

恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性 非小细胞肺癌专家共识

张力 杨云鹏

中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性
非小细胞肺癌专家共识制定顾问专家组

中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科, 广州 510060

通信作者: 张力, 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科, 广州 510060, Email: zhangli@sysucc.org.cn

【摘要】 非小细胞肺癌患者间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变率为3%~7%。与表皮生长因子受体阳性非小细胞肺癌患者比较,ALK突变非小细胞肺癌患者更易获得长期生存,因此,ALK突变被称为钻石突变。目前,在全球范围内,ALK-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物已经有三代药物。中国已获批的ALK-TKI第一代药物为克唑替尼,第二代药物为阿来替尼、塞瑞替尼和恩沙替尼。恩沙替尼为中国自主原研的ALK-TKI,其疗效与阿来替尼相似,耐受性表现为一过性皮疹,从患者长期生存的角度而言,顺应性更好。恩沙替尼引起的皮疹表现与其他ALK-TKI药物不同,为了便于临床应用和为患者提供更多的治疗选择,在中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会的指导下,专家收集汇总了恩沙替尼常见的不良反应,并结合临床实践制定了明确的不良分级及具体处理方案,以为临床医师提供相应的参考依据。

【关键词】 肺肿瘤; 间变性淋巴瘤激酶阳性; 间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂; 不良反应; 专家共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033

Expert consensus on ensartinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer

Zhang Li, Yang Yunpeng, Committee of Cancer Rehabilitation and Palliative Care of China Anti-Cancer Association, Expert Panel for Expert Consensus Development of Ensartinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

Department of Medical Oncology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060

Corresponding author: Zhang Li, Department of Medical Oncology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, 510060, Email: zhangli@sysucc.org.cn

【Abstract】 The mutation rate of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in patients with non-small cell lung cancer is 3% to 7%. Due to its low mutation rate and better long-term survival compared with epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer patients, therefore, it's called "diamond mutation". At present, there are three generations of ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) drugs in the world. The first-generation ALK-TKI drug approved in China is crizotinib, and the second-generation drugs are alectinib, ceritinib and ensartinib. Among them, ensartinib is an ALK-TKI domestically developed, and its efficacy is similar to that of alectinib. The main adverse event is transient rash, and compliance to ensartinib is better from the perspective of long-term survival of patients. The manifestation of rash caused by ensartinib is different from that of other ALK-TKI drugs. In order to facilitate clinical application and provide patients with more treatment options, under the guidance of the Committee of Cancer Rehabilitation and Palliative Care of China Anti-Cancer Association, this article collects and summarizes the common adverse reactions of ensartinib. Based on the clinical practice, a clear adverse classification and specific treatment plan are formulated, in order to provide a corresponding reference for clinicians to make more comprehensive clinical decisions.

【Key words】 Lung neoplasms; Anaplastic lymphoma kinase positive; Anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor; Adverse events; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033

世界卫生组织数据显示,肺癌为恶性肿瘤死亡的主要原因^[1]。2020 年,全球肺癌死亡病例数为 180 万例,占有恶性肿瘤相关死亡的 18%^[1]。全球新发肺癌病例数占全部新发恶性肿瘤的 11.4%,2020 年中国新发肺癌病例数为 82 万例,占中国新发恶性肿瘤的 17.9%,肺癌死亡病例数为 71 万例,占有恶性肿瘤死亡总数的 23.8%^[1]。根据组织学分类,肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 主要包括腺癌、鳞癌与大细胞癌,NSCLC 占肺癌的 80%~85%^[2]。

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种跨膜受体酪氨酸激酶,1994 年学者首次在间变性大细胞淋巴瘤中发现 NPM1-ALK 的融合^[3],其是肿瘤的致癌驱动基因。有研究显示,ALK 融合在不同分期 NSCLC 患者中的发生率存在差异^[4,6],在早期患者中 ALK 融合发生率为 2.4%~8.6%,在晚期患者中为 8.7%~9.0%^[7-8]。ALK 基因融合在不吸烟或有轻度吸烟史的年轻人群^[9]以及黏液腺癌患者中发生率较高^[9]。ALK 融合患者常合并中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移,基线存在 CNS 转移是 ALK 阳性患者的不良预后因素^[10]。克唑替尼是首个获批的 ALK 抑制剂,与化疗比较,显著改善了 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的治疗效果^[11]。近年来,新一代 ALK 抑制剂如塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼、恩沙替尼以及劳拉替尼陆续获批上市。与克唑替尼比较,新一代 ALK 抑制剂的全身及 CNS 疗效均显著改善,成为 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的重要治疗手段。

盐酸恩沙替尼(商品名:贝美纳)是首个也是目前唯一获批上市的国产新一代 ALK 抑制剂,能作为小分子腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)类似物进入细胞内,竞争性抑制 ALK 与 ATP 的结合^[12],阻断酪氨酸激酶的磷酸化过程,从而抑制癌细胞生长、增殖、生存等信号通路的传导,最终诱导癌细胞凋亡。由于盐酸恩沙替尼在接受克唑替尼治疗后进展或对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗中显示出良好的疗效及安全性,2020 年 11 月 17 日中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准盐酸恩沙替尼上市。为了更好地指导临床合理有效地使用盐酸恩沙替尼,为肺癌患者服务,中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会组织专家共同编写了本共识,以供同道借鉴参考。

