

ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗药物研究进展

王以富¹, 穆 帅², 张晓军²

1. 天津海光药业股份有限公司, 天津 300457

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 非小细胞肺癌(NSCLC)是严重危害人类生命的疾病之一, 其中 ALK 阳性患者占 3%~5%。近年来, 众多小分子 ALK 抑制剂被开发出来, 用于 ALK 阳性 NSCLC 的治疗。与传统化疗药物相比, 第 1 代 ALK 抑制剂克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者效果显著, 已经成为 ALK 阳性 NSCLC 治疗的一线用药, 但是耐药性的出现限制了其临床应用。新一代 ALK 抑制剂色瑞替尼和艾乐替尼也相继被 FDA 批准上市。更多安全性更佳、选择性更高或活性更好的新型 ALK 抑制剂正在开发中, 这些药物有望克服克唑替尼和其他已上市药物的耐药性, 从而给 ALK 阳性 NSCLC 患者带来更多的选择。

关键词: 非小细胞肺癌; ALK 抑制剂; 克唑替尼; 色瑞替尼; 艾乐替尼

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)07-1118-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.045

Research progress on targeted therapy drugs in ALK⁺ non-small cell lung cancer

WANG Yi-fu¹, MU Shuai², ZHANG Xiao-jun²

1. Tianjin Haiguang Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300457, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common causes of death. ALK rearrangements occur in 3% — 5% of patients with NSCLC. Over the past decade, multiple small molecule ALK inhibitors have been developed in treatment of ALK⁺ NSCLC. Compared to conventional chemotherapy drugs, the first generation ALK inhibitor crizotinib is currently approved for first line in ALK⁺ NSCLC due to its significant activity. However, the emergence of drug resistance restricted its clinical use. The next generation ALK inhibitor ceritinib and alectinib have been approved by FDA successively. More agents with improved safety, selectivity, and activity profiles are in the pipeline. These agents may have the potential to concur the emerging resistance of crizotinib and other approved drugs, which provides more options for ALK⁺ NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; ALK inhibitor; crizotinib; ceritinib; alectinib

肺癌是对人类健康危害性最大的疾病之一。根据世界卫生组织 2014 年报告中提供的数据, 2012 年全球的肺癌新病例大约为 180 万, 占癌症总发病率的 13%; 死亡近 160 万, 占癌症总死亡率的 20%。我国恶性肿瘤发病率及死亡率占第 1 位的均为肺癌, 肺癌新诊断病例占到世界的 1/3。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最为常见的组织学类型, 占总数的 80%~85%。

随着肿瘤相关信号通路研究的不断进展, 很多 NSCLC 在分子水平的驱动基因突变获得证实, 很多靶向药物相继出现^[1-2]。我国已经能够根据病理和基因型的不同选择作用靶点对肺癌进行个性化治疗^[3]。

目前已知的重要靶点包括表皮生长因子受体(EGFR)^[4]、KRAS 基因^[5]、间变性淋巴瘤激酶(ALK)^[6]、原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (HER2)^[7]、ROS1 基因^[8]以及 c-Met^[9-10]等。其中, ALK 基因重排通常在 EGFR 或 KRAS 基因重排外单独发生, 在 NSCLC 中发生率为 3%~5%^[11], 为 NSCLC 的一个重要作用靶点。本文主要对已上市和处于临床研究阶段的 ALK 阳性 NSCLC 靶向治疗药物进行综述, 为今后该领域药物的临床应用提供依据。

1 已上市 ALK 抑制剂

1.1 克唑替尼

克唑替尼是一种以 ALK、ROS1 和 c-MET 酪氨

收稿日期: 2016-05-27

作者简介: 王以富(1960—), 男, 制药高级工程师, 从事新产品开发工作。Tel: (022)25290052 E-mail: wyfng@163.com

酸激酶为作用靶点的口服小分子抑制剂^[12-13]，由辉瑞公司开发，于2011年在美国批准上市，用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。通常人们认为克唑替尼为第一代ALK抑制剂^[14]。

