

色瑞替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌的研究概况

邹子元*,郭文杰,张小利,范栗瑜,许信杰,陈雅婷,罗 鹏*(南方医科大学珠江医院呼吸内科,广州 510280)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)03-0424-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.03.32

摘要 目的:综述色瑞替尼治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌(NSCLC)的研究概况。方法:以“非小细胞肺癌”“间变性淋巴瘤激酶抑制剂”“色瑞替尼”“Non-small cell lung cancer”“Ceritinib”作为关键词,查阅中国知网、PubMed数据库截止至2017年6月的文献,就色瑞替尼治疗ALK阳性NSCLC的药效学、药动学、临床疗效、安全性等的研究进行整理分析和归纳总结。结果与结论:共检索到英文文献1464篇,中文文献127篇,其中有效文献27篇。色瑞替尼为ALK的高效抑制剂,能有效克服第一代ALK克唑替尼的部分耐药突变;其多次给药后呈非线性药动力学特征,不建议与细胞色素P₄₅₀3A的强抑制剂和诱导剂联用。与化疗和克唑替尼比较,色瑞替尼显著延长了患者的中位无进展生存期与总生存期,其透过颅内浓度高于克唑替尼;最常报道的不良事件是腹泻、恶心、呕吐、腹痛和食欲下降,通常为1~2级,可通过降低剂量减少不良事件的发生,较少引起治疗中止。色瑞替尼可作为ALK阳性、经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受的晚期NSCLC患者的治疗方案。
关键词 色瑞替尼;间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌;抑制剂

2015年,我国肺癌发病及死亡人数分别为73.33万、61.02万,居全国癌症发病率及病死率首位^[1]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%^[2]。大部分NSCLC患者诊断时已达局部晚期或发

出版社,1959:195.

[18] 唐志芳,郑依玲,梅全喜,等.当归用药禁忌的本草考证[J].中药材,2016,39(10):2382-2385.

[19] 罗元恺.中医妇科学[M].上海:上海科学技术出版社,1986:121.

[20] 梅全喜.现代中药药理与临床应用手册[M].第3版.北京:中国中医药出版社,2016:795,865-868.

[21] 范文昌,梅全喜,李楚源.广东地产清热解毒药物大全[M].北京:中医古籍出版社,2011:145.

[22] 宋小青,安民,陈春晖,等.红花抗早孕作用及对早孕小鼠子宫内膜血管内皮生长因子表达的影响[J].河北中医,2015,37(12):1836-1839.

[23] 董玉蓉.浅谈西红花的药理研究概况[J].天津中医药大学学报,2000,19(2):53-55.

[24] 徐昌芬,卢小东.马鞭草抗早孕作用机理的初步研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),1998,18(5):402-406.

[25] 徐昌芬,卢晓东,周亚东,等.人早孕绒毛滋养层细胞分离纯化及马鞭草对其分泌绒毛膜促性腺激素的影响[J].中国药科大学学报,1998,29(2):145-148.

[26] 徐昌芬,卢小东.马鞭草提取液对孕早期人滋养层细胞功能影响的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),1998,18(6):504-508.

[27] 夏林纳,李超荆.半夏蛋白对小鼠的抗生育作用及抗早孕的机理探讨[J].复旦学报(医学版),1985,12(3):193-198.

[28] 李万军,马新焕,王建良.半夏的药理作用[J].西部中医药,2012,25(9):129-131.

[29] 李培植.中药益母草对小白鼠抗着床和抗早孕作用的初步研究[J].西安交通大学学报(医学版),1988,9(4):317-320.

[30] 崔海峰,刘迎萍,蒙群利.紫草抗早孕、抗生育研究概况[J].西部中医药,2007,20(2):38-39.

[31] 苗晓玲,曹东,母昌敏,等.部分破血活血中药对妊娠早期小鼠流产及死胎的影响[J].云南中医中药杂志,2005,26(1):31-32.

[32] 张侃献,原思通,张静修,等.芫花的现代研究概况[J].中国中医药信息杂志,1995,2(10):21-24.