本共识将随盐酸恩沙替尼新研究成果的发布适时更新。

一、恩沙替尼的结构

恩沙替尼是在克唑替尼的基础上改造的^[13-14],与克唑替尼比较,恩沙替尼保留了苄氧基,并创新性地以氨基吡嗪为药效基团,取代了克唑替尼的氨基吡啶(图 1)。氨基吡嗪能够与 ALK 形成 2 个氢键,并且在氨基吡嗪和苯基之间加入的酰胺键可与 ALK 形成 1 个新的氢键,共形成 3 个氢键,多于克唑替尼形成的 2 个氢键,这使恩沙替尼对 ALK 的结合力强于克唑替尼,从而且具有更好的选择性。与克唑替尼比较,恩沙替尼增加了 1 个苯环和 2 个甲基,进一步增加了其脂溶性和亲和力,为恩沙替尼具有更好的血脑屏障穿透能力提供了结构基础。

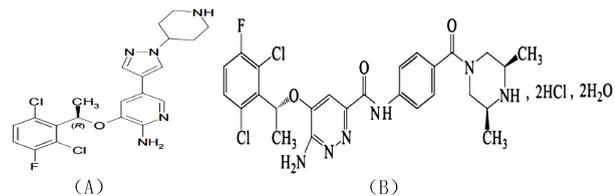


图 1 克唑替尼和恩沙替尼的分子结构式 A: 克唑替尼分子结构式; B: 恩沙替尼分子结构式

二、恩沙替尼的临床前数据

1. 恩沙替尼在分子水平对 ALK 酪氨酸激酶的抑制活性:一项 ALK 抑制剂的研究综述显示,克唑替尼对 ALK 活性的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)值为 4.5 nmol/L,而恩沙替尼对 ALK 活性的 IC₅₀值<0.4 nmol/L,显示出更强的抑制作用^[15]。美国 I~II 期研究(eXalt2)显示,恩沙替尼对伴有特定突变位点的 ALK 酪氨酸激酶也有很强的抑制作用,ALK 突变位点包括 F1174、C1156Y 等,其 IC₅₀值均<0.4 nmol/L^[16](表 1)。除 ALK 之外,恩沙替尼还对 ROS1、TRK、MET 等靶点具有较强的抑制能力^[15-16](表 1),如恩沙替尼、克唑替尼对 MET 酪氨酸激酶的 IC₅₀值分别为 0.74 nmol/L 和 0.51 nmol/L。

2. 恩沙替尼在肺癌细胞株中对 ALK 的抑制能力:在 H3122 肺癌细胞株中,恩沙替尼和克唑替尼的 IC₅₀值分别为 0.015 和 0.180 μmol/L,恩沙替尼的抑制作用是克唑替尼的 10 倍以上^[16]。

在细胞株水平,不同 ALK 抑制剂对于 ALK 融合原型激酶和伴有不同位点突变 ALK 激酶的抑制作用各不相同(图 2)。有研究显示,在 Ba/F3 肺癌

表 1 恩沙替尼对不同 ALK 位点突变的半数抑制浓度

基因及位点突变	半数抑制浓度 (nmol/L)
ALK	0.16
ALK (C1156Y)	0.28
ALK (F1174L)	0.16
ALK (F1174S)	0.17
ALK (L1196M)	0.32
ALK (G1202R)	3.83
ALK (G1269A)	1.14
ROS/ROSI	1.41
ROSI-GOPC	0.98
TRKA-TFG	0.46
TRKB	3.39
TRKC	0.46

注: ALK: 间变性淋巴瘤激酶

细胞株中,恩沙替尼对特定 ALK 二次突变仍具有抑制作用,特别是针对 I1171、F1174、V1180L 和 C1156Y 耐药突变,这些基因突变为塞瑞替尼或阿来替尼治疗后的耐药机制之一^[16]。因此,对于既往接受塞瑞替尼或阿来替尼治疗的患者,如果耐药时的基因检测出现以上位点突变,恩沙替尼可作为一种克服耐药的治疗选择。G1269A、E1210K 和 G1202R 是恩沙替尼潜在的主要耐药位点^[17],其中最主要的耐药位点 G1269A 是其他第二代 ALK-酪氨酸激酶抑制剂 (ALK-tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI) 的敏感位点^[18]。因此,一线接受恩沙替尼治疗的患者耐药后如出现 G1269A 突变,序贯其他第二代 ALK-TKI (如塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼) 治疗可为患者带来更长的生存获益。由于不同 ALK-TKI 对于