Profile 1001 是克唑替尼开展的第1项临床试验。试验招募了149名NSCLC患者，客观缓解率(ORR)为60.8%，中位无进展生存期(PFS)为9.7个月^[15]。Profile 1005 是一项单臂、多中心的II期临床研究，计划招募1100例患者。2012年9月公布的数据显示，在可统计的259例患者中，ORR为60%，中位PFS为8个月^[16]。III期临床研究Profile 1007 将347名ALK阳性NSCLC患者随机分配到克唑替尼组($n=173$)、培美曲塞或多西他赛单药化疗组($n=174$)。所有患者均事先接受铂类药物为基础的化疗方案。克唑替尼组的中位PFS为7.7个月，远超过化疗组的3个月。克唑替尼组的ORR为65%，同样远超过化疗组的20%^[17]。另外一项III期临床研究Profile 1014 比较了克唑替尼和化疗方案对之前未经治疗的NSCLC患者的治疗效果。将343名患者随机分为克唑替尼组($n=172$)、培美曲塞+铂(顺铂或卡铂)组($n=171$)，克唑替尼组的中位PFS为10.9个月，而化疗组为7.0个月，两组的ORR分别为74%、45%。由此可见，克唑替尼的效果明显优于传统的一线化疗方案。临床研究表明，克唑替尼治疗对于NSCLC的无进展生存期、客观缓解率、肺癌症状和生活质量的显著改善等指标都优于培美曲塞或多西他赛等标准化疗方案^[18]。基于以上临床研究，克唑替尼已成为ALK阳性NSCLC的一线治疗药物^[14]。

克唑替尼治疗相关的不良反应通常较轻，主要是1~2级，包括视力障碍以及胃肠道不良反应，如腹泻、恶心、呕吐、便秘等。最常见的治疗相关的3~4级药物不良反应为中性粒细胞减少和转氨酶水平升高^[11]。

尽管ALK阳性NSCLC患者对克唑替尼的初始反应良好，但这部分患者往往在1~2年内出现耐药性，且由于其透过血脑屏障的药物浓度较低，对中枢神经系统转移的患者疗效有限，因此中枢神经系统(CNS)的复发进展较为常见。出现耐药性的机制大概可以分为3类：一是ALK继发性耐药突变，包括ALK基因改变的突变或ALK基因拷贝数扩增；二是ALK不占优势的耐药，指替代信号通路的激活使肿瘤细胞对ALK信号通路失去依赖性；

三是肿瘤异质性^[19]。第2代ALK抑制剂如色瑞替尼、艾乐替尼等药物的结构与克唑替尼有很大的区别，因此能够抑制继发耐药性突变，从而克服克唑替尼的耐药性问题。

1.2 色瑞替尼

诺华制药有限公司开发的色瑞替尼于2014年4月在美国批准上市，用于治疗ALK阳性、经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受的转移性NSCLC患者^[20]。作为第2代ALK抑制剂，其活性为克唑替尼的20倍^[21]。

细胞水平的研究表明，色瑞替尼对克唑替尼耐药性细胞有明显的抑制作用，其对耐药突变L1196M、G1269A、I1171T和S1206Y抑制作用明显，但对G1202R和F1174C突变无效^[21]。