[33] 李振红,陆阳,刘晶星.天花粉化学成分与药理活性[J].现代药物与临床,2003,18(1):1-4.

[34] 肖泓,肖庆慈,毛小平,等.地龙对妊娠影响之初探[J].云南中医中药杂志,2000,21(3):41-42.

[35] 毛小平,张洁,毛晓健,等.芦荟抗生育的部分药理研究[J].中医药学刊,2004,22(5):958-959.

[36] 肖凯,王莉,刘玉清,等.草乌的体外胚胎发育毒性研究[J].毒理学杂志,2007,21(4):317.

[37] TANG LY, LI L, BORCHERT A, et al. Molecular studies of the congenital malformation induced by Largehead Atractylodes Rhizome, the most commonly used Chinese medicine for threatened miscarriage[J]. Mol Hum Reprod, 2012,18(12):585-592.

[38] 陈斌,肖敏,李飞艳,等.朱砂妊娠用药的实验研究[J].中医药导报,2013,19(2):99-100.

[39] 林娜,胡建平.中药胚胎毒性的研究现状和展望[J].中国中药杂志,2005,30(17):1317-1320.

[40] 何先元,何钱,喻录容,等.妊娠禁忌中药基原特点与药物性能特点的分类研究[J].中国药房,2013,24(47):4506-4508.

* 本科生。研究方向:肺癌靶向治疗。电话:020-61641888。E-mail:jdzouziyuan@qq.com
通信作者:主治医师。研究方向:肺癌免疫治疗。电话:020-61643888。E-mail:luopeng@smu.edu.cn
(收稿日期:2017-06-06 修回日期:2017-11-06)
(编辑:余庆华)

生转移,错失手术时机,预后较差^[3]。随着肿瘤发病机制及分子生物学的研究进展,肿瘤的药物疗法也渐趋呈现多样化和个体化的趋势。分子靶向药物作为一种新型治疗药物,与传统化疗药物相比,增强了对具有特定分子分型的肿瘤的杀伤力,并降低了对正常细胞的毒副作用,已成为NSCLC药物治疗的研究热点。间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase,ALK)是一种酪氨酸激酶,ALK在NSCLC患者中的阳性率约为4%~5%^[4]。第一代ALK抑制剂(ALK inhibitor, ALKi)克唑替尼是全球首个棘皮动物微管样蛋白4(Echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)-ALK融合基因抑制剂,然而受EML4-ALK的腺苷三磷酸(ATP)结合位点附近基因突变、基因扩增、信号通路的旁路激活[如Hsp90、表皮生长因子受体(EGFR)、K-Ras等信号通路]、肺癌脑转移等因素影响,大部分患者在使用克唑替尼约8个月后可出现耐药^[5],上述限制因素导致了第二、三代ALKi的研发与发展^[6]。

第二代ALKi色瑞替尼和艾乐替尼在克唑替尼原有治疗效果上延长了患者的中位无进展生存期,并对中枢神经系统转移患者的颅内病灶具有良好的控制作用,已被美国FDA和欧洲药品管理局(EMA)^[7-8]批准于2014年上市,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晚期或转移性NSCLC患者,目前该药未在中国上市。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,以“非小细胞肺癌”“间变性淋巴瘤激酶抑制剂”“色瑞替尼”“Non-small cell lung cancer”“Ceritinib”作为关键词,查阅中国知网、PubMed数据库截止至2017年6月的文献,共检索到英文文献1 464篇,中文文献127篇,有效文献27篇。本文就色瑞替尼治疗ALK阳性NSCLC的药效学、药动学、临床疗效、安全性的研究进行归纳和总结。