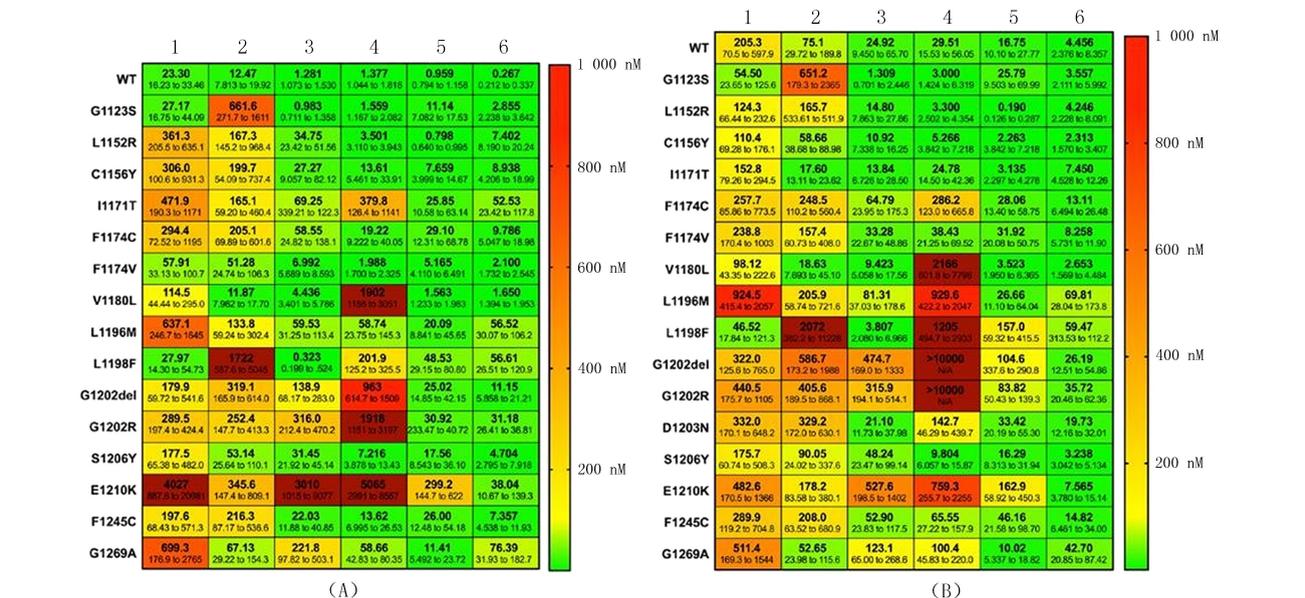
携带不同突变位点 ALK 激酶的抑制作用存在差异 (图 2),在 ALK 患者的全程管理中,一种 ALK-TKI 耐药后再次行基因检测,其检测结果可以更好地指导患者的精准治疗,规划患者的全程管理,使患者获得更好的生存获益。

3. 恩沙替尼的药效动力学:SH-SY5Y 小鼠颅内肿瘤实验结果表明,恩沙替尼的颅内药物浓度为 65 nmol/L,是抑制 EML4-ALK 融合突变肿瘤生长所需浓度的 5 倍以上^[15,19]。克唑替尼的颅内药物浓度 (28.6 ng/L) 仅为恩沙替尼的 44%,提示恩沙替尼比克唑替尼可以更好地渗透入脑抑制肿瘤^[19]。

三、恩沙替尼用药方式和不同用药剂量的初步疗效和安全性

1. 美国 I ~ II 期临床数据:在剂量递增阶段,恩沙替尼药物剂量范围为 25 ~ 250 mg。II 期研究推荐剂量为 225 mg,28 d 为 1 个周期,连续用药 28 d。在 225 mg 剂量组,半衰期 ($t_{1/2}$) 为 33.2 ~ 37.7 h,达峰时间 (T_{max}) 为 3.1 ~ 3.6 h,提示可以 1 次/d 给药^[16]。美国 I ~ II 期研究显示,空腹患者 ($n = 10$) 的达峰浓度 (C_{max}) 为 318 ng/ml, T_{max} 为 3.1 h,曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 5 530 ng/(h · ml), $t_{1/2}$ 为 33.2 h;随餐患者 ($n = 8$) 的 C_{max} 为 311 ng/ml, T_{max} 为 3.6 h, AUC 为 5 330 ng/(h · ml), $t_{1/2}$ 为 37.7 h^[16]。

Horn 等^[16]的研究在剂量扩展阶段纳入 22 例 (23%) 既往接受过克唑替尼治疗的患者,疗效评估



注: 1: 克唑替尼; 2: 塞瑞替尼; 3: 恩沙替尼; 4: 阿来替尼; 5: 布加替尼; 6: 劳拉替尼

图 2 不同 ALK-TKI (间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂) 对 ALK 结构域不同突变位点的疗效 绿色代表药物对 ALK 突变位点敏感,红色代表药物对 ALK 突变位点不敏感,黄色介于两者之间 A: ALK 融合 V1 型; B: ALK 融合 V3 型

显示,恩沙替尼在克唑替尼经治患者中的中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为 9.0 个月,ALK-TKI 初治的患者中位 PFS 为 26.2 个月^[16]。

安全性分析显示,86%(83/97)的患者出现了治疗相关不良反应(treatment related adverse events, TRAE)。最常见的不良反应为皮疹(56%)、恶心(36%)、瘙痒(28%)、呕吐(26%)和疲劳(22%),其中大多数不良反应为 1~2 级^[16]。97 例患者中有 22 例出现治疗相关的 3~4 级不良反应,14 例患者(14%,14/97)需降低药物剂量,15 例患者(15%,15/97)由于恩沙替尼相关的不良反应中断治疗^[16]。

