

恩曲替尼治疗非小细胞肺癌疗效和安全性的研究进展

王嘉薇^{1,2*}, 尚靖^{2#} (1.上海华汇拓医药科技有限公司, 上海 201203; 2.中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009)

中图分类号 R734.2; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2021)18-2294-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.18.19



摘要 目的:为恩曲替尼用于非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗提供参考。方法:根据近年来恩曲替尼的相关文献及临床试验,从基因融合角度出发,综述恩曲替尼治疗NSCLC的疗效和安全性,并与新旧药物进行对比,评估恩曲替尼的优劣。结果与结论:恩曲替尼在*NTRK*、*ROS1*、*ALK*基因融合阳性NSCLC中具有良好的客观缓解率(57%、77%、57%),在*ROS1*基因融合阳性NSCLC中具有良好的中枢神经系统(CNS)活性(颅内客观缓解率55%),且所致不良事件(AEs)以1~2级居多,有望成为NSCLC的首选一线治疗药物。与上市的数代酪氨酸激酶抑制剂比较,恩曲替尼的疗效优于第二、三代间变性淋巴瘤激酶(*ALK*)/*c-ros*原癌基因1酪氨酸激酶(*ROS1*)抑制剂色瑞替尼、劳拉替尼,不及第一代原肌球蛋白相关激酶(*TRK*)抑制剂拉罗替尼;其CNS活性优于拉罗替尼和第一代*ALK/ROS1*抑制剂克唑替尼;该药的AEs发生率略高于拉罗替尼。与最新一代在研*ROS1/TRK/ALK*抑制剂瑞波替尼和第二代*TRK*抑制剂selitrectinib比较,恩曲替尼的疗效呈现劣势,但其高CNS活性仍是其优势。但由于恩曲替尼上市时间不长,尚无足够的临床应用数据,且其长期毒性也还需进一步评估,故相关研究还有待进一步完善。

关键词 恩曲替尼;非小细胞肺癌;复发性基因融合;酪氨酸激酶抑制剂

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)属于临床常见的呼吸系统恶性肿瘤,约占所有类型肺癌的80%^[1]。近年来,随着生存环境恶化及生活压力增加,NSCLC的发病率呈逐年升高趋势,给人们的健康造成了严重威胁^[1]。虽然手术治疗是早期NSCLC的有效治疗手段,但由于NSCLC病情隐匿且进展迅速,多数患者确诊时已至中晚期,失去了最佳的手术时机^[2]。近年来,NSCLC的药物治疗已经有了显著改变,在靶向研究方面,已经可以通过受体的单克隆抗体(mAb)或小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对相关突变进行抑制^[2]。恩曲替尼(entrectinib)又称RXDX-101、NMS-E628和NMS01191372,是一种具有中枢神经系统(CNS)活性的TKI,用于临床治疗*NTRK1/2/3*、*ROS1*和*ALK*基因融合阳性的肿瘤^[3]。2017年7月10日,恩曲替尼获得了美国FDA孤儿药资格认证^[3]。2019年2月,恩曲替尼凭借其良好的抗肿瘤效果和安全性,获得美国FDA优先审评资格;同年8月16日,该药被批准用于*NTRK*基因融合阳性实体瘤和*ROS1*基因融合阳性的NSCLC患者^[4]。本文根据近年来恩曲替尼的相关文献及临床试验,从基因融合角度出发,综述了恩曲替尼治疗NSCLC的疗效和安全性,并与新旧药物进行对比,评估恩曲替尼的优劣,旨在为该药用于NSCLC的治疗提供参考。

1 NSCLC与复发性基因融合

NSCLC可分为鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌等组织学亚型。有研究指出,约2/3的晚期NSCLC患者存在驱动基因改变,包括*KRAS*、*BRAF*、*EGFR*、*MET*、*ERBB2*

