经系统, IC-ORR= 颅内客观缓解率, NA= 未提及

表 6 NSCLC 患者 CNS 进展、非 CNS 进展累积发生率及死亡率

Table 6 Cumulative incidence of CNS progression, non-CNS progression and mortality in NSCLC patients

项目	只接受克唑替尼治疗		接受 ≥ 1 次二代 ALK 抑制剂治疗	
	基线 CNS 转移 (n=37)	基线无 CNS 转移 (n=22)	基线 CNS 转移 (n=94)	基线无 CNS 转移 (n=45)
CNS 进展				
6 个月累积发生率	0.16 [95%CI (0.07, 0.30)]	0.09 [95%CI (0.02, 0.25)]	0.14 [95%CI (0.07, 0.22)]	0.12 [95%CI (0.04, 0.24)]
12 个月累积发生率	0.22 [95%CI (0.10, 0.36)]	0.09 [95%CI (0.02, 0.25)]	0.23 [95%CI (0.15, 0.33)]	0.12 [95%CI (0.04, 0.24)]
非 CNS 进展				
6 个月累积发生率	0.11 [95%CI (0.04, 0.24)]	0.24 [95%CI (0.09, 0.43)]	0.25 [95%CI (0.17, 0.35)]	0.37 [95%CI (0.22, 0.51)]
12 个月累积发生率	0.22 [95%CI (0.10, 0.37)]	0.43 [95%CI (0.22, 0.62)]	0.35 [95%CI (0.25, 0.45)]	0.55 [95%CI (0.38, 0.69)]
死亡率				
6 个月	0.03 [95%CI (0, 0.12)]	0.05 [95%CI (0, 0.19)]	0.07 [95%CI (0.03, 0.13)]	0.05 [95%CI (0.01, 0.15)]
12 个月	0.03 [95%CI (0, 0.12)]	0.05 [95%CI (0, 0.19)]	0.07 [95%CI (0.03, 0.13)]	0.08 [95%CI (0.02, 0.19)]

(treatment-emergent adverse events, TEAEs) 为高胆固醇血症 (72%)、外周水肿 (39%) 和神经病变 (39%), 3 级以上 TEAEs 主要是高三酰甘油血症、体质量增加、脂肪酶升高等^[14]。II 期临床试验中, 3~4 级 TEAEs 主要为高胆固醇血症 (81.5%)、高三酰甘油血症 (60.4%), 7 例患者因 TEAEs 终止治疗, 但无治疗相关死亡事件发生^[15]; 69 例 ROS1⁺ 患者中, 3~4 级 TEAEs 主要为高三酰甘油血症 (19%) 和高胆固醇血症 (14%), 5 例患者发生了严重的 TEAEs, 但无治疗相关死亡事件发生^[16]。一项以剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicities, DLT) 为安全终点的 I B/II 期临床试验结果显示, 28 例 ALK⁺ 患者中, 15 例患者出现了 3~4 级 TEAEs, 主要是高胆固醇血症、高三酰甘油血症、贫血及谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT) 升高, 11 例患者出现了严重的 TEAEs, 主要为肺炎、颅内出血、呼吸困难、肺栓塞等^[35]。亚裔患者接受劳拉替尼治疗后发生的 TEAEs 主要为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、周围神经病变、恶心、转氨酶升高等, 但未报道与治疗相关的剂量减少或治疗中断事件^[19-21]。

此外, 一些其他涉及劳拉替尼用药安全或罕见不良反应的报道提示, 利福平^[36]、伊曲康唑^[37]等 CYP3A 抑制剂应避免与劳拉替尼联用; 另外, 部分患者在治疗过程中出现如呼吸窘迫^[38]、CNS 放射性坏死^[39]、骨髓转移^[40]、脑和软脑膜转移^[41]、肺动脉高压^[42]、重症肌无力^[43]、结节病^[44]、肾病综合征^[45]等较罕见不良反应, 可能与劳拉替尼的不良反应和患者的自身基础病有关。此外, 间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD)、胎毒性、心律不齐及房室传导阻滞^[46]等潜在的严重不良反应也值得关注。