食物对恩沙替尼的吸收无显著影响。根据药代动力学数据,空腹或与食物同服对恩沙替尼药物吸收无影响^[16]。ASCEND-8 研究也显示,塞瑞替尼 450 mg 随餐和 600 mg 随餐与 750 mg 空腹比较疗效一致,而且胃肠道不良反应显著降低,降低药物剂量的比例也更低^[20]。因此,在临床实践中建议包括恩沙替尼在内的靶向药物随餐服用,既不影响疗效,又可在一定程度上降低胃肠道不良反应。

2. 中国 I 期临床数据:中国受试者连续给药恩沙替尼 28 d 后,约第 8~15 天到达稳态趋势^[21]。150、200、225 mg 剂量组 T_{max} 中位值为 2.67~3.10 h,各剂量组消除相 $t_{1/2}$ 平均值为 28.0~36.4 h,提示可以 1 次/d 给药(QD);250 mg QD 剂量组 2 例发生了剂量限制不良反应,均为 3 级皮疹,故最大耐受剂量确定为 225 mg^[21]。

中国患者服用恩沙替尼(200 mg)的 C_{max} 和 AUC_{0-1} 高于欧美人群(225 mg),美国 I~II 期研究中,空腹患者($n=10$)的 C_{max} 为 318 ng/ml, AUC 为 5 530 ng/(h·ml),随餐患者($n=8$)的 C_{max} 为 311 ng/ml, AUC 为 5 330 ng/(h·ml)^[16],提示中国人群服用 200 mg 恩沙替尼患者与欧美服用 225 mg 患者的疗效可能相当^[16,21](表 2)。

安全性方面,恩沙替尼患者 ≥ 3 级 TRAE 发生率为 40.6%,最常见 TRAE 为皮疹(21.9%),其次为谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高(15.6%)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高(9.4%);200 mg 组在严

重不良反应(serious adverse events, SAE)、3~4 级不良反应及剂量中断的发生率低于 225 mg 组^[21](表 3)。

表 3 恩沙替尼不同给药剂量引起的不良反应和剂量调整发生率(%)

组别	例数	3~4 级不良反应	严重不良反应	剂量调整	剂量中断
200 mg 恩沙替尼组	8	25.0	0.0	25.0	25.0
225 mg 恩沙替尼组	19	47.4	26.3	26.3	42.1
250 mg 恩沙替尼组	2	100.0	50.0	100.0	100.0
全组	32	40.6	18.75	28.1	37.5

225、200、150 mg 恩沙替尼组患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 78.5%、75.5%和 66.7%,提示可能在中国患者中使用恩沙替尼 200 mg 的疗效与美国人群使用 225 mg 的疗效相当^[22],此结论还需在更广泛的人群中进行更多数据的验证。全组患者使用恩沙替尼的 ORR 为 79%,一线治疗时,恩沙替尼的 ORR(100%)优于二线治疗(60%),同时对于既往接受过塞瑞替尼或者阿来替尼的患者,使用恩沙替尼的 ORR 为 50%^[22]。

四、恩沙替尼中国 II 期和全球 III 期临床数据

(一)恩沙替尼治疗 ALK 阳性克唑替尼经治的 NSCLC 患者

研究者在中国开展了一项恩沙替尼单臂、多中心 II 期临床研究,该研究纳入 160 例 ALK 阳性克唑替尼经治(无论既往是否接受过化疗)的 NSCLC 患者,按照 225 mg 1 次/d 的剂量服用恩沙替尼,观察患者的疗效与安全性,主要研究终点是独立委员会(independent review committee, IRC)根据实体瘤疗效评价标准 1.1 评估的 ORR^[23]。

1. 总体疗效:口服恩沙替尼 225 mg,1 次/d,能够带给患者优异获益。该研究全分析集(full analysis set, FAS)包括 156 例患者,IRC 评估数据显示,FAS 患者的 ORR 为 52%(95% CI:43%~60%),疾病控制率(disease control rate, DCR)为 93%(95% CI:88%~97%)^[23],中位 PFS 为 11.2 个月(95% CI:7.6~11.9 个月),中位缓解持续时间为 10.4 个月(95% CI:7.6~12.5 个月)^[13]。

表 2 恩沙替尼不同给药剂量的中国药代动力学数据($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	达峰浓度(ng/ml)	达峰时间(h)	AUC_{0-1} [ng/(h·ml)]	半衰期(h)
150 mg 恩沙替尼组	3	272.0±76.4	3.00±1.00	3 820±546	29.90±6.95
200 mg 恩沙替尼组	3	543.0±157.0	2.67±1.15	8 620±3 330	28.00±5.87
225 mg 恩沙替尼组	9	505.0±208.5	3.10±0.78	8 132±3 640	36.40±14.02