ASCEND-1 是一项多中心、单臂I期临床试验。初期共招募了59名ALK阳性肿瘤患者以确定剂量范围。最终确定的最大耐受剂量(MTD)为750 mg/d。进一步的研究又纳入71例患者。总计130名患者中，有114名NSCLC患者每日接受400 mg色瑞替尼，结果显示，ORR为58%。其中，80名患者曾经在之前接受过克唑替尼治疗，这部分患者的ORR为56%。可见色瑞替尼对于克唑替尼耐药患者和初次治疗患者都有明显的效果。所有接受色瑞替尼治疗的NSCLC患者的中位PFS为7.0个月^[22]。近期披露的接受750 mg剂量色瑞替尼治疗的研究显示，在纳入的255名患者中，有246名ALK阳性的NSCLC患者。其中，163例事先经另外的ALK抑制剂克唑替尼或艾乐替尼治疗，另外83例为首次使用ALK抑制剂治疗。两组患者的ORR分别为56%、72%，中位PFS分别为6.9、18.4个月。94例经确诊有脑转移的患者中，75例事先经ALK抑制剂治疗，19例未经ALK抑制剂治疗，经色瑞替尼治疗后，颅内肿瘤得到控制的比例分别为65%、79%^[23]。可见，色瑞替尼无论对未经其他ALK抑制剂治疗的NSCLC患者还是出现克唑替尼耐药性、甚至脑转移的NSCLC患者，都有良好的效果。

ASCEND-2 是一项单臂II期临床研究^[24]，纳入140名经1~3线细胞毒性化疗的NSCLC患者。71.4%的患者有脑转移，其中28%患者之前未经脑部放疗。该研究中ORR为38.6%(脑转移病例ORR为33.0%，无脑转移病例ORR为52.5%)，20例经评估有可测量脑损伤的患者中颅内ORR为45%，中位PFS为5.7个月(脑转移病例中位PFS为5.4

个月,无脑转移病例中位PFS为11.3个月)。另外一项II期临床研究ASCEND-3纳入124名患者,40.3%有脑转移,46%未经脑部放疗。该研究中ORR为63.7%(脑转移病例ORR为58.0%,无脑转移病例ORR为67.6%),中位PFS为11.1个月(脑转移病例中位PFS为10.8个月,无脑转移病例中位PFS为11.1个月),10例经评估有可测量脑损伤的患者中颅内ORR为20%^[25]。用于评估色瑞替尼和一线、二线化疗药物的III期临床试验ASCEND-4和ASCEND-5正在进行中,尚未见数据披露^[26]。

现有临床研究表明,色瑞替尼常见不良反应主要包括胃肠道症状,如腹泻、恶心、呕吐、腹痛等,其他不良反应还有疲劳以及丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和脂肪酶水平增高的现象。这些不良反应在停药后均可逆转^[26]。

1.3 艾乐替尼

另外一个上市的第2代ALK抑制剂艾乐替尼由罗氏子公司Chugai开发,2013年9月该药获FDA突破性治疗药物资格认定,2014年7月率先在日本上市^[27],2015年12月获得FDA批准上市,用于治疗ALK阳性、经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受的转移性NSCLC患者^[28]。

艾乐替尼在临床前研究中对ALK表现出了很强的选择性,半数抑制浓度(IC₅₀)值为1.9 nmol/L。艾乐替尼同样能够克服克唑替尼耐药相关的突变(L1196M、C1156Y和F1174L),因此对产生耐药性的患者产生有益效果^[27]。

AF-001JP是一项针对未经克唑替尼及其他ALK抑制剂治疗的ALK阳性NSCLC患者的多中心、单臂、开放标签的I/II期临床研究。在I期临床研究中,首先纳入24例患者以确定剂量范围。在20~300 mg/次、2次/d的剂量范围内,未发现剂量限制性毒性(DLT)及4级不良反应。因此,300 mg/次、2次/d作为II期临床阶段的推荐剂量。II期临床阶段共招募46例患者接受推荐剂量治疗,ORR为93.5%,其中41例(89.1%)患者获得部分应答(PR),2例(4.3%)患者获得完全应答(CR)。出现12例(26%)3级不良反应,包括肌酸磷酸激酶升高和中性粒细胞减少,未见4级不良反应^[29]。其2年PFS率为76%,2年总体生存(OS)率为79%^[30]。