总体来看, 劳拉替尼具有良好的耐受性, 与治疗相关的剂量减少或中断事件发生率和永久性停药发生率均较低, 类似腹泻、呕吐、恶心、便秘、皮疹、讲话语速变缓、视觉障碍等均为 1~2 级不良反应, 其可通过调整药物剂量得到有效控制。通过对三代 ALK 抑制剂治疗晚期 NSCLC 患者的主要不良反应进行统计可以看出, 劳拉替尼的 TEAEs 主要集中在高胆固醇血症和高三酰甘油血症, 而其他 ALK 抑制剂的 TEAEs 分布较广泛, 见表 7^[14, 47-53]。

3 未来发展趋势

3.1 治疗序列 从现有数据分析来看, 劳拉替尼对于 ALK⁺/ROS1⁺ 晚期 NSCLC 患者的疗效甚佳, 颅内抗肿瘤活性也较好, 特别是有效延长了接受过 ≥ 1 种 ALK 抑制剂治疗失败且出现 CNS 转移的晚期 NSCLC 患者的生存期^[33]。现有的随机对照试验结果尚不足以得出以下结论: 劳拉替尼能有效延长一线治疗 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS, 且疗效优于阿来替尼。目前 ALK 抑制剂治疗序列是一代 - 二代 - 三代, 虽然这种治疗方法明显改善了患者的临床结局, 但继发性耐药可导致病情反复。考虑到使用阿来替尼或色瑞替尼治疗后的继发性耐药可通过劳拉替尼得到改善, 与接受劳拉替尼一线治疗的患者相比, 接受劳拉替尼二线治疗患者的 PFS 和 OS 可能会延长。目前的研究结果显示, 劳拉替尼对 ALK 抑制剂产生的绝大部分耐药突变有抑制作用, 但 SHAW 等^[54]和 YODA 等^[55]的研究均提示, 患者接受克唑替尼、色瑞替尼治疗后病情进展,

服用劳拉替尼继续治疗, 出现劳拉替尼耐药性后却恢复了对克唑替尼的敏感性。SAKAKIBARA-KONISHI 等^[56]再次验证了这个观点, 1 例 40 岁的女性 IV B 期肺腺癌患者经化疗、克唑替尼、阿来替尼治疗均失败后, 服用劳拉替尼治疗 9 个月后淋巴结出现进展性病变, 转用克唑替尼治疗后 14 个月内病情稳定未发生进展, 这可能与劳拉替尼耐药性导致了 L1198F 发生了基因突变, 致使 C1156Y 突变重新对克唑替尼敏感有关, 但这亟需更多后续试验进一步验证。

3.2 联合治疗 近些年药物联合治疗备受青睐, 如劳拉替尼与旁路 (PI3K 耐药信号通路) 抑制剂等联合使用可加强抗肿瘤效果。铂类/培美曲塞与劳拉替尼联合治疗 NSCLC 患者的研究结果显示, 与单纯化疗相比, 联合治疗有助于延长患者的 PFS ($P=0.025$)^[57]。免疫治疗晚期 NSCLC 是当前的研究热点, 一项评价阿维鲁单抗与克唑替尼或劳拉替尼联合用于 I B/II 期 NSCLC 患者的疗效和安全性的临床研究的初步结果显示, 12 例 ALK 阴性 (ALK negative, ALK⁻) 患者 (接受克唑替尼 + 阿维鲁单抗治疗) 的 DLT 发生率为 41.7%, ORR 为 16.7%, mDOR 为 4.1 个月, DCR 为 58.3%; ALK⁺ 患者 (接受劳拉替尼 + 阿维鲁单抗治疗) 的 DLT 发生率为 0, ORR 为 46.4%, mDOR 为 7.4 个月, DCR 为 67.9%^[35]; 提示免疫治疗与劳拉替尼联合治疗 NSCLC 患者的效果较好。MEK 抑制剂类药物主要用于黑色素瘤的治疗, 但 FDA 尚未批准其用于治疗 ALK⁺/ROS1⁺ NSCLC 患者, 为了评估劳拉替尼与克唑替尼或比美替尼联合治疗 ALK⁺/ROS1⁺ NSCLC 患者的疗效, 美国马塞诸塞州综合医院在 2020 年 3 月启动了一项临床试验 (NCT04292119), 目前正在招募患者^[58]。联合治疗丰富了 ALK⁺/ROS1⁺ 晚期 NSCLC 患者临床治疗的用药选择, 可提升治疗效果和患者生存率, 但联合治疗方案是否能成为 NSCLC 患者新的治疗方案, 仍需大样本量的临床试验予以验证。