注: AUC: 曲线下面积

2. 安全性:在入组的 160 例患者中,有 145 例(91%)患者发生过至少 1 次 TRAE^[23]。恩沙替尼最常见的 TRAE 是皮疹(89 例,56%)、ALT 升高(74 例,46%)、AST 升高(65 例,41%)、肌酐升高(30 例,19%)、便秘(29 例,18%)、瘙痒(28 例,18%)和面部水肿(25 例,16%);36 例(23%)患者发生 3 级 TRAE,未发生 4 级 TRAE^[23]。41 例(26%)患者发生严重不良反应,包括 12 例(8%)治疗相关严重不良反应;19 例(12%)患者降低恩沙替尼的剂量服用,24 例(15%)患者中断了恩沙替尼的治疗,8 例(5%)患者因不可耐受的不良反应而停止使用恩沙替尼,4 例(3%)患者因恩沙替尼相关的不良反应(肝功能异常 2 例、脓疱疹 1 例和胸腔积液 1 例)而停用恩沙替尼^[23]。研究中有 4 例(3%)患者发生 5 级不良反应,但均与研究治疗无关,无间质性肺病或 QTc 间期延长的报道^[23]。

3. 克唑替尼经治且脑转移患者从恩沙替尼的治疗中获益显著:FAS 中有 97 例(62%)患者基线伴有脑转移,其中 40 例患者脑部病灶可测量^[23]。恩沙替尼能够显著控制颅内病灶,IRC 评估的颅内 ORR 为 70% (95% CI:53%~83%),颅内 DCR 为 98% (95% CI:87%~100%),中位缓解持续时间为 8.6 (95% CI:6.4~未达到),脑转移患者发生首次应答的中位时间为 1.3 个月(95% CI:1.2~1.4)^[23]。

恩沙替尼治疗 ALK 阳性克唑替尼经治的 NSCLC 患者,在总体疗效和伴有脑转移患者的疗效方面与其他第二代 ALK-TKI 相似,甚至数值上更优^[13,23-28](表 4)。恩沙替尼治疗引起的不良反应与早期的临床研究结果一致,主要不良反应为皮疹,但以 1~2 级为主,总体≥3 级不良反应、因不良反应导致的剂量中断和停药比例和其他第二代 ALK-TKI 比较发生率更低,整体耐受性较好^[13,23-28](表 5)。因此,推荐恩沙替尼作为 ALK 阳性克唑替尼经治 NSCLC 患者的治疗新选择。

(二)恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者 一项国际多中心、随机、开放标签以克唑替尼为对照的临床研究(eXalt3)显示,与克唑替尼比较,恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性未经 TKI 治疗 NSCLC 患者的中位 PFS 明显延长^[29]。截至 2020 年 12 月 8 日,设盲的独立疗效评审委员会(blinded independent review committee, BIRC)评估意向治疗分析(intention to treat analysis, ITT)人群恩沙替尼组患者的中位 PFS 为 31.3 个月,克唑替尼组为 12.7 个月($HR=0.50, P<0.000 1$),BIRC 评估修正后意向治

表 4 第二代间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂在克唑替尼经治非小细胞肺癌患者中的疗效

药物	剂量 (mg)	意向治疗人群			基线脑转移可测量患者	
		客观缓解率 (%)	疾病控制率 (%)	中位 PFS (月)	客观缓解率 (%)	疾病控制率 (%)
恩沙替尼	225	52.0	93.0	11.2	70.0	98.0
阿来替尼	600	50.6	86.1	10.9	66.7	79.2
塞瑞替尼	750	39.1	76.5	5.4	35.0	-
布加替尼 ^a	180	54.0	86.0	16.7	67.0	83.0

注: PFS:无进展生存时间; -为无数据; ^a患者前段治疗用药剂量为 90 mg,之后按照试验要求完成导入周期后再提升至 180 mg

表 5 第二代间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂在克唑替尼经治非小细胞肺癌患者中的不良反应发生情况(%)

药物	剂量 (mg)	总体不良反应	不良反应			
			≥3 级不良反应	不良反应导致的药物剂量降低	不良反应导致的药物剂量中断	不良反应导致的停药
恩沙替尼	225	91.0	23.0	12.0	15.0	5.0
阿来替尼	600	77.1	27.1	4.3	18.6	5.7
塞瑞替尼 ^a	750	96.0	90.5	-	-	5.0
布加替尼	180 ^b	-	-	29.0	62.0	11.0

注: -为无数据; ^a塞瑞替尼组不良反应导致的药物剂量降低和药物剂量中断发生率总计为 80.0%; ^b患者前段治疗用药剂量为 90 mg,之后按照试验要求完成导入周期后再提升至 180 mg

疗分析(modified-intention to treat analysis, mITT)人群恩沙替尼组与克唑替尼组的中位 PFS 分别为未达到和 12.7 个月($HR=0.45, P<0.000 1$),第 36 个月时恩沙替尼组的 PFS 率仍高达 50.5%,克唑替尼组为 16.6%;研究者评估 mITT 人群恩沙替尼组与克唑替尼组的中位 PFS 分别为 33.2 和 12.9 个月($HR=0.45, P<0.000 1$)^[30]。