1 药效学

1.1 色瑞替尼的作用机制

色瑞替尼为ALK的高效抑制剂(竞争性抑制ALK的ATP结合位点),体外试验中测得其半数抑制浓度仅200 pmol/L^[9]。色瑞替尼的主要作用机制是抑制ALK及其参与细胞增殖调控的下游信号通路(如JAK-STAT3、MEK-ERK、mTOR和PI3K-AKT)相关蛋白(如STAT3、ERK、ribosomal S6和AKT)的磷酸化^[7,10]。色瑞替尼显著抑制表达融合蛋白EML4-ALK或NPM-ALK的ALK阳性细胞系的增殖,但在由EGFR、HER2、KRAS或PI3K构成致癌驱动的细胞系中无抑制活性^[7-8,10]。体外激酶抑制研究结果表明,色瑞替尼对ALK的抑制活性约是克唑替尼的20倍。在一项鼠肿瘤异种移植实验中,色瑞替尼也对EML4-ALK阳性肿瘤有抑制作用,并表现出剂量依赖性^[9-10]。

1.2 可被色瑞替尼抑制的ALK耐药突变类型

色瑞替尼可逆转克唑替尼所致获得性耐药。体外研究表明,色瑞替尼能高效抑制在使用克唑替尼后发生了常见ALK耐药突变(L1196M、G1269A、S1206Y、

F1174L和V1180L)的细胞系,但对发生了罕见ALK耐药突变(如C1156Y、G1202R、L1151T-ins、L1152R和F1174C)的细胞系则无明显作用,此结果在鼠肿瘤异种移植实验中也得到部分证实^[10-11]。然而,也有相反的证据,如在一项既往接受AKLi治疗、ALK阳性NSCLC患者参与的I期临床试验(ASCEND-1)中,纳入该研究前已发生ALK耐药突变的7例患者中有6例在接受色瑞替尼治疗后有临床获益,这些患者的突变类型包括常见及罕见突变^[12]。

1.3 色瑞替尼所致获得性耐药突变类型

色瑞替尼相比其他ALKi的优势在于能克服克唑替尼和艾乐替尼共有的ALK耐药突变(I117IT和V1180L)^[13]。与其他靶向药物类似,临床试验中检测到色瑞替尼最终不可避免地引起ALK次级突变(主要为F1174和G1202)^[10]。然而,在临床前研究中未检测到次级突变,因此旁路信号途径的激活也可能是其主要的耐药机制,特别是NRG1-HER3-EGFR轴的激活。NRG1是HER3的配体,可激活EGFR途径,其在耐色瑞替尼的细胞系中有所增加^[14]。另外,P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的过表达似乎也与色瑞替尼耐药有关^[15]。

2 药动学

色瑞替尼的口服吸收率约25%,但尚无人体的绝对生物利用度数据^[8]。在口服推荐剂量(750 mg)的NSCLC患者中,色瑞替尼达峰时间约为6 h,每日口服750 mg色瑞替尼15 d后血药浓度达到稳态,给药3周后血药浓度的累积比为6.2^[7,16]。在单次口服剂量50~750 mg范围内,药物峰浓度(c_{max})的增加与剂量呈正相关^[16]。另外,高脂饮食能增加色瑞替尼的生物利用度,在餐后立即服用500 mg或750 mg色瑞替尼的药-时曲线下面积(AUC)相比禁食状态下服药大幅提高(AUC_{0-∞}增加54%~73%)。因此,为降低不良反应的发生风险,一般建议患者在空腹状态下服用色瑞替尼,且不推荐餐后2 h内用药^[17]。

色瑞替尼与人血浆蛋白结合率在体外试验中为97%,在全血与血浆中的浓度比为1.35^[7-8]。单次口服750 mg色瑞替尼,表观分布容积为4 230 L^[7]。色瑞替尼在大鼠中的血-脑浓度比例约为15%,在人体中尚无此项数据^[8]。单次口服750 mg色瑞替尼后,测得其在血浆中主要以原型药物(82%)存在,另发现11种下游代谢物以低水平(均≤2.3%)存在,排泄数据表明92.3%的色瑞替尼经粪便排泄,在粪便中检测出占总给药量68.0%的母体药,另有1.3%随尿液排泄^[7-8]。同剂量给药后的平均血浆半衰期为41 h,表观清除率为88.5 L/h^[7]。色瑞替尼多次给药后血浆清除率较单次给药降低,稳态表观清除率为33.2 L/h,呈现非线性药动学特征。