基因突变或*ALK*、*ROS1*、*RET*、*NTRK*基因融合^[5]。2013年,NSCLC以0.1%~3.0%的发病率引起了学者的广泛关注^[6]。尽管手术切除是治愈NSCLC的最佳手段,但是仍有25%~70%的患者会复发^[2],而且对于晚期NSCLC患者来说,手术的创伤性较大,恢复较困难,复发后对患者的身心伤害极大。因此,迫切需要探索新的治疗方法,以降低可切除NSCLC的复发风险,提高患者生存率。

复发性基因融合(recurrent gene fusion)是多种恶性肿瘤的致癌驱动性因素,其中*ALK*、*ROS1*和*NTRK1/2/3*基因融合是导致多种血液和实体恶性肿瘤发生的致病因子^[7]。其中,*ALK*基因融合在NSCLC中的发生率为3%~4%,且在间变性大细胞淋巴瘤、肾细胞瘤、乳腺癌、结肠直肠癌和食道癌等其他类型肿瘤中也有发生^[8]。*ROS1*基因融合在NSCLC中的发生率为1%~2%,其也出现在胶质母细胞瘤和胆管癌等肿瘤中^[9]。*NTRK1/2/3*分别编码原肌球蛋白相关激酶(*TRK*)A/B/C蛋白,后者在神经元发育、细胞生存和细胞增殖中发挥着重要作用^[10]。同时,在乳腺癌、肺癌、结肠癌等常见肿瘤中,*NTRK*基因融合发生的频率小于5%;而在唾液腺的乳腺类似分泌癌(MASC)和分泌性乳腺癌等罕见肿瘤中,约75%的患者被检出*NTRK*基因融合阳性^[11]。复发性基因融合阳性肿瘤患者不仅对化疗和免疫治疗的反应比较弱,而且其肿瘤细胞还具有强侵袭性,容易出现早期转移并进展为耐药。

近年来,已有许多针对*ALK*和*ROS1*基因融合阳性NSCLC的靶向药物取得良好的临床疗效,并被列为首选治疗药物,包括恩曲替尼、克唑替尼、阿来替尼、布加替尼、色瑞替尼、劳拉替尼^[12-17]。

* 硕士研究生。研究方向:药理学。E-mail:545901219@qq.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药理学。电话:025-51190631。E-mail:shangjing21cn@cpu.edu.cn

2 恩曲替尼的临床药效学和药动学特征

恩曲替尼(化学结构式见图1)是一种选择性的、可口服的、有CNS活性的靶向ALK、ROS1和NTRK基因融合的TKI^[18]。恩曲替尼可通过与腺苷三磷酸(ATP)竞争结合位点来发挥抑制剂酶催化活性,从而达到抑制肿瘤细胞的治疗目的,可用于治疗NTRK1/2/3、ROS1和ALK基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤,并且其抗肿瘤活性已经在小鼠、人类肿瘤细胞系和异种移植肿瘤模型中被证实^[19-21]。

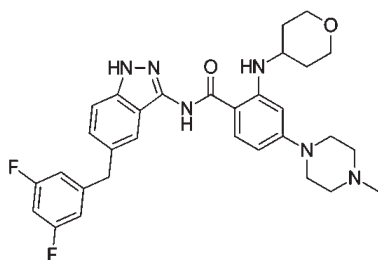


图1 恩曲替尼的化学结构式

2.1 临床前药效学

在体外实验中,低浓度恩曲替尼就对TRKA/B/C、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(ROS1)表现出强效抑制作用,对TRKA/B/C的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为0.002 00、0.000 57和0.001 10 μmol/L,对ALK的IC₅₀为0.019 μmol/L,对ROS1的IC₅₀为0.007 μmol/L^[21-23]。临床前研究显示,恩曲替尼对NTRK1/2/3、ROS1和ALK基因融合阳性的多种肿瘤细胞生长具有显著的抑制作用^[19-20,24]。