1. 脑转移病灶控制:约有 20%~30%的 ALK 阳性 NSCLC 患者在确诊时就已出现脑转移^[31-32]。既往研究显示,第一代 ALK-TKI 克唑替尼入脑能力较差,对脑部病灶的控制能力有限,第二代 TKI 恩沙替尼与克唑替尼比较,具有更优的穿透血脑屏障能力,在 eXalt3 研究中显示了优异的控制脑部病灶疗效^[33-34]。截至 2020 年 7 月 1 日,与克唑替尼比较,恩沙替尼能够提高 3 倍颅内 ORR(分别为 64%和 21%),同时能够延长脑转移患者的中位 PFS(分别为 11.8 和 7.5 个月, $HR=0.55, P=0.048$)^[29]。

2. 延迟脑转移:脑转移影响患者日常生活且患者预后较差^[31]。eXalt3 研究显示,截至 2020 年 7 月 1 日,对于基线无脑转移的患者,与克唑替尼比较,恩沙替尼能够显著延缓脑转移^[29]。治疗第 12 个月

时,恩沙替尼组与克唑替尼组患者脑转移的发生率分别为 4.2% 和 23.9% ($HR=0.31, P=0.001 1$), 两组患者的中位 PFS 分别为未达到和 16.6 个月 ($HR=0.46, P=0.003$), 治疗第 36 个月时两组患者的 PFS 率分别为 61% 和 25%^[30]。

3. 安全性: 研究结果显示, 最常 ($\geq 10\%$) 发生的 TRAE 是皮疹 (67.8%, 97/143)、ALT 升高 (48.3%, 69/143)、AST 升高 (37.8%, 54/143)、瘙痒 (26.6%, 38/143)、恶心 (22.4%, 32/143)、便秘 (20.3%, 29/143)、水肿 (21.0%, 30/143)、贫血 (14.0%, 20/143)、呕吐 (11.9%, 17/143)、血碱性磷酸酶升高 (13.3%, 19/143)、血肌酐升高 (14.0%, 20/143)、 γ -谷氨酰转移酶升高 (13.3%, 19/143)、食欲下降 (11.2%, 16/143), 其中大部分为 ≤ 2 级不良反应^[29]。以上结果表明, 恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者在总体疗效和伴有脑转移患者的疗效方面与其他第二代 ALK-TKI 相当, 耐受性有所差异 (表 6、7)。ALK-TKI 的不良反应谱特征各不相同, 恩沙替尼最常见的不良反应为皮肤相关不良反应, 与既往研究结果^[23]一致。另外, 恩沙替尼基于 eXalt 3 的研究结果于 2022 年 3 月 16 日被 NMPA 批准单药用于 ALK 阳性局部晚期转移性 NSCLC 患者的治疗。

(三) 恩沙替尼的动态基因检测和耐药机制分析

在恩沙替尼的中国注册临床研究^[17]中, 研究者收集了患者基线、第 3 周期用药第 1 天、疾病进展 (progressive disease, PD) 时的血液样本进行循环肿瘤 DNA (circulating tumour DNA, ctDNA) 检测, 168 例患者共收集到 440 个样本, 结果表明, 基线 TP53 共突变的患者 (20.2%) 与较低的 PFS 相关, TP53 共突变患者与无 TP53 突变患者的中位 PFS 分别为 4.2 和 11.7 个月 ($P<0.000 1$); 对于基线携带不同耐药突变位点的患者, 恩沙替尼同样有不同的 ORR, 其中 F1174 突变患者 ORR 为 71%, C1156Y 突变患者 ORR 为 71%, T1151 突变患者 ORR 为 67%, I1171 突变患者 ORR 为 50%, ALK 扩增患者 ORR 为 56%; F1174、C1156Y 和 I1171 突变的疗效与临床前细胞株水平恩沙替尼对基因位点抑制作用的敏感性一致^[18]。

与基线比较, 患者 PD 时常出现的 ALK 继发突变包括 G1269A (20.0%)、G1202R (16.5%)、E1210K (10.4%)^[17]。恩沙替尼治疗后最常出现的耐药突变为 G1269A 突变, 这与临床前细胞活性实验^[18]

表 6 第二代间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂在酪氨酸激酶抑制剂初治非小细胞肺癌患者中的疗效

接受治疗人群及用药	客观缓解率 (%)	无进展生存时间 (月)
意向治疗人群		
eXalt 3 研究 ^[29-30]		
恩沙替尼	74.0	31.3
克唑替尼	67.0	12.7
HR	-	0.50
ALEX 研究 ^[35-36]		
阿来替尼	82.9	25.7
克唑替尼	75.5	10.4
HR	-	0.50
ASCEND-8 研究 ^[20]		
塞瑞替尼	78.1	未达到
ALTA-1L 研究 ^[37-38]		
布加替尼	71.0	24.0
克唑替尼	60.0	11.0
HR	-	0.49
基线脑转移患者		
eXalt 3 研究 ^[29-30]		
恩沙替尼	64.0	11.8
克唑替尼	21.0	7.5
HR	-	0.55
ALEX 研究 ^[35-36]		
阿来替尼	81.0	25.4
克唑替尼	50.0	7.4
HR	-	0.37
ASCEND-8 研究 ^[20]		
塞瑞替尼	75.0	未达到
ALTA-1L 研究 ^[37-38]		
布加替尼	78.0	24.0
克唑替尼	29.0	5.6
HR	-	0.31