另外一项I/II期临床研究AF-002JP中^[31],纳入了47例有克唑替尼耐药或不耐受的ALK阳性NSCLC患者。在剂量递增期,剂量从300 mg/次递增至

900 mg/次,分为7个不同剂量组。在900 mg/次出现了DLT:1例3级头痛和1例3级中性粒细胞减少。3例患者由于不良事件退出研究,包括1例3级呼吸困难、1例4级CNS转移和1例3级腹痛。剩下的44名患者中,ORR为55%(24例PR,1例CR)。对21例有基线CNS转移患者的ORR为52%(5例CR,6例有部分CNS应答),另外8例病情稳定,故总体疾病控制率达90%(19/21)。结合之前的研究,II期临床的推荐剂量为600 mg/次、2次/d。

另外的两项II期临床试验NP28673^[32]和NP28761^[33]评估了艾乐替尼600 mg/次、2次/d剂量时的安全性和有效性。NP28673研究共招募16个国家的138例患者,NP28761研究共招募来自美国和加拿大的87例患者,入组病例均为克唑替尼治疗后进展的ALK阳性NSCLC患者。两项研究中分别对122、69例患者进行了统计,结果显示ORR分别为49.2%、47.8%。肿瘤缩小的患者对艾乐替尼持续应答的中位时间分别为11.2、7.5个月。两项研究中有基线CNS转移患者分别为34、16例,其ORR分别为55.9%、68.8%,中位PFS分别为8.9、6.3个月。

临床研究表明艾乐替尼具有良好的安全性和有效性。其常见的不良反应有疲倦、便秘、水肿和肌肉疼痛等,可能引起的严重不良反应包括肝脏反应、重度肺炎以及心率降低等^[28]。

2 临床研究阶段的ALK抑制剂

2.1 brigatinib

brigatinib是一种强效ALK和EGFR的双重抑制剂。细胞实验中,其对ALK的IC₅₀值为0.62 nmol/L^[34]。

2015年美国临床肿瘤学会(ASCO)公开了一项正在进行的单臂、开放标签、多中心的I/II期临床研究(NCT01449461)的最新信息。I期临床阶段,患者接受30~300 mg/d剂量,II期临床阶段分为90、180、90 mg/d服用7 d后改为180 mg/d。在剂量增加时,观察到两例DLT,其中1例为3级ALT升高,另外1例为4级呼吸困难。因此,II期临床的推荐剂量为180 mg/d。brigatinib的安全性研究包含了137例患者,有效性是通过其中79例ALK阳性的NSCLC患者评估的^[35]。常见的治疗相关的不良反应包括恶心、腹泻、疲乏、咳嗽和头痛。在72例可评估的ALK阳性NSCLC患者中,有52例出现应答反应,ORR为72%,其中65例之前用克唑替尼治疗过的患者的应答率为72%,7例未曾使

用克唑替尼治疗的患者的应答率为 100%。中位 PFS 为 56 周, 其中之前服用过克唑替尼的患者中位 PFS 为 47 周。在有基线 CNS 转移的患者中, 中位颅内 PFS 为 97 周。因此, brigatinib 对克唑替尼耐药的患者和存在 CNS 转移的患者中均有明显活性。

另外一项评估 brigatinib 对克唑替尼耐药的 ALK 阳性 NSCLC 患者的安全性和有效性的 II 期临床试验 (NCT02094573) 正在进行中, 目前尚无相关数据披露。2016 年 4 月, 阿瑞雅德公司开展了一项开放标签、多中心、关键性国际 III 期临床试验, 以比较 brigatinib 和克唑替尼对 ALK 阳性 NSCLC 患者的效果。