色瑞替尼生物转化的一相反应主要涉及单加氧、O-脱烷基化或N-甲酰化反应,二相反应为葡糖醛酸化或脱氢反应,色瑞替尼的代谢清除主要通过细胞色素P₄₅₀(CYP)3A^[7-8]。

群体药动学研究结果显示,患者的年龄、性别、种群

和体质量对色瑞替尼的AUC并无影响,且对轻/中度肾损伤患者不需要调整起始剂量,可能与色瑞替尼主要通过肝代谢清除有关,目前暂无重度肾损伤和中/重度肝损伤患者的药动学数据,暂不推荐此类患者服用^[7-8]。

色瑞替尼是CYP3A的底物,因此不建议色瑞替尼与CYP3A的强抑制剂和诱导剂联用,包括能抑制CYP3A4的葡萄柚汁液^[7-8]。如因临床需要无法避免与CYP3A4抑制剂联用,则建议将色瑞替尼的给药剂量降至正常剂量的1/3^[7-8]。色瑞替尼的溶解度随着pH的增加而减弱,与质子泵抑制剂联合给药,其生物利用度也将降低,然而质子泵抑制剂在ALK阳性晚期NSCLC患者亚组中并未产生有临床意义的AUC减少^[7]。色瑞替尼同样也是P-gp的底物,若与P-gp抑制剂联合给药,色瑞替尼的浓度可能增加,故需监测不良反应以控制给药剂量^[8]。目前,临床前数据表明,P-gp/ABCB1和BCRP/ABCG2转运蛋白可能限制了色瑞替尼在脑海中的积累^[18]。

治疗浓度的色瑞替尼能抑制CYP3A、CYP2C9、CYP2A6和CYP2E1,因此会减少上述酶的底物药物的清除,若与色瑞替尼联合给药,会增加联用药物的AUC,故一般不建议与治疗窗较窄的CYP3A和CYP2C9底物药物联用,若因临床需要无法避免时,建议调整联用药物的给药剂量^[7-8]。此外,色瑞替尼与口服避孕药联用时,其血药浓度和疗效也会降低^[8]。

3 色瑞替尼治疗NSCLC的临床疗效

3.1 色瑞替尼的随机临床试验及其结局指标

ASCEND系列试验是色瑞替尼相关的全球多中心随机试验,其中ASCEND-1、ASCEND-2和ASCEND-3为单臂试验。ASCEND-1的受试人群按照是否接受过克唑替尼治疗来分组,并确立了色瑞替尼的最大耐受剂量(750 mg/d)^[19];ASCEND-2的招募对象为已接受过化疗并发生克唑替尼耐药事件的患者^[20];ASCEND-3正式将色瑞替尼作为一线治疗方案进行研究^[21];ASCEND-4^[22]为对照试验,比较色瑞替尼与化疗(培美曲塞联合铂类)的疗效与安全性。结合ASCEND系列试验以及另一项I期临床试验结果^[16],笔者统计了口服色瑞替尼(750 mg/d)患者的临床结局指标:总反应率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为33%~72%和74%~89%,而中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)分别为6.9~18.4个月和14.9个月至以上。

3.2 色瑞替尼与化疗的比较

ASCEND-4将376名受试者随机分至色瑞替尼组($n=189$)和化疗组(培美曲塞联合铂类, $n=187$)^[22]。结果显示,色瑞替尼的一线治疗使得ALK阳性NSCLC患者的中位无进展生存期显著延长(16.6个月 vs. 8.1个月);化疗组的中位总生存期为26.2个月[95%置信区间(CI):大于22.8个月],而色瑞替尼组的随访期生存数据不足以计算中位总生存期(95%CI:大于29.3个月)。24个月时,色瑞替尼组和化疗组的总生存率分别为70.6% [95%CI(62.2,77.5)]和58.2% [95%CI:(47.6,67.5)]。其

他次要结局指标则反映了ALK阳性NSCLC患者对色瑞替尼的响应具有迅速、长程的特点,中位应答时间(Time to response, TTR)在色瑞替尼组为6.1周[四分位距(IQR):(5.9,6.7); $n=137$],在化疗组为13.4周(IQR:(11.1,29.7); $n=50$),且色瑞替尼组的中位反应持续时间明显长于化疗组,分别为23.9个月(95%CI:大于16.6个月)和11.1个月[95%CI(7.8个月,16.4个月)]。