2.2 药动学

在STARTRK-1试验中,对于NTRK1/2/3、ROS1或ALK基因融合阳性的成人实体瘤患者,在连续每天给予不同剂量恩曲替尼(100、200和400 mg/m²)的条件下,受试者体内药物的系统暴露量呈正比例增加,并在给药1周内达到稳态^[25]。有研究报道,恩曲替尼空腹给药达峰时间为2~4 h,进食后滞后3 h^[20,26],血浆半衰期为20~22 h^[27],与血浆蛋白高度结合(血浆蛋白结合率约99.5%),并且很容易通过血脑屏障^[19-20]。在代谢方面,恩曲替尼主要经细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4酶代谢(约76%),少量由CYP2C9和CYP1C19酶代谢^[20];主要通过粪便排出(83%),而尿排出量极少(3%)^[4]。

3 恩曲替尼对不同类型NSCLC的治疗作用

3.1 NTRK基因融合阳性NSCLC

NTRK基因融合导致变异TRK融合蛋白产生,进而诱导TRK受体二聚化、磷酸化,并且激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酶Cγ(PLCγ)等通路,引发永久性的信号级联反应,从而驱动NTRK基因融合阳性肿瘤细胞的扩散和生长^[20]。

Paz-Ares等^[28]评价了恩曲替尼对NTRK基因融合阳性NSCLC实体瘤的综合疗效和安全性,其研究包括3项

I/II期恩曲替尼临床试验(ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2),其中54例从未接受过TRK靶向治疗的NTRK基因融合阳性NSCLC实体瘤患者的中位无进展生存期(PFS)为11.2个月,客观缓解率(ORR)为57%[4例完全缓解(7%)、27例部分缓解(50%)]；10例NTRK基因融合阳性NSCLC患者的ORR为70%[1例完全缓解(10%)、6例部分缓解(60%)]；在68例NTRK基因融合阳性NSCLC实体瘤且至少接受过1剂恩曲替尼治疗的患者中,大多数患者出现1~2级治疗相关不良事件(AEs),32.4%的患者出现3级AEs,2.9%的患者出现4级AEs,无患者出现5级AEs,其中4.4%的患者因AEs而停用恩曲替尼,39.7%的患者下调了剂量。

3.2 ROS1基因融合阳性NSCLC

两项I期临床试验(ALKA-372-001和STARTRK-1)共收录了14例ROS1基因融合阳性的肿瘤患者,其中13例NSCLC、1例黑色素瘤,患者入组前均未接受过靶向ROS1的TKI治疗。结果显示,上述患者的ORR为86%,12例客观缓解(包括11例NSCLC),其中2例完全缓解(均是NSCLC)。13例NSCLC患者中,有1例患者的PFS超过2年3个月,且仍在服药中;有1例患者接受过程序性细胞死亡蛋白1抑制剂的三线治疗,获得外周部分缓解和脑内完全缓解^[27]。

Drilon等^[29]研究发现,53例来自3项I/II期临床试验(ALKA-372-001、STARTRK-1、STARTRK-2)的ROS1基因融合阳性NSCLC患者经恩曲替尼治疗后,其ORR为77%[3例完全缓解(6%)、38例部分缓解(72%)]，中位随访时间为15.5个月,中位缓解持续时间为24.6个月;在41例病情缓解的患者中,55%的患者的缓解持续时间超过12个月。同时,该研究还指出,在134例安全性评估人群(年龄≥18岁的局部晚期或转移性ROS1基因融合阳性NSCLC成年患者)中,有79例(59%)出现1~2级AEs,46例(34%)出现3~4级AEs,15例(11%)发生5级AEs(同一患者可能出现多次AEs),没有与治疗相关的死亡发生^[29]。

3.3 ALK基因融合阳性NSCLC

目前关于ALK基因融合阳性肿瘤的数据仅限于I期临床试验,且针对NSCLC患者的结果尚未公布。Drilon等^[27]研究发现,7例ALK基因融合阳性的实体瘤(包括4例NSCLC)患者经恩曲替尼治疗后,其ORR为57%,中位反应持续时间为7.4个月,PFS为8.3个月。但恩曲替尼在ALK基因融合阳性NSCLC中的进一步疗效仍不确定。

