



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.06.019

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.06.019

· 临床诊疗指南(解读) ·

《间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)》解读

陆婧玉 胡兴胜

[摘要] 《间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)》(简称专家建议)是依据近年国内外间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKI)治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)获得的临床循证医学证据,由 74 位相关学科专家经过两轮审核后共同推荐制定。该专家建议首次系统阐述了间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因阳性晚期 NSCLC 患者靶向治疗的选择,确定了新一代 ALK-TKI,包括赛瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼和伊鲁阿克(按照获得国家药品监督管理局批准上市时间排序)在 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者治疗中的重要地位。同时该专家建议详细整理了 ALK-TKI 治疗相关不良反应的管理及患者随访的要求。对该专家建议的学习和理解有利于提高我国肿瘤科及相关诊疗学科医生对 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的诊疗水平,本文将对该专家建议进行符合我国临床实践的解读。

[关键词] ALK-TKI; 靶向治疗; 非小细胞肺癌; 专家建议; 解读

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合突变是非小细胞肺癌(NSCLC)重要的驱动基因突变之一。ALK 酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKI)对 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的疗效显著,已成为此类患者的一线治疗选择。为规范 ALK-TKI 的使用,中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会在《中华医学杂志》2024 年第 7 期发表了《间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)》^[1](以下简称专家建议)。该专家建议继 2015 年发表的《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南》^[2]之后,基于近年新出现的大量临床研究和循证医学证据制定,从 ALK 融合基因检测、ALK-TKI 靶向治疗、ALK-TKI 不良反应管理以及治疗后患者随访等 4 个方面给出最新的推荐意见,对其深入学习和理解后对改善此类晚期肺癌患者的生存现状有重要意义。

一、ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 的靶向治疗

1. 一线治疗:在分子靶向治疗的“前”时代,含铂双药联合化疗是晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗方案。但是在驱动基因突变阳性的晚期患者中,化学治疗疗效较差,患者生存获益普遍较低,不能满足临床治疗的需求。近 20 年来针对个体特异性驱动基因突变的分子靶向治疗,开启了晚期 NSCLC 精准治疗时代,显著提高了驱动基因突变阳性晚期 NSCLC 患者的生存获益。

ALK 融合基因突变是仅次于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变外最常见的 NSCLC 驱动基因突变,发生率约为 5%^[3]。而我国 NSCLC 患者 ALK 融合突变的阳性率约为 3%~11%^[4-5]。克唑替尼是第一代 ALK-TKI,它不仅竞争性抑制 ALK 酪氨酸激酶,还对间质-上皮细胞转化因子(MET)基因突变和 c-ros 原癌基因 1(ROS1)融合基因突变有抑制作用。PROFILE 1014 研究和 PROFILE 1029 研究结果均显示克唑替尼对 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的疗效显著优于含铂双药化疗。基于上述两项 III 期临床研究结果,2015 年发表的《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性 NSCLC 诊疗指南》^[2]建议 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者,一线使用克唑替尼治疗。该诊疗指南确定了克唑替尼在我国 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗的重要地位。同样,赛瑞替尼在此类患者的一线治疗中也显示出优于含铂双药化疗的疗效,故优先推荐 ALK-TKI 作为此类晚期患者的一线治疗选择。

近 10 年来,多个 III 期临床研究对比了新一代 ALK-TKI 与克唑替尼的疗效,阿来替尼是首个在 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗中展示出优于克唑替尼疗效的新一代 ALK-TKI。ALEX 研究在 2020 年首次报告了阿来替尼治疗组和克唑替尼治疗组患者的中位无进展生存期(PFS)结果^[6]。结果显示,阿来替尼治疗组中位 PFS 明显优于克唑替尼治疗组,患者治疗安全性及耐受性较好。而后续在日本和亚洲人群中进行的 J-ALEX 研究和 ALESIA 研究结果同样显示,阿来替尼治疗组患者的 PFS 和总生存期(OS)获益显著优于克唑替尼治疗组^[7-8]。2022 年 12 月,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会报告了 ALESIA 研究的 5 年 OS 的最新数据,结果显示,阿来替尼治疗组和克唑替尼治疗组 5 年 OS 率分别为 66.4% 和 56.0%,由此