3.3 色瑞替尼对ALK阳性NSCLC中枢神经系统转移患者的疗效

研究表明,ALK阳性NSCLC患者中枢神经系统(Central nervous system, CNS)转移的发生率约为20%~50%,其中85%转移至大脑,15%转移至小脑,5%转移至脑干^[23]。肺癌CNS转移患者中,10%~25%的患者在诊断时确诊为脑转移,40%~50%的患者则在疾病治疗过程活检时确诊。色瑞替尼能够透过血脑屏障,脑脊液中药物浓度约占血浆浓度的15%,其对ALK阳性NSCLC伴CNS转移患者有显著的疗效,而克唑替尼透过血脑屏障的能力较弱,脑脊液浓度仅占血浆浓度的0.26%,导致其对ALK阳性NSCLC的CNS转移患者疗效有限。

在ASCEND-2、ASCEND-3和ASCEND-4中均报道了ALK阳性伴CNS转移NSCLC患者的临床结局指标。颅内疗效的主要结局指标为颅内总反应率(OIRR)和颅内疾病控制率(IDCR)。脑转移阳性患者在ASCEND-2、ASCEND-3和ASCEND-4中的OIRR分别为39.4% (22.9%~57.9%)、58.8% (32.9%~81.6%)和72.7% (49.8%~89.3%),在ASCEND-2、ASCEND-3和ASCEND-4中IDCR分别为84.8%、82.4%和86.3%^[20-22]。OIRR在ASCEND-2中偏低的可能原因与受试者已接受过化疗且对克唑替尼耐药有关。

在ASCEND-4中比较了色瑞替尼与化疗在ALK阳性NSCLC的CNS转移患者中的疗效。在CNS转移阳性组中,总体色瑞替尼组的OIRR明显高于化疗组[72.7% (2例完全缓解,14例部分缓解) vs. 27.3% (2例完全缓解,4例部分缓解)],色瑞替尼组经24周治疗后的颅内临床获益率为86.4% [95%CI:(65.1%,97.1%)],而化疗组为50.0% [95%CI(28.2%,71.8%)],色瑞替尼对CNS转移阳性患者的疗效和反应持续时间均优于化疗^[22]。另外,在ASCEND-4中还比较了色瑞替尼与化疗对未放疗的CNS转移阳性患者的疗效,以排除放疗的干扰因素,结果在未接受过放疗的CNS转移阳性组中,色瑞替尼组的OIRR明显高于化疗亚组[69.2% (2例完全缓解,7例部分缓解) vs. 27.8% (2例完全缓解,3例部分缓解)]^[22]。

3.4 色瑞替尼与克唑替尼的比较

一项比较色瑞替尼与克唑替尼作为一线药物的临床试验(PROFILE 1014)结果显示,色瑞替尼与克唑替尼的总反应率基本相近(69.5% vs. 74.0%),但色瑞替尼组的中位无进展生存期显著延长,这与色瑞替尼能够抑制克唑替尼耐药突变的作用机制吻合^[24-25]。此外,色瑞

替尼对脑转移阳性 NSCLC 患者的疗效明显优于克唑替尼^[26-27]。

4 安全性

4.1 色瑞替尼的不良反应

口服色瑞替尼在晚期 NSCLC 患者中的耐受性是可预测、可控的。在 97%~100% 的色瑞替尼受试者中出现过治疗相关的不良事件^[8]。在 ASCEND-1、ASCEND-2 和 ASCEND-4 中,色瑞替尼受试者中最常见不良事件(发生率>40%)为腹泻(80%~87%)、恶心(69%~83%)、呕吐(61%~66%);最常发生的 3~4 级不良事件(发生率≥5%)为转氨酶升高[丙氨酸转氨酶(ALT):17%~31%;天冬氨酸转氨酶(AST):5%~17%]、腹泻(5%~6%)等^[8]。与色瑞替尼相关的不良事件通常为 1~2 级,可通过中断或减少药物的剂量来缓解,且较少(2%)引起治疗中止^[19-20,22]。