3.4 脑转移NSCLC

脑转移是肺癌患者最易发生且最致命的并发症和死亡原因。有研究指出,多达36%的ROS1基因融合阳性NSCLC患者在诊断为晚期时被发现伴有脑转移,而未见脑转移的患者随着病情的进展也可能发生颅内转

移^[29]。恩曲替尼作为新一代广谱抗肿瘤药物,能够有效透过血脑屏障,在CNS中达到很高的浓度,在小鼠、大鼠和犬中的血脑浓度比为0.4~2.2^[21]。Paz-Ares等^[28]研究显示,在6例使用恩曲替尼的*NTRK*基因融合阳性伴CNS疾病的NSCLC患者中,4例(67%)出现颅内应答(2例完全应答、2例部分应答),1例病情稳定,1例无法评估。此外,Drilon等^[29]研究发现,在20例使用恩曲替尼的*ROS1*基因融合阳性NSCLC患者中,11例患者(55%)出现颅内缓解(4例完全缓解、7例部分缓解),中位颅内反应持续时间为12.9个月,PFS为7.7个月;在长期随访中,虽然多数患者发生了AEs,但基本都为轻度,以消化不良、头晕、便秘最为常见。

4 恩曲替尼治疗NSCLC的优劣——与其他TKI比较

4.1 第一代ALK/ROS1抑制剂——克唑替尼

克唑替尼是一种ATP竞争性的靶向ALK、*ROS1*和肝细胞生长因子受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂,目前用于治疗*ALK*基因融合阳性的局部晚期或转移性NSCLC和*ROS1*基因融合阳性的晚期转移性NSCLC^[30]。在克唑替尼I期PROFILE 1001临床试验(表1)中,*ROS1*基因融合阳性NSCLC患者的疾病控制率为90%,中位PFS为19.2个月,12个月的ORR为72%,总生存率为85%^[14,32]。

虽然克唑替尼和恩曲替尼都是美国FDA批准作为*ROS1*基因融合阳性NSCLC的一线药物,二者的疗效相差不多,但是由于恩曲替尼的血脑浓度比明显高于克唑替尼(血脑浓度比为0.002 6^[36]),故前者是脑转移患者的首选药物^[30];同时,有研究表明,对于*ALK*基因融合阳性肺癌患者,恩曲替尼作为一线治疗药物更有望改善患者的颅内预后^[37-38]。不仅如此,在已知的耐药性方面,恩曲替尼对最常见的耐药*ROS1*基因突变没有活性,包括*gatekeeper* L2026M突变和溶剂前沿G2032R、D2033N突变^[19,21];而克唑替尼对较多的耐药*ROS1*基因突变有活性,包括S1986Y/F、L2026M、G2032R、D2033N、L2155S突变^[30]。

4.2 第二代ALK/ROS1抑制剂——色瑞替尼

色瑞替尼是一种口服选择性ALK/*ROS1*抑制剂,对*ROS1*基因融合阳性的Ba/F3细胞株和HCC78细胞株的IC₅₀分别为180、50 nmol/L,具有良好的透脑性^[33]。在一项纳入32例*ROS1*基因融合阳性NSCLC患者的II期临床试验(表1)中,色瑞替尼的ORR为62%,中位PFS为9.3个月^[33],其疗效略弱于恩曲替尼。8例脑转移患者经色瑞替尼治疗后,有5例患者颅内疾病控制正常(63%)^[33],说明其CNS活性亦不如恩曲替尼。不仅如此,色瑞替尼致AEs也较为严重,包括腹泻(78%)、恶心(59%)和厌食(56%),而且3级以上严重AEs的发生率高达37%^[33]。在耐药性方面,已有研究证明,色瑞替尼对已发生耐药突变的恶性肿瘤没有疗效^[39]。

4.3 第三代ALK/ROS1抑制剂——劳拉替尼

劳拉替尼是第三代ALK/*ROS1*抑制剂,对未接受和接受过TKI患者的ORR分别为62%和35%^[34](表1),其疗效略逊于恩曲替尼;但临床试验证明,劳拉替尼对*ALK* G1202R突变有效(恩曲替尼无效),并被美国FDA批准用于接受过ALK抑制剂治疗有效的患者^[34]。