作者单位:100021 北京,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

通讯作者:胡兴胜,E-mail:huxingsheng66@163.com

可知阿来替尼治疗组患者 OS 也实现显著获益^[9]。综合上述研究可以认为,阿来替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的疗效优于克唑替尼,为新一代 ALK-TKI 成为 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗奠定了基础。

近年来陆续有多种新一代 ALK-TKI 经过 III 期临床研究证实疗效优于克唑替尼,因此该专家建议推荐新一代 ALK-TKI (阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼、伊鲁阿克) 作为 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗药物。eXalt3 研究中恩沙替尼组患者中位 PFS 显著长于克唑替尼组^[10]。ALTA-1L 研究中布格替尼中位 PFS 也显著长于克唑替尼^[11]。而在 CROWN 研究中洛拉替尼组患者中位 PFS 尚未达到,而克唑替尼组 PFS 为 9.3 个月^[12]。INSPIRE 研究的药物伊鲁阿克对比克唑替尼,中位 PFS 也得到显著延长^[13]。

2. 二线治疗

(1) 克唑替尼耐药后的治疗:从前述 III 期临床研究结果中可知,ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者一线应用克唑替尼治疗的中位 PFS 约为 10 ~ 12 个月,而这部分患者出现疾病进展时,通常体力状态较好,无明显不适症状,继续治疗意愿强烈。该专家建议推荐所有克唑替尼治疗后耐药的患者再次行肿瘤组织基因和(或)外周血基因检测,以明确耐药机制。针对克唑替尼耐药患者基因突变频谱的多项研究发现,克唑替尼治疗失败后,30% ~ 45% 的患者会发生 ALK 激酶区基因突变和基因扩增^[14-15]。最先被认识的克唑替尼耐药突变是 L1196M 和 C1156Y 两种点突变,其均作用于 ALK-1196 基因,位于 ATP 结合域的底部,属“门控”关键位置,突变后形成空间位阻,影响药物与靶点的结合,是克唑替尼治疗后常见的耐药突变之一^[16]。除点突变外,体外实验证实克唑替尼耐药细胞系中还可观察到 EML4-ALK 基因的拷贝数增加,提示基因扩增和点突变均可能导致克唑替尼耐药。随着二代基因测序(NGS)技术研究不断深入,G1202R、L1152R/P、F1174L/V、G1269S、D1203N、I1171T、S1206Y 及 I151T_{ins} 等耐药性突变被陆续发现,明确克唑替尼治疗后是否发生耐药突变及耐药突变种类有助于指导二线新一代 ALK-TKI 的选择和应用^[17]。

新一代 ALK-TKI 中的部分药物进行了克唑替尼耐药 NSCLC 患者的 III 期临床研究,对比了克唑替尼耐药后二线换用新一代 ALK-TKI 和化疗的疗效差异,结果显示新一代 ALK-TKI 二线治疗疗效优于常规化疗。ASCEND-5 研究对比了克唑替尼治疗进展患者二线应用赛瑞替尼和培美曲塞或多西他赛治疗的疗效,其中赛瑞替尼组患者中位 PFS 为 5.4 个月,而化疗组患者中位 PFS 仅为 1.6 个月^[18]。ALUR 研究对比了克唑替尼治疗进展患者二线应用阿来替尼和培美曲塞或多西他赛治疗的疗效,其中阿来替尼组患者中位 PFS 为 10.9 个月,而化疗组患者中位 PFS 仅为 1.4 个月^[19-20]。在 ALTA-3 研究中,布格替尼和阿来替尼二线治疗克唑替尼耐药的 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的中位 PFS 分别为 19.3 个月和 19.2 个月,也显著延长了患者二线治疗的 PFS^[21]。此外还有多项 II 期临床研究探索了新一代 ALK-TKI 对一线克唑替尼耐药 NSCLC 的疗效,其中恩沙替尼二线治疗的客观缓解率(ORR)为 52.0%^[22],洛拉替尼二线治疗的 ORR 为 79.1%^[23],伊鲁阿克二线治疗的

ORR 为 69.9%^[24]。故该专家建议推荐克唑替尼一线治疗耐药的 ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者更换新一代 ALK-TKI 作为二线治疗,新一代 ALK-TKI 包括:赛瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼和伊鲁阿克,其中优先推荐赛瑞替尼、阿来替尼和布格替尼作为二线治疗。