3.3 新的耐药治疗靶点 有研究揭示了肿瘤细胞中 microRNAs 会异常表达, 其在肿瘤细胞增殖、耐药性等方面发挥关键作用, 这两年关于 microRNAs 作为靶向药物抑制肿瘤进展的报道越来越多^[59-60]。瑞典科学家试图探索 microRNAs 是否参与棘皮动物微管相关蛋白样 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4-ALK) 阳性晚期 NSCLC 患者使用 ALK 抑制剂后的耐药性作用, 结果显示, miR-100-5p 参与了 EML4-ALK 阳性 NSCLC 细胞对克唑替尼和劳拉替尼的耐药性, 并可能成为耐药性的治疗靶标^[61]。miR-618 表达水平与晚期 NSCLC 患者预后和生存存在联系, miR-618 高表达患者的 5 年生存率和中位 OS 均明显高于 miR-618 低表达患者 (33.33% 比 15.22%, 36 个月比 28 个月), 提示 miR-618 有可能成为诊断晚期 NSCLC 和预测患者预后的新靶点^[62]。

4 小结及展望

第三代 ALK/ROS1 双重抑制剂劳拉替尼改善了 ALK⁺ 晚期 NSCLC 患者的临床疗效, 为靶向治疗提供了新的思路。现有的临床证据表明, 劳拉替尼具有良好的抗肿瘤活性、颅内治疗效果及安全性, 可提高前两代 ALK 抑制剂治疗后病情进展和出现 CNS 患者的生存效益。但也存在一系列研究空白, 如神经纤维瘤病 2 型 (neurofibromatosis 2, NF2) 突变和

表7 劳拉替尼与其他 ALK 抑制剂治疗晚期 NSCLC 患者的 TEAEs (%)
Table 7 TEAEs in patients of advanced NSCLC treated with lorlatinib and other ALK inhibitors

项目	劳拉替尼 (I / II 期临床试验 ^[14] , n=572)		克唑替尼 (I / II 期临床试验 ^[47-48] , n=1 210)		色瑞替尼 (I / II 期临床试验 ^[49-50] , n=386)		阿来替尼 (I / II 期临床试验 ^[51-52] , n=185)		布加替尼 (I / II 期临床试验 ^[53] , n=137)	
	总 TEAEs 发生率	3~4 级 TEAEs 发生率	总 TEAEs 发生率	3~4 级 TEAEs 发生率	总 TEAEs 发生率	3~4 级 TEAEs 发生率	总 TEAEs 发生率	3~4 级 TEAEs 发生率	总 TEAEs 发生率	3~4 级 TEAEs 发生率
恶心	7.0	0	56.0	1.0	69.0	3.0	14.0	1.0	26.0	1.0
便秘	2.0	0	43.0	2.0	19.0	0	-	-	15.0	0
乏力	2.0	0	29.0	3.0	29.0	4.0	-	-	-	-
皮疹	0.8	0	-	-	-	-	10.0	0	-	-
肌肉疼痛	0.6	0	-	-	-	-	16.0	0	-	-
发热	2.0	0	19	0	18.0	0	-	-	-	-
外周水肿	10.0	0	49.0	1.0	-	-	17.0	0	4.0	1.0
神经病变	6.0	0	20.0	1.0	-	-	-	-	-	-
体质量增加	4.0	0.6	-	-	24.0	4.0	-	-	-	-
视觉障碍	2.0	0	71.0	1.0	-	-	2.0	0	-	-
耳鸣	2.0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
转氨酶升高	5.0	1.0	36.0	14.0	60.0	31.0	15.0	5.0	19.0	1.0
AST 升高	2.0	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT 升高	0.8	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
淀粉酶升高	0.8	0	-	-	-	-	-	-	-	-
脂肪酶升高	2.0	0.4	-	-	-	-	-	-	19.0	13.0
腹泻	1.0	0	61.0	1.0	85.0	5.0	18.0	0	49.0	1.0
呕吐	1.3	0	46.0	2.0	66.0	5.0	11.0	0	18.0	1.0
贫血	4.0	0.6	9.0	0	15.0	2.0	20.0	5.0	1.0	0
呼吸困难	1.1	0.2	18.0	3.0	15.0	2.0	-	-	-	-
高胆固醇血症	72.0	11.0	-	-	-	-	-	-	-	-
高三酰甘油血症	53.0	10.0	-	-	-	-	-	-	-	-
高尿酸血症	0.2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
ILD	-	-	-	-	2.0	0	-	-	-	-