4.4 第一代TRK抑制剂——拉罗替尼

拉罗替尼是第一代TRK抑制剂,目前被美国FDA批准与恩曲替尼一起用于*NTRK*基因融合阳性肺癌患者的一线治疗。在一项包含55例*NTRK*基因融合阳性NSCLC患者的研究中,拉罗替尼的ORR为75%,其中22%完全缓解。不仅如此,拉罗替尼还表现出更高的肿瘤无关应答率(75%),但肺癌特异性应答率与恩曲替尼相近(表2)^[41,45]。对于基线有CNS转移的*ROS1*基因融合阳性NSCLC患者,拉罗替尼和恩曲替尼的颅内疗效也具有可比性,其中前者ORR为60%,后者ORR为55%^[41,45]。在安全性方面,由于拉罗替尼是高选择性的TRK抑制剂,而恩曲替尼是一种多靶点激酶抑制剂,因此不可避免地会抑制*NTRK*以外的通路,从而引起较多的AEs。与拉罗替尼相比,恩曲替尼因AEs引起的剂量减少率(27%)和停药率(4%)更高^[42]。

表1 恩曲替尼与其他治疗*ROS1*基因融合阳性NSCLC的*ROS1*抑制剂比较

项目	恩曲替尼(entrectinib)	克唑替尼(crizotinib)	色瑞替尼(ceritinib)	劳拉替尼(lorlatinib)	瑞波替尼(TPX-0005)
临床试验名称	ALKA-372-001 ^[31] STARTRK-1 ^[25,31] STARTRK-2 ^[31]	PROFILE 1001 ^[32]	NCT01964157 ^[33]	NCT01970865 ^[34]	TRIDENT-1 ^[35]
临床试验阶段	I / II期	I / II期	II期	I / II期	I期
患者数,例	53	53	32	69	33
用法用量	口服,600 mg,每天1次	口服,250 mg,每天2次	口服,750 mg,每天1次	口服,100 mg,每天1次	口服,40 mg,每天1次,逐步增加到200 mg,每天2次
是否有靶向 <i>ROS1</i> 的TKI治疗史,例(%)	无	无	2(6)	62(90)	18(55)
ORR(95%CI),%	77(64,88)	72(58,83)	未接受过TKI(<i>n</i> =30)全部(<i>n</i> =32) 67(48,81)	未接受过TKI(<i>n</i> =21)接受过TKI(<i>n</i> =40) 62(38,82) 35(21,52)	未接受过TKI(<i>n</i> =10)接受过TKI(<i>n</i> =18) 90(56,100) 28(10,54)
中位PFS(95%CI),月	19.0(12.2,36.6)	19.3(15.2,39.1)	19.3(1,37)	21.0(4.2,31.9)	8.5(4.7,15.2)
中位反应持续时间(95%CI),月	24.6(11.4,34.8)	24.7(15.2,45.3)	21.0(17,25)	25.3(7.5,31.9)	13.8(9.7,NR)
OS(95%CI),%	NE(15.1,NE)	51.4(29.3,NR)	24.0(5,43)		NR(5.5,14.9) 10.2