(2) 新一代 ALK-TKI 耐药后治疗:与克唑替尼治疗相同,一线应用新一代 ALK-TKI 治疗的 ALK 融合基因阳性患者也会出现耐药致使疾病进展。新一代 ALK-TKI 一线治疗的中位 PFS 约为 30 个月,当新一代 ALK-TKI 一线治疗发生耐药,同样推荐再次进行肿瘤组织基因和(或)外周血基因检测,以明确耐药机制,指导后线治疗选择。若为寡进展,可继续原 ALK-TKI 治疗联合局部治疗。若为广泛进展,后续治疗目前仍在探索阶段,没有达成一致推荐。新一代 ALK-TKI 治疗后耐药患者的耐药机制可能包括依赖 ALK 信号转导通路的机制,如 ALK 基因扩增和激酶域点突变等,以及不依赖 ALK 信号转导通路的机制,如旁路激活和组织类型转化等^[1]。旁路激活主要为继发其他驱动基因突变,包括 MET 扩增/重排、EGFR 激活/突变, KRAS 突变、KIT 扩增/激活、IGF1R 激活、NF2 突变、YES1 扩增、DUSP6 缺失等。体外实验证实,不同 ALK-TKI 对不同的 ALK 融合蛋白抑制活性不同^[25],因此可根据基因检测结果换用其他敏感 ALK-TKI。此外,对于多种 ALK-TKI 耐药患者,也可考虑含铂两药化疗或非铂单药化疗。该专家建议推荐新一代 ALK-TKI 耐药患者参加合适的临床试验。

3. 脑转移患者的治疗:ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者发生脑转移的现象较为常见,故在抗肿瘤治疗的药物选择上,需要兼顾药物穿透血脑屏障的能力及颅内抗肿瘤效力。得益于对分子量、疏水性、氢键等生物学特性的改造,新一代 ALK-TKI 较克唑替尼透过血脑屏障的能力更强,且减少了 P-糖蛋白相关的药物外排,对颅内病灶的疗效更佳^[26]。故该专家建议指出无论是基线即存在脑转移的患者还是克唑替尼治疗后出现脑转移的患者,均推荐应用新一代 ALK-TKI 治疗^[1]。

二、ALK-TKI 治疗不良反应监测及随访管理

随着 ALK-TKI 在晚期 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者中的广泛应用,其治疗安全性及患者耐受性引起了临床医生及患者的重点关注。ALK-TKI 治疗时间长,因此不良反应的管理十分重要,该专家建议推荐对所有接受 ALK-TKI 治疗的患者,应在首次用药前进行可能出现的不良反应宣教,以期早期识别和积极处理^[1]。用药前对患者进行药物不良反应及定期复诊必要性的教育,不仅能够及时发现并干预治疗过程中出现的不良反应,积累用药经验;还能够减少患者对药物治疗的恐惧心理,提高治疗依从性,保证药物疗效和安全性。

ALK-TKI 治疗过程中常见的不良反应包括:恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠道不良反应,ALT 升高、AST 升高及胆红素升高等药物性肝损伤,高胆固醇血症、高甘油三酯血症等血脂异常,还有水肿、肾毒性和周围神经病变等。上述常见的 ALK-TKI 不良反应的发生率波动在 10% ~ 50% 之间,程度多为 1 或 2 级,通过减量或暂停 ALK-TKI,对症药物治疗后即可缓解^[27],通常不影响患者整体的疗效和治疗依从性。对常见 ALK-TKI 治疗

的不良反应,应做到早期识别和及时干预,尽量避免 ALK-TKI 治疗中断,影响患者的生存获益。除常见不良反应外,ALK-TKI 治疗过程中必须严密监测患者的心功能及肺部功能,警惕严重心律失常和间质性肺病的发生。若出现尖端扭转型室速、多形性室速或严重心律失常的症状/体征,需立即永久停用 ALK-TKI。其他心脏毒性可依据具体药物治疗说明,结合心脏专科医生意见和肿瘤专科医生意见进行综合决策,以实现个体化不良反应管理。而间质性肺病在 ALK-TKI 治疗中较少见,需仔细鉴别,一旦确认患者发生间质性肺病,均需立即停用 ALK-TKI 治疗,严重者需给予激素治疗并永久停药^[28]。