2.2 entrectinib

entrectinib 是最早由意大利 Nervianoms 公司开发, 后授权 Ignyta 继续研发的一种 ALK、ROS1、TrKA、TrKB 和 TrKC 多靶点抑制剂。激酶实验中, entrectinib 对 ALK、ROS1、TrKA、TrKB 和 TrKC 的 IC_{50} 值分别为 12、7、1、3、5 mmol/L^[36]。细胞实验表明 entrectinib 对 ALK 阳性和 ROS1 阳性细胞株的体内外生长均有明显抑制作用。

entrectinib 目前正处于两项 I / II 期临床试验中, 分别为 ALKA-372-001 和 STARTRK。ALKA-372-001 是一项对 TrkA、ROS1 或 ALK 改变患者间歇或连续给药的剂量递增 I 期临床研究, 其结果陆续发表于 2014 和 2015 年 ASCO 年会上^[37-38]。研究共纳入 38 例患者, 其中 25 例 NSCLC, 占 66%。将所有患者分成 3 个研究方案, A ($n=19$): 禁食, 4 周为一疗程, 前 3 周 4 d 服药, 3 d 停药, 第 4 周休息; B ($n=6$): 1 次/d; C ($n=6$): 4 d 服药, 3 d 停药。在 A 方案中, 患者剂量水平递增 (100、200、400、800、1 200、1 600 mg/m²), 在剂量大于 800 mg/m² 时, 暴露并没有显著增加。方案 B 中, 患者给药剂量为 200、400 mg/m²。方案 C 中, 患者给药剂量为 400、800 mg/m²。研究发现, entrectinib 具有很强的抗肿瘤活性, 并且耐受性良好。研究中没有发现严重不良反应, 常见的 1~2 级不良反应包括感觉异常、恶心、肌痛、乏力、味觉障碍、呕吐、关节痛和腹泻。治疗相关的 3、4 级不良反应为方案 A 中 200 mg/m² 剂量时的乏力和方案 C 中 400 mg/m² 剂量时的肌无力, 且当剂量减少时, 相关不良反应均可逆转。研究中没有观察到 DLT。STARTRK-1 是一项对 TrkA/B/C、ROS1 或 ALK 改变患者连续给药的剂量递增 I / II 期临床研究, 初期的研究结果公开

于 2015 年 ASCO 年会上^[39]。将纳入研究的 29 例患者分为 100、200、400、800 mg/m² 剂量组。研究同样观察到良好的抗肿瘤活性。STARTRK-1 中观察到与 ALKA-372-001 类似的不良反应。在单日剂量为 800 mg/m² 时, 观察到 2 例 DLT。综合上述两项临床研究, 剂量 800 mg/m² 超过了 MTD, 400 mg/m² 为 II 期临床研究的推荐剂量。旨在评估 entrectinib 对多种组织学类型肿瘤活性的 II 期临床研究 STARTRK-2 正在进行中。

2.3 lorlatinib

lorlatinib 是辉瑞公司开发的一种新型、可逆、强效 ATP-竞争性小分子 ALK 和 ROS1 抑制剂。作为克唑替尼的 2 代产品, 其对 ALK 已知的耐药突变均具有很强的抑制作用^[40], 因而被誉为第 3 代 ALK 抑制剂^[14]。在激酶研究中, lorlatinib 对多种激酶均有抑制作用, 其中对 ALK 和 ROS1 选择性最高, 且对 ROS1 的活性是 ALK 的 3 倍以上^[41]。在细胞和动物模型中, lorlatinib 也表现出了很高的抗肿瘤活性, 特别是对 ALK 驱动的脑转移有很好的治疗效果^[40]。

一项正在进行的开放标签、单组、安全性/有效性评估的 I / II 期临床试验 (NCT01970865) 正在进行中。试验计划招募 ALK 或 ROS1 阳性的 NSCLC 患者。2015 年 ASCO 年会上, 辉瑞公司公开了该研究的进展。截至 2015 年 4 月 20 日, 共招募了 33 例 ALK 阳性和 11 例 ROS1 阳性患者进行了 7 组 1 次/d 剂量和 3 组 2 次/d 剂量的研究。所有 44 例患者均评估了安全性, 34 例研究了总体肿瘤应答, 25 例考察了颅内应答。结果显示, ORR 为 44%。25 例颅内应答的研究病例中, 14 例可测量, ORR 为 36%。最主要的治疗相关的 1、2 级不良反应包括高胆固醇血症、外周水肿和周神经病。出现的治疗相关 3 级以上不良反应为高胆固醇血症。研究中出现 1 例 DLT, 该病例出现在 200 mg/次, 2 次/d 剂量组。关于 MTD 和 II 期临床推荐剂量的研究正在进行中^[42]。纳入该试验的 1 例患者对 lorlatinib 应答 8 个月后治疗失效, 但患者对克唑替尼再次敏化, 表明在分子层面指导下用曾经耐药的药物再治疗具有一定的临床意义^[43]。