注:CI表示置信区间;NE表示无意义;NR表示未达到;OS表示整体存活率

表2 恩曲替尼与其他治疗*NTRK*基因融合阳性NSCLC的TRK抑制剂比较

项目	恩曲替尼(entrectinib)	拉罗替尼(larotrectinib)	selitrectinib(LOXO-195)	瑞波替尼(TPX-0005)
临床试验名称	ALKA-372-001 ^[40] STARTRK-1 ^[25] STARTRK-2 ^[40]	LOXO-TRK-14001 ^[41] SCOUT ^[41] NAVIGATE ^[41]	NCT03215511 ^[42-43]	NCT03093116 ^[44]
临床试验阶段	I / II	I / II	I	尚在开发阶段
患者数,例	54	55	31	1
用法用量	口服,600 mg,每天1次	口服,100 mg,每天2次	口服,32 mg,每天1次,逐步增加到150 mg,每天2次	口服,40 mg,每天1次,逐步增加到160 mg,每天2次
是否有靶向ROS1的TKI治疗史,例(%)	无	1(2)	无数据	1(100)
ORR(95%CI),%	57(43,71)	75(61,85)	34	1(100)
中位PFS(95%CI),月	11.0(8.0,14.9)	NR	无数据	6.0
中位反应持续时间(95%CI),月	10.0(7.1,NE)	NR	无数据	无数据
OS(95%CI),%	21.0(14.9,NE)	无数据	无数据	无数据

注:CI表示置信区间;NE表示无意义;NR表示未达到;OS表示整体存活率

4.5 其他在研TKI——瑞波替尼、selitrectinib

瑞波替尼(TPX-0005)是最新一代在研ROS1/TRK/ALK抑制剂,已有研究证实其对所有已知的ROS1基因融合阳性耐药突变均具有潜在疗效^[44],且其对ROS1基因融合阳性NSCLC的ORR较先前的数代TRK及ROS1抑制剂均明显升高(表1、表2),同时也具备优秀的透脑性和较低的AEs发生率^[44]。第二代TRK抑制剂selitrectinib(LOXO-195)已经进入临床试验阶段(表2),研究证实其对拉罗替尼耐药患者的ORR高达45%^[42],同时其在体外低浓度下对各类*NTRK*基因突变亦具有较强的抑制活性^[46]。与二者比较,恩曲替尼的疗效呈现劣势,但其高CNS活性仍是其优势。

5 结语

目前,就复发性基因融合NSCLC而言,虽然*NTRK/ALK/ROS1*基因融合在NSCLC中的发病率不算高,但由于NSCLC的患者基数大,故笔者推测恩曲替尼的潜在受益人群非常可观。近年来,随着第二代测序技术的使用,越来越多的复发性基因融合患者被发现^[47]。研究表明,ROS1基因融合阳性的NSCLC患者占有NSCLC患者的1%~2%,其全球范围内每年的新增病例有1.0万~1.5万^[48]。靶向抗肿瘤药物大量涌现,昭示着肿瘤个体化、精细化治疗的时代已经到来。

在已经研发上市的数代TKI中,第二代ALK/ROS1抑制剂色瑞替尼和第三代ALK/ROS1抑制剂劳拉替尼的临床疗效均略逊于恩曲替尼,第一代ALK/ROS1抑制剂克唑替尼也因恩曲替尼的高CNS活性而略逊一筹。根据现有临床数据来看,恩曲替尼仍有望成为ROS1基因融合阳性NSCLC的首选一线治疗药物。对于*NTRK*基因融合阳性NSCLC,恩曲替尼和拉罗替尼目前是其一线治疗选择。然而由于拉罗替尼是高选择性的TRK抑制剂,不同于恩曲替尼的多靶点特性,拉罗替尼的AEs发生率较恩曲替尼低,疗效也较为出色。尽管如此,恩曲替尼仍因其高CNS活性在治疗*NTRK*基因融合阳性NSCLC时表现出明显的疗效,但是在耐药性方面表现平平。单就耐药性而言,恩曲替尼的耐药突变与克唑替尼的耐药突变不同,前者在ROS1基因融合阳性患

者中的获得性耐药机制仍有待确定。最近一项研究发现,在耐恩曲替尼的ROS1基因融合阳性HCC78细胞系中存在不同于克唑替尼耐药突变的*KRAS* G12C突变和扩增^[49];不仅如此,恩曲替尼对已知的克唑替尼耐药突变(ROS1 G2032R)细胞株也无抑制作用^[50-52]。在研瑞波替尼和selitrectinib的开发旨在克服获得性耐药突变,其中瑞波替尼在临床上对*ETV6-NTRK3*和*TRKC* G623E突变阳性的MASC患者的疗效迅速且显著,肿瘤可在治疗数天内出现明显消退^[44];selitrectinib对伴*TRKA* G595R突变的*LMNA-NTRK1*阳性结肠癌患者以及*ETV6-NTRK3*和*TRKC* G623R阳性的小儿纤维肉瘤患者的疗效迅速^[46]。虽然二者已经取得了一定的临床数据,但仍需要更多的临床试验来评估其最佳治疗顺序,以指导临床用药选择。