注: - 为无数据

表 7 第二代间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂在酪氨酸激酶抑制剂初治非小细胞肺癌患者中的不良反应发生情况 (%)

研究及药物	总体不良反应	3~5 级不良反应	不良反应导致的剂量调整	不良反应导致的剂量中断	不良反应导致的停药
eXalt 3 研究 ^[29-30]					
恩沙替尼	98.7	50.4	23.8	-	9.1
克唑替尼	99.2	42.4	19.9	-	6.8
ALEX 研究 ^[35-36]					
阿来替尼	96.7	52.0	20.4	26.3	14.5
克唑替尼	97.4	56.3	19.9	26.5	14.6
ASCEND-8 研究 ^[20]					
塞瑞替尼	100.0	-	24.0	50.9	-
ALTA-1L 研究 ^[37-38]					
布加替尼	99.0	73.0	38.0	-	13.0
克唑替尼	100.0	61.0	25.0	-	9.0

注: - 为无数据

结论一致。细胞活性实验表明,其他第二代 ALK-TKIs 可以挽救 G1269A 耐药突变^[18]。这也为恩沙替尼一线治疗后出现因 G1269A 突变产生的耐药而选择其他 ALK-TKI 提供临床前和临床方面的理论依据支持。

五、恩沙替尼治疗相关不良反应

恩沙替尼的安全性数据来自 5 项恩沙替尼临床研究的安全性汇总,共 506 例晚期 NSCLC 患者接受恩沙替尼治疗,其中 460 例患者的药物剂量为 225 mg(1 次/d),治疗过程中需要特别关注的不良反应主要为皮肤相关不良反应、转氨酶升高、胃肠道不良反应等。

1. 皮肤相关不良反应管理:关于恩沙替尼引起皮疹等皮肤不良反应的相关机制尚未明确。有研究显示,ALK 在正常皮肤表皮中表达,且 ALK-TKI 在体外可抑制正常人表皮角质形成细胞的生长^[39-40]。啮齿类动物研究表明,单次给药 12 h 后,皮肤中恩沙替尼的浓度比血浆中的浓度高 9.0 倍,而阿来替尼在皮肤中的含量比血浆高 5.7 倍^[41]。恩沙替尼更容易出现皮疹,可能与此相关。

225 mg 剂量组患者中有 74.35% 的患者发生了包括皮疹、瘙痒等至少 1 项在内的皮肤不良反应,但 3 级不良反应仅占 13.04%,未出现 4 级不良反应^[13],大多数皮肤相关不良反应为 1~2 级,患者耐受性较好,病程通常为自限性,给予相应对症治疗后皮肤相关不良反应会逐渐消退^[13]。皮肤不良反应

的中位发生时间为 9 d,中位持续时间为 21.5 d^[13]。皮疹类型主要为斑丘疹、斑状皮疹、丘疹样皮疹,好发部位为颜面部、躯干和四肢,可伴有皮肤剥脱、瘙痒、水肿、发热等情况出现^[13]。恩沙替尼皮肤不良反应分级管理原则见表 8。临床处理不良反应按照分级原则进行,美国国立卫生研究院癌症研究所制定的常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE) 5.0^[42]对不良反应的术语和严重程度进行了分级,然而使用 CTCAE 分级不良反应存在一定的局限性,有时会低估或高估不良反应出现的概率和严重程度^[43]。参照《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2021)》^[44]将不良反应分为:1 级(轻度不良反应)、2 级(中度不良反应)、3 级(重度不良反应)、4 级(危及生命的不良反应)和 5 级(与不良反应相关的死亡),基本对应于 CTCAE 5.0 的不良反应该级。

2. 肝不良反应管理:接受恩沙替尼治疗患者可发生药物诱导的肝不良反应。有研究显示,接受恩沙替尼治疗的 506 例患者中,分别有 35.65% 和 30.22% 的患者发生 ALT 和 AST 升高,其中 3~4 级发生率分别为 2.6% 和 1.5%^[13];7.6% 的患者发生 γ -谷氨酰转氨酶升高,高胆红素血症的发生率为 6.5%,其中 3~4 级发生率为 1.5%;肝相关不良反应中位发生时间为 37 d^[13]。肝不良反应的诊疗分级可参考 CTCAE 5.0 标准。