注: TEAEs= 治疗不良反应事件, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, ILD= 间质性肺病; - 表示未提及; 克唑替尼 I 期临床试验有 144 例患者, II 期临床试验有 1 066 例患者; 色瑞替尼 I 期临床试验有 246 例患者, II 期临床试验有 140 例患者; 阿来替尼 I 期临床试验有 47 例患者, II 期临床试验有 138 例患者

ROS1 G2032K 突变引起的耐药性旁路机制尚不完全明确, 劳拉替尼一线治疗的继发性耐药问题也尚存争议, 程序性死亡因子配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) > 50% 的 ROS1 重排患者采用靶向联合免疫治疗或许有更好的疗效, 劳拉替尼与传统化疗、免疫治疗联合治疗的疗效和安全性, 这些问题亟需未来更多有针对性的临床数据予以验证。期待劳拉替尼单药以及联合治疗在晚期 NSCLC 患者中有更科学、规范的治疗策略, 进而提升靶向治疗的精准性和高效性, 改善患者的生存质量。

作者贡献: 王秋桐、赵瑞进行文章的构思与设计、论文的修订; 王秋桐、吴爽、赵瑞进行研究的实施与可行性分析; 王秋桐、吴爽、曹婷婷进行资料收集、整理; 王秋桐撰写论文; 赵瑞负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

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: A Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA: A Cancer J Clin, 2019, 69 (1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [3] CHU G C W, LAZARE K, SULLIVAN F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review [J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 181. DOI: 10.1186/s12885-018-4024-3.
- [4] NISHIO M, KIM D W, WU Y L, et al. Crizotinib versus chemotherapy in Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res Treat, 2018, 50 (3):