恩曲替尼是一种新型、可口服、具有CNS活性的小分子TKI,具有多靶点抗肿瘤作用。目前研究结果显示,恩曲替尼的安全性和耐受性良好,对*NTRK1/2/3*、*ROS1*、*ALK*基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤具有良好的前期临床疗效,且不限患者年龄和肿瘤组织类型。恩曲替尼作为被美国FDA批准的第三种不限癌种的抗肿瘤药物,也是全球第二个上市的TRK抑制剂,具有多靶点特性。然而,由于恩曲替尼刚上市,尚无足够的临床应用数据,且其长期毒性还需进一步评估,故相关研究还有待进一步完善。与此同时,简单易行的基因融合检测技术也应当尽快推行从而促进药物应用,以保证患者用药安全有效。

参考文献

[1] 熊小玲,刘杰,朱丽萍,等. 2010—2014年江西省肿瘤登记地区肺癌发病率及时间趋势分析[J].中华疾病控制杂志,2017,21(10):1002-1004.

[2] GUO J, LIU Y, TIAN X, et al. Less is more in solid-dominant lung cancer: sublobar resection versus lobectomy for solid-dominant stage I A non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study[J]. Mol Clin Oncol, 2019, 11(5): 465-473.

[3] ROLFO C, RUIZ R, GIOVANNETTI E, et al. Entrectinib:

- a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(11):1493-1500.
- [4] AL-SALAMA Z T, KEAM S J. Entrectinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(13):1477-1483.
 - [5] TAKEUCHI K, SODA M, TOGASHI Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):378-381.
 - [6] VAISHNAVI A, CAPELLETTI M, LE A T, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11):1469-1472.
 - [7] BRODEUR G M, MINTURN J E, HO R, et al. TRK receptor expression and inhibition in neuroblastomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(10):3244-3250.
 - [8] AISNER D L, NGUYEN T T, PASKULIN D D, et al. ROS1 and ALK fusions in colorectal cancer, with evidence of intratumoral heterogeneity for molecular drivers[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(1):111-118.
 - [9] ZHANG Q, WU C, DING W, et al. Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(1):47-53.
 - [10] CHAO M V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(4):299-309.
 - [11] DRILON A, HONG D S, Cruickshank S, et al. A phase II basket study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in adult subjects with NTRK fusion-positive tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl):TPS2599[2021-03-12]. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdw368.52>.
 - [12] SGAMBATO A, CASALUCE F, MAIONE P, et al. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: a focus on ALK/ROS1 tyrosine kinase inhibitors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1):71-80.
 - [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] SHAW A T, OU S H, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21):1963-1971.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] SHAW A T, GANDHI L, GADGEEL S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):234-242.
 - [18] ATTWA M W, KADI A A, ALRABIAH H, et al. LC-MS/MS reveals the formation of iminium and quinone methide reactive intermediates in entrectinib metabolism: in vivo and in vitro metabolic investigation[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 160:19-30.
 - [19] ARDINI E, MENICHINCHERI M, BANFI P, et al. Entrectinib, a pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor with activity in multiple molecularly defined cancer indications[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(4):628-639.
 - [20] LIU D, OFFIN M, HARNICAR S, et al. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:1247-1252.
 - [21] MENICHINCHERI M, ARDINI E, MAGNAGHI P, et al. Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole 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.
 - [22] ARDINI E, MENICHINCHERI M, BANFI P, et al. Abstract A232: in vitro and in vivo activity of NMS-E628 against ALK mutations resistant to Xalkori[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(supplement 1):A232.
 - [23] ANDERSON D, CIOMEI M, BANFI P, et al. Inhibition of IRK-driven tumors by the pan-TRK inhibitor RXDX-101[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(6):101.
 - [24] PACENTA H L, MACY M E. Entrectinib and other ALK/ TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:3549-3561.
 - [25] 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):2596-2596.
 - [26] WANG Q, FANG P, ZHENG L, et al. Quantification and pharmacokinetic study of entrectinib in rat plasma using ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(4):e4467.
 - [27] DRILON A, SIENA S, OU S I, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1) [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):400-409.
 - [28] PAZ-ARES L, DOEBELE R C, FARAGO A F, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer(NSCLC): integrated analysis of patients(pts) enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement_2):ii44-ii45.
 - [29] 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.
 - [30] HEIGENER D F, RECK M. Crizotinib[J]. *Recent Results*