一项开放标签、剂量发现的 I 期临床研究 (NCT02584634) 已经开始招募患者, 另外一项评估 lorlatinib 在健康志愿者中药物动力学的 I 期临床试验 (NCT02564562) 已经完成, 数据尚未披露。

2.4 X-396

X-396 是美国 Xcovery 公司开发的一种 ALK 和 c-Met 双重抑制剂。其表现出的 ALK 抑制活性在激酶实验中是克唑替尼的 10 倍,在细胞实验中是克唑替尼的 3~10 倍。相反的,对 c-Met 的抑制活性, X-396 较克唑替尼略低。X-396 可以有效抑制 ALK 的两个与克唑替尼耐药性相关的突变位点(L1196M 和 C1156Y),从而克服克唑替尼的耐药性^[44]。同时, X-396 可透过血脑屏障,因此可能对肿瘤 CNS 转移有效。

2014 年 ASCO 会议公开了一项开放标签、剂量递增的 I/II 期临床研究(NCT01625234)的部分结果^[45]。截止 2014 年 1 月 23 日,研究纳入 30 例肿瘤患者,其中有 18 例 NSCLC 患者(包括 13 例 ALK 阳性患者,10 例克唑替尼耐药,3 例未经克唑替尼治疗)。X-396 对未经克唑替尼治疗和克唑替尼耐药的 ALK 阳性 NSCLC 患者均表现出了治疗效果,并且观察到 CNS 应答。最为常见的治疗相关的 1、2 级不良反应为皮疹、恶心、呕吐、疲劳、水肿和瘙痒,3、4 级不良反应很少见。在 25~250 mg 剂量范围内, X396 在人体内呈线性药动学特征,在治疗剂量达到 250 mg 时仍耐受良好。目前该临床研究仍在进行中。

2.5 CEP-37440

CEP-37440 是 Teva 的全资子公司 Cephalon 开发的一种口服 ALK 和 FAK 双重抑制剂,是一种治疗变性大细胞淋巴瘤、NSCLC 和前列腺癌的潜在药物。目前正处于 I 期临床(NCT01922752)阶段,但尚无相关数据报道。

2.6 EBI-215

EBI-215 是 Eternity Bioscience 公司开发的一种小分子 ALK 抑制剂,目前正处于 I 期临床研究阶段,相关研究数据未见报道。

2.7 TSR-011

TSR-011 是美国安进公司授权 Tesaro 开发的一种 ALK 以及 TrkA、TrkB 和 TrkC 抑制剂。TSR-011 对野生型 ALK 具有很强的活性,其 IC₅₀ 值为 0.7 nmol/L。Tesaro 开展了一项 I/Ia 临床试验(NCT02048488)以评估 TSR-011 的安全性和有效性。研究纳入 46 例晚期癌症患者,包括 19 例 ALK 阳性和 11 例 TRK 阳性患者,剂量递增区间为 30~480 mg。安全性结果显示,DLT 主要包括反应迟钝和 QTc 延长。在该剂量范围内,TSR-011 在人体内呈线性药动学特征。

TSR-011 在每 8 小时 40 mg 的剂量下耐受性良好。研究结果表明 TSR-011 对 ALK 阳性及克唑替尼耐药的 NSCLC 患者具有良好的效果^[46-47]。但是,该临床研究在 2015 年 8 月终止。