- 691–700.DOI: 10.4143/crt.2017.280.
- [5] SANTARPIA M, DAFFINÀ M G, D'AVENI A, et al.Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK⁺NSCLC: design, development and place in therapy [J].*Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2047–2063.DOI: 10.2147/dddt.s113500.
 - [6] NAKAGAWA K, HIDA T, NOKIHARA H, et al.Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J].*Lung Cancer*, 2020, 139: 195–199.DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
 - [7] KIM D W, TISEO M, AHN M J, et al.Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial [J].*J Clin Oncol*, 2017, 35 (22) : 2490–2498.DOI: 10.1200/jco.2016.71.5904.
 - [8] BASIT S, ASHRAF Z, LEE K, et al.First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: clinical and designing strategy update of lorlatinib [J].*Eur J Med Chem*, 2017, 134: 348–356.DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.04.032.
 - [9] HARDIN C, WANG F, CHENG H Y.Precision drug development in ROS1-positive lung cancer [J].*Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2017, 2 (2) : 99–107.DOI: 10.1080/23808993.2017.1322899.
 - [10] New drugs approved in FY 2018 [EB/OL]. [2021-01-05]. <https://www.pmda.go.jp/files/000235288.pdf>.
 - [11] SYED Y Y.Lorlatinib: first global approval [J].*Drugs*, 2019, 79 (1) : 93–98.DOI: 10.1007/s40265-018-1041-0.
 - [12] AKAMINE T, TOYOKAWA G, TAGAWA T, et al.Lorlatinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer [J].*Drugs Today: Barc*, 2019, 55 (2) : 107–116.DOI: 10.1358/dot.2019.55.2.2927983.
 - [13] ALK/ROS1 肺癌患者的喜讯! 劳拉替尼 (Lorlatinib) 在香港上市 [EB/OL]. (2020-04-14) [2021-01-05].<https://zhuanlan.zhihu.com/p/130294351>.
 - [14] SHAW A T, FELIP E, BAUER T M, et al.Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial [J].*Lancet Oncol*, 2017, 18 (12) : 1590–1599. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17) 30680-0.
 - [15] SOLOMON B J, BESSE B, BAUER T M, et al.Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J].*Lancet Oncol*, 2018, 19 (12) : 1654–1667.DOI: 10.1016/s1470-2045 (18) 30649-1.
 - [16] OU S, SHAW A, RIELY G, et al.OA02.03 clinical activity of lorlatinib in patients with ROS1⁺ advanced non-small cell lung cancer: phase 2 study cohort EXP-6 [J].*J Thorac Oncol*, 2018, 13 (10) : S322–323.DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.241.
 - [17] SHAW A T, BAUER T M, DE MARINIS F, et al.First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer [J].*N Engl J Med*, 2020, 383 (21) : 2018–2029.DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
 - [18] SHAW A T, SOLOMON B J, CHIARI R, et al.Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial [J].*Lancet Oncol*, 2019, 20 (12) : 1691–1701.DOI: 10.1016/S1470-2045 (19) 30655-2.
 - [19] LEE J, SUN J M, LEE S H, et al.Efficacy and safety of lorlatinib in Korean non-small-cell lung cancer patients with ALK or ROS1 rearrangement whose disease failed to respond to a previous tyrosine kinase inhibitor [J].*Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (3) : 215–221.DOI: 10.1016/j.clcc.2018.12.020.
 - [20] TALREJA V T, NORONHA V, PATIL V M, et al.Lorlatinib in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Indian experience [J].*South Asian J Cancer*, 2020, 9 (1) : 67–68.DOI: 10.4103/sajc.sajc_364_19.
 - [21] SETO T, HAYASHI H, SATOUCHI M, et al.Lorlatinib in previously treated anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer: Japanese subgroup analysis of a global study [J].*Cancer Sci*, 2020, 111 (10) : 3726–3738.DOI: 10.1111/cas.14576.
 - [22] ZHU V W, LIN Y T, KIM D W, et al.An international real-world analysis of the efficacy and safety of lorlatinib through early or expanded access programs in patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory ALK-positive or ROS1-positive NSCLC [J].*J Thorac Oncol*, 2020, 15 (9) : 1484–1496.DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.019.
 - [23] SHAW A T, RIELY G J, BANG Y J, et al.Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 [J].*Ann Oncol*, 2019, 30 (7) : 1121–1126.DOI: 10.1093/annonc/mdz131.
 - [24] LIM S M, KIM H R, LEE J S, et al.Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement [J].*J Clin Oncol*, 2017, 35 (23) : 2613–2618.DOI: 10.1200/jco.2016.71.3701.
 - [25] DRILON A, SIENA S, DZIADZIUSZKO R, et al.Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J].*Lancet Oncol*, 2020, 21 (2) : 261–270.DOI: 10.1016/s1470-2045 (19) 30690-4.
 - [26] Pfizer.A study of lorlatinib in ALK inhibitor-treated ALK-positive NSCLC in China [EB/OL]. (2019-04-10) [2021-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03909971>.
 - [27] Pfizer.Study of lorlatinib in participants with anaplastic lymphoma kinase (ALK) -positive NSCLC [EB/OL]. (2020-04-24) [2021-01-07].<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362072?term=NCT04362072&draw=2&rank=1>.
 - [28] CHEN W, JIN D, SHI Y, et al.The underlying mechanisms of lorlatinib penetration across the blood-brain barrier and the distribution characteristics of lorlatinib in the brain [J].*Cancer Med*, 2020, 9 (12) : 4350–4359.DOI: 10.1002/cam4.3061.