- Cancer Res, 2018, 211: 57-65.
- [31] DRILON A, BARLESI F, BRAUD F D, et al. Abstract CT192: entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2[C]//Atlanta, GA: AACR Annual Meeting, 2019.
 - [32] 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.
 - [33] LIM S M, KIM H R, LEE J S, et al. Open-Label, Multi-center, 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.
 - [34] SYED Y Y. Lorlatinib: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(1): 93-98.
 - [35] CHO B C, DRILON A E, DOEBELE R C, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 9011.
 - [36] COSTA D B, KOBAYASHI S, PANDYA S S, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 443-445.
 - [37] TEJAS P, SMITH D E, BUNN P A, et al. The incidence of brain metastases in stage IV ROS1-rearranged non-small cell lung cancer and rate of central nervous system progression on crizotinib[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(11): 1717-1726.
 - [38] SIENA S, DOEBELE R C, SHAW A T, et al. Efficacy of entrectinib in patients (PTS) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 3017.
 - [39] DAGOGO-JACK I, SHAW A T. Expanding the roster of ROS1 inhibitors[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(23): 2595-2597.
 - [40] DEMETRI G D, PAZ-ARES L, FARAGO A F, et al. LBA4Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001[J/OL]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl_9) [2021-03-12]. <http://doi.org/10.1093/anonc/mdy483.003>.
 - [41] DRILON A, LAETSCH T W, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 731-739.
 - [42] DRILON A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 8): viii23-viii30.
 - [43] HYMAN D, KUMMAR S, FARAGO A, et al. Abstract CT127: phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi) [C]//Atlanta, GA: AACR Annual Meeting, 2019.
 - [44] DRILON A, OU S I, CHO B C, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations[J]. Cancer Discov, 2018, 8(10): 1227-1236.
 - [45] DRILON A, KUMMAR S, MORENO V, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion lung cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Supplement_2): ii43-ii44.
 - [46] JIN W. Roles of TRKC signaling in the regulation of tumorigenicity and metastasis of cancer[J]. Cancers, 2020, 12(1): 147.
 - [47] MARCHIÒ C, SCALTRITI M, LADANYI M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research[J]. Ann Oncol, 2019, 30(9): 1417-1427.
 - [48] FACCHINETTI F, ROSSI G, BRIA E, et al. Oncogene addiction in non-small cell lung cancer: focus on ROS1 inhibition[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 55: 83-95.
 - [49] KU B M, BAE Y H, LEE K Y, et al. Entrectinib resistance mechanisms in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2020, 38(2): 360-368.
 - [50] GAINOR J F, TSENG D, YODA S, et al. Patterns of metastatic spread and mechanisms of resistance to crizotinib in ROS1-positive non-small-cell lung cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2017(1): 1-13.
 - [51] FACCHINETTI F, FRIBOULET L. Profile of entrectinib and its potential in the treatment of ROS1-positive NSCLC: evidence to date[J]. Lung Cancer (Auckl), 2019, 10: 87-94.
 - [52] KATAYAMA R, GONG B, TOGASHI N, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3604.

(收稿日期 2021-03-12 修回日期 2021-08-18)

(编辑: 邹丽娟)