在 ASCEND-4 中记录了色瑞替尼组与化疗组各不良事件的发生率,色瑞替尼组发生率较高的不良事件为腹泻(85%)、恶心(69%)、呕吐(66%)和转氨酶(ALT:60%,AST:53%)升高,化疗组发生率较高的不良事件为贫血(35%)^[22]。

4.2 不良反应处理措施

4.2.1 消化道反应 与色瑞替尼相关的消化道不良事件导致约 33% 的患者剂量减少或中断,且有消化道症状的患者中约 85% 的患者需要使用止吐药或止泻药。然而,仅<1% 的患者因消化道不良事件停用色瑞替尼^[8]。因此,临床应采取给予止吐药、止泻药、补液等处理措施,如症状未缓解应暂停给药至症状消失,再以 150 mg 的剂量恢复给药^[26]。

4.2.2 肝功能不良反应 与色瑞替尼相关的肝功能不良事件导致约 33% 的患者剂量减少或中断^[8]。当 ALT 或 AST 大于 3 倍正常值上限、总胆红素大于 2 倍正常值上限时,应停止给药至上述指标恢复至基线,由 150 mg 的剂量缓慢恢复至正常剂量;当 ALT 或 AST 大于 5 倍正常值上限、总胆红素大于 3 倍正常值上限时,应终止色瑞替尼治疗^[26]。

4.2.3 QT 间期延长 QT 间期延长的发生与色瑞替尼有关,会增加室性心动过速和猝死的可能^[8]。Meta 分析显示,6.5% 的患者发生 QT 间期延长,但严重程度罕见达到 3~4 级(0.8%)者^[8]。先天性 QT 间期延长综合征患者应避免使用色瑞替尼,且在有相关心脏病、电解质异常或服用 QT 间期延长药物的患者中,需进行周期性心电图和电解质监测^[7-8]。另外,存在少数色瑞替尼受试者(1.9%)的 QT 间期延长发展为心动过缓(包括窦性心动过缓)的现象,但严重程度均为 1 级^[8]。因此,在色瑞替尼给药期间应定期监测患者的血压和心率,当 QT 间期>500 ms 时应停止给药,直至 QT 间期恢复正常或<481 ms,然后由 150 mg 开始恢复给药。当患者有充血性心力衰竭、缓慢性心律失常、电解质异常时,应停止给药或降低剂量^[26]。

4.2.4 肺炎或间质性肺炎 色瑞替尼治疗引起的肺炎

或间质性肺炎并不常见,但存在死亡病例,故建议监测色瑞替尼受试者的呼吸系统症状,一旦有任何等级的肺炎或间质性肺炎发生均应停止用药^[7-8]。

4.2.5 高血糖 据研究显示,服用色瑞替尼的受试者中伴发高血糖者<10%,且未排除服用糖皮质激素引起高血糖的病例^[8]。因此,在服用色瑞替尼和抗高血糖药物之前应定期监测空腹血糖,如对高血糖症患者采取降糖治疗后血糖仍>13.9 mmol/L,则应停药至血糖恢复,再以 150 mg 的剂量恢复给药^[7-8,26]。此外,约 4.6% 的色瑞替尼受试者发生了消化酶增加,其中 0.4% 的患者最终进展为胰腺炎^[8],因此在接受色瑞替尼治疗前,还应监测受试者脂肪酶和淀粉酶水平。

4.3 色瑞替尼的用量

对于 ALK 阳性、发生过肿瘤进展或转移且以前接受过克唑替尼但发生不耐受或耐药的成年患者,推荐色瑞替尼剂量为 750 mg/d,空腹(饭后 2 h)服药,且胶囊不宜咀嚼^[7-8]。如果患者不能耐受 300 mg/d 剂量所产生的任何药物不良反应,应当停止给药;在未发生肿瘤进展或不可耐受的不良事件之前,只要有临床获益,均应持续治疗^[7-8,25]。