- [29] BAUER T, SHAW A, JOHNSON M, et al. MA08.05 brain penetration of lorlatinib and cumulative incidence rates for CNS and non CNS progression from a phase 1/2 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (10): S382-383. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.379.
- [30] KARACHALIOU N, FERNANDEZ BRUNO M, BRACHT J W P, et al. Profile of alectinib for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): patient selection and perspectives [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 4567-4575. DOI: 10.2147/ott.s174548.
- [31] PELED N, GILLIS R, KILICKAP S, et al. GLASS: Global Lorlatinib for ALK (+) and ROS1 (+) retrospective study: real world data of 123 NSCLC patients [J]. *Lung Cancer*, 2020, 148: 48-54. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.022.
- [32] BAUER T M, SHAW A T, JOHNSON M L, et al. Brain penetration of lorlatinib: cumulative incidences of CNS and non-CNS progression with lorlatinib in patients with previously treated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Target Oncol*, 2020, 15 (1): 55-65. DOI: 10.1007/s11523-020-00702-4.
- [33] HOCHMAIR M J, SCHWAB S, PROSCH H. Complete remission of intrathecal metastases with lorlatinib therapy in a heavily pretreated ALK-positive lung cancer patient [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28 (8): 928-930. DOI: 10.1097/cad.0000000000000525.
- [34] SAKAMOTO M R, HONCE J M, LINDQUIST D L, et al. Lorlatinib salvages CNS relapse in an ALK-positive non-small-cell lung cancer patient previously treated with crizotinib and high-dose brigatinib [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (2): e133-136. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.11.010.
- [35] SHAW A T, LEE S H, RAMALINGAM S S, et al. Avelumab (anti-PD-L1) in combination with crizotinib or lorlatinib in patients with previously treated advanced NSCLC: phase 1b results from JAVELIN lung 101 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15 suppl): 9008. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9008.
- [36] CHEN J, XU H, PAWLAK S, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics and safety of lorlatinib: results of a phase one, open-label, crossover study in healthy participants [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (2): 745-758. DOI: 10.1007/s12325-019-01198-9.
- [37] PATEL M, CHEN J, MCGRORY S, et al. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics of lorlatinib: results of a phase I, open-label, crossover study in healthy participants [J]. *Investig New Drugs*, 2020, 38 (1): 131-139. DOI: 10.1007/s10637-019-00872-7.
- [38] SHARMA S, KOMMINENI K, MEHTA S S, et al. Lorlatinib-associated acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Ther*, 2020, 27 (6): e698-699. DOI: 10.1097/mjt.0000000000001056.
- [39] ZHU V W, NAGASAKA M, KUBOTA T, et al. Symptomatic CNS radiation necrosis requiring neurosurgical resection during treatment with lorlatinib in ALK-rearranged NSCLC: a report of two cases [J]. *Lung Cancer*, 2020, 11: 13-18. DOI: 10.2147/lttt.s224991.
- [40] PELLERINO A, BUFFONI L, RUDÀ R, et al. Complete response of spinal metastases from non-small cell lung cancer with ALK inhibitors [J]. *Neurology*, 2019, 93 (5): 217-219. DOI: 10.1212/wnl.0000000000007866.
- [41] GAFFER H, DE WAARD Q, COMPTE A, et al. Rapid regression of neurological symptoms in patients with metastasised ALK⁺ lung cancer who are treated with lorlatinib: a report of two cases [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12 (7): e227299. DOI: 10.1136/bcr-2018-227299.
- [42] CHABROL A, MAYENGA M, HAMID A M, et al. Lorlatinib-induced pulmonary arterial hypertension [J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 60-61. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.03.023.
- [43] DESAI A, SRIWASTAVA S, GADGEEL S M, et al. New onset myasthenia gravis in a patient with non small cell lung cancer treated with lorlatinib a novel anti-cancer agent [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 100-101. DOI: 10.1016/j.jns.2018.06.024.
- [44] FACCHINETTI F, GNETTI L, BALESTRA V, et al. Sarcoid-like reaction mimicking disease progression in an ALK-positive lung cancer patient receiving lorlatinib [J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37 (2): 360-363. DOI: 10.1007/s10637-018-0652-3.
- [45] BETTON M, GOUNANT V, SANNIER A, et al. Minimal change disease induced by lorlatinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (8): e154-156. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.03.033.
- [46] FDA. Lorbrina® (lorlatinib) tablets, for oral use [EB/OL]. (2018-11-02) [2020-05-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf.
- [47] 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 I study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (10): 1011-1019. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12) 70344-3.
- [48] BLACKHALL F, ROSS CAMIDGE D, SHAW A T, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2017, 2 (3): e000219. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000219.
- [49] KIM D W, MEHRA R, TAN D S W, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase I trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (4): 452-463. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15) 00614-2.
- [50] CRINÒ L, AHN M J, DE MARINIS F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (24): 2866-2873. DOI:

- 10.1200/jco.2015.65.5936.
- [51] GADGEEL S M, GANDHI L, RIELY G J, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (10): 1119–1128. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70362-6.
- [52] OU S H, AHN J S, DE PETRIS L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (7): 661–668. DOI: 10.1200/jco.2015.63.9443.
- [53] SABARI J K, SANTINI F C, SCHRAM A M, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1983–1992. DOI: 10.2147/ott.s109295.
- [54] SHAW A T, FRIBOULET L, LESHCHINER I, et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (1): 54–61. DOI: 10.1056/NEJMoa1508887.
- [55] YODA S, LIN J J, LAWRENCE M S, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8 (6): 714–729. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-17-1256.
- [56] SAKAKIBARA-KONISHI J, KITAI H, IKEZAWA Y, et al. Response to crizotinib re-administration after progression on lorlatinib in a patient with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (5): e555–559. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.06.021.
- [57] LIN J J, SCHOENFELD A J, ZHU V W, et al. Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive NSCLC refractory to second-generation ALK inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (2): 258–265. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.014.
- [58] Lorlatinib combinations in lung cancer [EB/OL]. (2020-04-02) [2021-01-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292119>.
- [59] NING Q, LIU Y F, YE P J, et al. Delivery of liver-specific miRNA-122 using a targeted macromolecular prodrug toward synergistic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11 (11): 10578–10588. DOI: 10.1021/acsami.9b00634.
- [60] WU X, SHEN J, XIAO Z, et al. An overview of the multifaceted roles of miRNAs in gastric cancer: spotlight on novel biomarkers and therapeutic targets [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 163: 425–439. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.03.011.
- [61] LAI Y, KACAL M, KANONY M, et al. miR-100-5p confers resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors Crizotinib and Lorlatinib in EML4-ALK positive NSCLC [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511 (2): 260–265. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.02.016.
- [62] 谷士海, 傅文生, 邢化志. miR-618 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25 (4): 583–587, 632. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.04.022.
- GU S H, FU W S, XING H Z. Expression and clinical significance of miR-618 in non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Pulm Med*, 2020, 25 (4): 583–587, 632. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.04.022.
- (收稿日期: 2020-10-09; 修回日期: 2021-01-07)
(本文编辑: 崔丽红)

· 文献速递 ·

表皮生长因子受体敏感突变肺癌靶向治疗原发耐药的机制及临床对策

【摘要】 针对伴有表皮生长因子受体 (EGFR) 敏感突变的非小细胞肺癌, 基于小分子抑制剂的靶向治疗在临床上取得了极大成效, 但仍面临着原发耐药 / 不敏感的问题。初始治疗的有效比例及疗效深度决定了患者的远期生存。笔者梳理了关于原发耐药的主要机制, 包括突变亚型结构、原发 T790M、合并突变、免疫状态等的影响及其相互关系; 提出了针对 21 L858R 突变疗效欠佳的对策、T790m 原发耐药对策、合并共突变的对策及基于目前认知的 EGFR 敏感突变的精细化诊疗策略路径; 根据其生物学特性进行推理, 结合目前正在进行的研究, 提出几个将来需要解决的问题及发展方向, 包括明确不同共突变的具体影响及各种原发耐药机制的最优治疗模式、“鸡尾酒”思路、运用 ct-DNA 动态监测指导治疗策略、联合免疫治疗、联合其他作用机制的药物。最后展望了该领域的发展趋势, 为同行们的临床实践及科研方向提供思路。

文献来源: 梁文华, 黎才琛, 梁恒瑞, 等. 表皮生长因子受体敏感突变肺癌靶向治疗原发耐药的机制及临床对策 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (8): 901–916.

原文链接: https://h5.9fm.cn/hnk7n6?url=M666G_EbjKmD