该专家建议首次对使用 ALK-TKI 治疗患者的随诊给出指导。推荐患者在开始 ALK-TKI 治疗后每月随诊 1 次,包括对患者一般情况、肿瘤控制情况、合并疾病情况的评估以及多种实验室检验及特殊检查(血常规、肝肾功能、电解质、血脂、心肌酶、尿常规、心电图等)指标的评估,监测 ALK-TKI 治疗所致的不良反应。建议患者每 2~3 个月进行全面影像学检查(CT、MRI 或 PET-CT),评价肿瘤控制情况及 ALK-TKI 疗效,指导后续 ALK-TKI 治疗^[1]。

三、总结

该专家建议系统阐述了 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 靶向治疗的选择,确定了新一代 ALK-TKI 在晚期 ALK 融合基因阳性 NSCLC 一线及二线治疗中的重要地位。同时也详细整理了 ALK-TKI 治疗相关不良反应的监测、管理及患者治疗过程中的随访。对该专家建议的学习和解读有助于指导我国 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的诊疗,以期进一步改善此类患者的生存预后。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024 版)[J]. 中华医学杂志,2024,104(7):473-485.
- [2] 张绪超,陆舜,张力,等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. 中华病理学杂志,2015,44(10):696-703.
- [3] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26):4247-4253.
- [4] Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose[J]. Lung Cancer, 2013, 79(1):8-13.
- [5] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS[J]. Cancer, 2009, 115(8):1723-1733.
- [6] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9):829-838.
- [7] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10089):29-39.
- [8] Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5):437-446.
- [9] Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. LBA11 -Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve advanced < i> > ALK < /i> + non-small cell lung cancer (NSCLC): 5-year update from the phase III ALESIA study [J]. Annals of Oncology, 2022, 33(9):S1560-S1597.

- [10] Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(11):1617-1625.
- [11] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(12):2091-2108.
- [12] Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study [J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(4):354-366.
- [13] Shi Y, Chen J, Yang R, et al. Iruplinalkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naïve locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer: interim analysis of a randomized, open-label, phase III study (INSPIRE) [J]. J Thorac Oncol, 2024, S1556-0864(24):00033-00039.
- [14] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer [J]. Cancer Discov, 2016, 6(10):1118-1133.
- [15] Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(18):7535-7540.
- [16] Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors [J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1734-1739.
- [17] 何丽媛,王玉栋. ALK 激酶域耐药突变的研究进展及未来应对策略 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(8):736-746.
- [18] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7):874-886.
- [19] Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study [J]. Ann Oncol, 2018, 29(6):1409-1416.
- [20] Wolf J, Helland Å, Oh IJ, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. ESMO Open, 2022, 7(1):100333.
- [21] Yang JC, Liu G, Lu S, et al. Brigatinib Versus Alectinib in ALK-Positive NSCLC After Disease Progression on Crizotinib: Results of Phase 3 ALTA-3 Trial [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(12):1743-1755.
- [22] Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(1):45-53.
- [23] Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety From a Phase 2 Study in People's Republic of China [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(6):816-826.
- [24] Shi Y, Chen J, Zhang H, et al. Efficacy and safety of iruplinalkib (WX-0593) in ALK-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: a single-arm, multicenter phase II study (INTELLECT) [J]. BMC Med, 2023, 21(1):72.
- [25] Shi Y, Fang J, Hao X, et al. Safety and activity of WX-0593 (Iruplinalkib) in patients with ALK- or ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase I dose-escalation and dose-expansion trial [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):25.
- [26] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Crizotinib resistance: implications for therapeutic strategies [J]. Ann Oncol, 2016, 27(3):iii42-iii50.
- [27] 张婧靓,胡燕,彭云云,等. 基于真实世界数据的 ALK 抑制剂药物不良事件信号挖掘与分析 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26(11):979-984.
- [28] Luo Y, Zhang Z, Guo X, et al. Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer: Systematic review and network meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2023, 184:107319.

(收稿日期:2024-05-15)

(本文编辑:李丹青)