5 结语

综上所述,色瑞替尼为 ALK 的高效抑制剂,能有效克服克唑替尼的部分耐药突变,其局限性在于对发生了罕见 ALK 耐药突变(如 C1156Y、G1202R、1151T-ins、L1152R 和 F1174C)的细胞系无明显作用,且临床试验中检测到色瑞替尼最终不可避免地引起 ALK 次级突变(主要为 F1174 和 G1202)。色瑞替尼的推荐剂量为 750 mg/d,空腹服药,不建议与 CYP3A 的强抑制剂和诱导剂联用。与化疗和克唑替尼比较,色瑞替尼显著延长了患者的中位无进展生存期与总生存期,色瑞替尼的透过颅内的浓度高于克唑替尼。在色瑞替尼受试者中最常报道的不良事件是腹泻、恶心、呕吐、腹痛和食欲下降,与色瑞替尼相关的不良事件通常为 1~2 级,可通过降低剂量减少不良事件的发生,较少引起治疗中止。目前,色瑞替尼被推荐作为 ALK 阳性、经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受的晚期 NSCLC 患者的治疗方案,但仍需长期大样本试验进一步完善其临床研究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] 权琳, 陈文萍, 束永前. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的现状与展望[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(6): 637-641.
- [4] CHIA PL, MITCHELL P, DOBROVIC A, et al. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors[J]. *Clin Epidemiol*, 2014. DOI: 10.2147/CLEP.S69718.

- [5] PEREZ CA, VELEZ M, RAEZ LE, et al. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 110-115.
- [6] BOOLELL V, ALAMGEER M, WATKINS DN, et al. The evolution of therapies in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2015, 7(3): 1815-1846.
- [7] SANTARPIA M, DAFFINÀ MG, 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.DOI: 10.2147/DDDT.S113500.
- [8] METRO G, TAZZA M, MATOCCI R, et al. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2017, 106(1): 58-66.
- [9] MARSILJE TH, PEI W, CHEN B, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl) pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(14): 5675-5690.
- [10] 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.
- [11] FONTANA D, CECCON M, GAMBACORTI-PASSERINI C, et al. Activity of second-generation ALK inhibitors against crizotinib-resistant mutants in an NPM-ALK model compared to EML4-ALK[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(7): 953-965.
- [12] TAN DSW, KIM DW, THOMAS M, et al. Genetic landscape of ALK+non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) and response to ceritinib in ASCEND-1[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 953-955.
- [13] KATAYAMA R, FRIBOULET L, KOIKE S, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22): 5686-5696.
- [14] DONG X, FERNANDEZ-SALAS E, LI E, et al. Elucidation of resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitors alectinib and ceritinib in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(3): 162-171.
- [15] KATAYAMA R, SAKASHITA T, YANAGITANI N, et al. P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *EBio Medicine*, 2015.DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.009.
- [16] SHAW AT, KIM DW, MEHRA R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.
- [17] LAU YY, GU W, LIN T, et al. Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor ceritinib in healthy adult subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5): 559-566.
- [18] KORT A, SPARIDANS RW, WAGENAAR E, et al. Brain accumulation of the EML4-ALK inhibitor ceritinib is restricted by P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) [J]. *Pharmacol Res*, 2015.DOI: 10.1016/j.phrs.2015.09.003.
- [19] KIM DW, MEHRA R, TAN DSW, 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.
- [20] CRINÒ L, AHN MJ, 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.
- [21] FELIP E, ORLOV S, PARK K, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 8060-8072.
- [22] SORIA JC, TAN DSW, CHIARI R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917-929.
- [23] RANGACHARI D, YAMAGUCHI N, VANDERLAAN PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 108-111.
- [24] SOLOMON BJ, MOK T, KIM D, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Eng J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [25] FELIP E, CRINO L, KIM DW, et al. 141PD: Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): results from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S118-S119.
- [26] CACCESE M, FERRARA R, PILOTTO S, et al. Current and developing therapies for the treatment of non-small cell lung cancer with ALK abnormalities: update and perspectives for clinical practice[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(17): 2253-2266.
- [27] 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.DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.

(收稿日期:2017-06-19 修回日期:2017-08-14)

(编辑:陶婷婷/刘 萍)