2.8 ASP3026

ASP3026 是由日本安斯泰来制药公司开发的口服小分子选择性 ALK 抑制剂。在激酶实验中其 IC₅₀ 值 3.5 nmol/L,在 H2228 细胞中,其 IC₅₀ 值为 64.8 nmol/L。该药物同时对 ROS1 (IC₅₀ 为 8.9 nmol/L)、ACK 具有抑制作用。在一项开放标签的 I 期临床试验(NCT01401504)中,入组 30 例患者,采用“3+3”的设计进行剂量递增研究,评估 ASP3026 在 25~800 mg 的耐受性和药动学特征。其主要不良反应包括便秘、恶心、呕吐、腹泻和腹痛,在 25~800 mg 剂量,药物在人体内呈线性药动学特征。研究表明,该药物具有良好的耐受性和药动学特征^[48]。但是,由于公司发展策略问题,该研究工作在 2014 年 2 月终止。

3 结论

第 1 代 ALK 抑制剂克唑替尼已经成为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线用药,但是耐药性的出现限制了其在临床上的长期应用。已上市的第 2 代 ALK 抑制剂色瑞替尼和艾乐替尼能够克服克唑替尼的耐药性问题,但也不可避免的会出现新的耐药性现象。因此,克服耐药性已经成为新型 ALK 抑制剂开发亟需解决的问题。值得注意的是,在用新一代 ALK 抑制剂治疗后,患者可能对克唑替尼再次敏感化,因此通过基因测定,用克唑替尼进行再次治疗具有一定的临床应用前景。可以预见,对患者进行个性化治疗,科学设计用药方案对延长患者生命,改善患者生存质量有着重要的意义。

参考文献

- [1] 乐胜兵, 吴密璐. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(5): 840-843.
- [2] 张亚利, 冯笑山. ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗研究进展 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2016, 34(1): 74-77.
- [3] Shi Y, Sun Y. Medical management of lung cancer: experience in China [J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(1): 10-16.
- [4] Xu J, Jin B, Chu T, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: a real-world study in China [J]. *Lung Cancer*, 2016, 96:

- 87-92.
- [5] Cr  quit P, Ruppert A M, Rozensztajn N, *et al.* EGFR and KRAS mutation status in non-small-cell lung cancer occurring in HIV-infected patients [J]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 74-77.
- [6] Kerner G S, Koole M J, Bongaerts A H, *et al.* Total body metabolic tumor response in ALK positive non-small cell lung cancer patients treated with ALK inhibition [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0149955.
- [7] Bu S, Wang R, Pan Y, *et al.* Clinicopathologic characteristics of patients with HER2 insertions in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(271): 1-7.
- [8] Ju L, Han M, Zhao C, *et al.* EGFR, KRAS and ROS1 variants coexist in a lung adenocarcinoma patient [J]. *Lung Cancer*, 2016, 95: 94-97.
- [9] Kim I H, Lee I H, Lee J E, *et al.* Prognostic impact of multiple clinicopathologic risk factors and c-Met overexpression in patients who have undergone resection of stage IB non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, doi: 10.1016/j.clcc.2016.01.005.
- [10] 徐晓燕, 陈 鹏. 作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 562-566.
- [11] 马 丽, 张树才. ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(12): 850-854.
- [12] Alkan A, K  ksoy E B, Utkan G. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 781-782.
- [13] Solomon B J, Mok T, Kim D W, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [14] Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 19.
- [15] 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, 13(10): 1011-1019.
- [16] Kim D W, Ahn M J, Shi Y, *et al.* Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 30: 32-33.
- [17] Shaw A T, Kim D W, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385-2394.
- [18] Frampton J E. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer [J]. *Drugs*, 2013, 73(18): 2031-2051.
- [19] 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理措施 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(2): 69-74.
- [20] Dhillon S, Clark M. Ceritinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(11): 1285-1291.
- [21] Friboulet L, Li N, Katayama R, *et al.* The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6): 662-673.
- [22] Shaw A T, Kim D W, Mehra R, *et al.* Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.
- [23] Kim D W, Mehra R, Tan D S, *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 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 452-463.
- [24] Mok T, Spigel D, Felip E, *et al.* ASCEND-2: a single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8059.
- [25] Felip E, Orlov S, Park K, *et al.* ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8060.
- [26] Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(1): 32-47.
- [27] Song Z, Wang M, Zhang A. Alectinib: a novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(1): 34-37.
- [28] 夏训明. 美国 FDA 批准 Alecensa (alectinib) 用于治疗 ALK 阳性肺癌 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(6): 824.
- [29] Seto T, Kiura K, Nishio M, *et al.* CH5424802 (RO5424802) 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*, 2013, 14(7): 590-598.
- [30] Tamura T, Seto T, Nakagawa K, *et al.* Updated data of a phase 1/2 study (AF-001JP) of alectinib, a CNS-penetrant, highly selective ALK inhibitor in ALK-rearranged advanced NSCLC [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2014, 90(5): S6.
- [31] 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.
- [32] Ou S H I, Jin S A, Petris L D, *et al.* Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: An open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8008.
- [33] Gandhi L, Shaw A, Gadgeel S M, *et al.* A phase II, open-label, multicenter study of the ALK inhibitor alectinib in an ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) U.S./Canadian population who had progressed on crizotinib (NP28761) [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 117(7): 254-270.
- [34] Zhu X, Miret J J, Dalgarno D. AP26113, a potent ALK inhibitor, overcomes mutations in EML4-ALK that confer resistance to PF-02341066 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(8 Suppl): LB-298.
- [35] Camidge D R, Bazhenova L, Salgia R, *et al.* Safety and efficacy of brigatinib (AP26113) in advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8062.
- [36] Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, *et al.* Discovery of entrectinib: a new 3-aminoinazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (Pan-TRKs) inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 3392-3408.
- [37] De Braud F G, Pilla L, Niger M, *et al.* Phase 1 open label, dose escalation study of RXDX101, an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): 2502.
- [38] De Braud F G, Niger M, Damian S, *et al.* Alka-372-001: first-in-human, phase I study of entrectinib-an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor-in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 2517.
- [39] Patel M R, Bauer T M, Liu S V, *et al.* STARTRK-1: Phase 1/2a study of entrectinib, an oral Pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 2596.
- [40] Zou H Y, Friboulet L, Kodack D P, *et al.* PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(1): 70-81.
- [41] Johnson T W, Richardson P F, Bailey S, *et al.* Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiaza cyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(11): 4720-4744.
- [42] Shaw A T, Bauer T M, Felip E, *et al.* Clinical activity and safety of PF-06463922 from a dose escalation study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl): 8018.
- [43] Shaw A T, Friboulet L, Leshchiner I, *et al.* Resensitization to crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F [J]. *N Engl J Med*, 2015, 374(1): 54-61.
- [44] Awad M M, Shaw A T. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(7): 429-439.
- [45] Horn L, Infante J R, Blumenschein G R, *et al.* A phase I trial of X-396, a novel ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): 8030.
- [46] Weiss G J, Sachdev J C, Infante J R, *et al.* Phase (Ph) 1/2 study of TSR-011, a potent inhibitor of ALK and TRK, including crizotinib-resistant ALK mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): e19005.
- [47] Sachdev J C, Arkenau Hendrik-Tobias, Infante J R, *et al.* Phase (Ph) 1/2a study of TSR-011, a potent inhibitor of ALK and TRK, in advanced solid tumors including crizotinib-resistant ALK positive non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 32(15 Suppl): 8063.
- [48] Maitland M L, Ou S H I, Tolcher A W, *et al.* Safety, activity, and pharmacokinetics of an oral anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, ASP3026, observed in a "fast follower" phase 1 trial design [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): 2624.