患者开始治疗前应进行肝功能检测(包括

表 8 恩沙替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者引起的皮肤不良反应分级管理原则

不良反应级别	描述	推荐处理方式	药物剂量管理建议
1 级	皮疹覆盖 <10% 体表面积,可伴有如下症状:(1) 瘙痒:轻度或局部;(2) 轻度水肿;局限于特定区域;(3) 发热:38.0~39.0 °C,整体可耐受,不影响正常生活	在医师指导下,轻中度皮肤不良反应可密切观察,无需任何形式的干预;必要时可采取以下干预措施:(1) 局部使用润肤剂;(2) 使用糖皮质激素类药物(外用);(3) 口服抗组胺药物,如无改善可使用泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d);(4) 水肿可对症性口服利尿剂;(5) 瘙痒建议皮肤科就诊给予止痒治疗,如加巴喷丁、普瑞巴林、阿瑞匹坦;(6) 合并感染时可外用或口服抗生素药物,必要时进行血常规、肝肾功能检查	无需调整恩沙替尼剂量
2 级	皮疹覆盖体表面积 10%~30%,可伴有如下症状:(1) 瘙痒:广泛分布且间歇性发作,搔抓引起皮肤改变;(2) 中度水肿;需要口服药物治疗;(3) 发热:39.0~40.0 °C,影响日常家务活动		一般无需调整恩沙替尼剂量,如伴随症状对日常生活影响较大,可在医师指导下,降低恩沙替尼剂量为 200 mg/d
3 级	皮疹覆盖 >30% 体表面积伴有中重度症状如:(1) 瘙痒:广泛分布且持续性发作,影响睡眠;(2) 严重水肿;需要静脉治疗;(3) 发热:>40.0 °C 不超过 24 h;影响自理性日常生活活动 ^a	(1) 泼尼松 0.5~1.0 mg/(kg·d),如无改善,泼尼松剂量可增加至 2.0 mg/(kg·d),酌情可联合抗组胺药物;(2) 水肿可对症性使用静脉利尿剂	暂停恩沙替尼治疗,如 4 周内未缓解至 ≤1 级皮肤不良反应,则永久停用恩沙替尼;如 4 周内缓解至 ≤1 级皮肤不良反应,首次发生时,以 200 mg 恢复使用恩沙替尼,再次发生时,以 150 mg 恢复使用恩沙替尼;如对 150 mg 仍不耐受(出现 ≥3 级皮肤不良反应),则建议永久停用恩沙替尼
4 级	危及生命,如(1) 严重水肿影响呼吸;(2) 发热 >40.0 °C 超过 24 h	住院治疗,请皮肤科急会诊	

注:^a考虑住院治疗,请皮肤科急会诊,酌情予以止痒及抗感染治疗,必要时进行血常规、肝肾功能检查

ALT、AST 和总胆红素检测),之后根据临床情况每 1~3 个月定期检测。已出现转氨酶升高的患者应根据临床指征密切监测肝功能,并给予稳定肝细胞膜及促进肝细胞代谢的药物,常用的有还原型谷胱甘肽、异甘草酸二钠、多烯磷脂酰胆碱胶囊、双环醇片等药物。(1) 1~2 级肝功能异常:无需进行剂量调整,建议密切监测肝功指标。(2) 3 级肝功能异常:基于药物不良反应的严重程度,按剂量调整原则(表 9)暂停给药并以下调后的剂量重新开始服用恩沙替尼或永久终止恩沙替尼。

3. 消化道不良反应管理:恩沙替尼虽然属于低致吐风险药物,接受恩沙替尼治疗的患者仍可能会发生恶心、呕吐和腹痛腹泻等消化道不良反应,中位发生时间为 7 d^[13]。225 mg 剂量组患者中,197 例(42.8%)发生了消化道不良反应,绝大部分消化道不良反应为 1~2 级,包括恶心(83 例,18.0%)、呕吐(62 例,13.5%)、腹痛腹胀(24 例,5.2%)和腹泻(19 例,4.1%)等^[13]。建议所有患者药物服用方式为随餐服用,可以降低胃肠道不良反应的发生。消化道不良反应干预建议见表 10^[45]。

4. 其他不良反应管理:其他不良反应包括心脏不良反应、呼吸系统不良反应、肾不良反应,具体发生情况见表 11。如发生 3 级及以上不良反应,暂停恩沙替尼治疗,如 4 周内未缓解至≤1 级不良反应,则永久停用恩沙替尼;如 4 周内缓解至≤1 级不良反应,首次发生以 200 mg 恢复使用恩沙替尼,再次发生以 150 mg 恢复使用恩沙替尼,如对 150 mg 仍

不耐受(出现≥3 级不良反应),则建议永久停用恩沙替尼。如发生危及生命的、需要紧急治疗的不良反应,永久停用恩沙替尼。

表 11 使用 225 mg 恩沙替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者引起相关不良反应的发生率(%)

不良反应发生器官	总体不良反应发生率	3~4 级不良反应发生率
心脏器官疾病		
心律失常	5.9	0.2
心脏不适	1.7	0.0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽	1.7	0.0
呼吸困难	1.3	0.0
间质性肺病	0.2	0.2
肾不良反应	1.0	0.0

六、结语

中国抗肿瘤药物进入高速发展的快车道,恩沙替尼作为第一个中国自主原研的新药具有突破外资企业治疗领域垄断的重要意义。针对新药的独特之处给予临床医师科学合理的指导建议,有助于临床医师为患者提供全面的治疗方案提供充分的依据,有助于在精准医学的大时代下更好地为患者提供个体化诊疗。

专家组组长 张力(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)

共识执笔人 杨云鹏(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)

共识制定专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 白冲(海军军医大学第一附属医院呼吸与危重症科)、仓顺东(河南省人民医院肿瘤内科)、操乐杰(中国科学技术大学附属第一医院呼吸与危重症医学科)、常建华(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肿瘤内科)、陈建华

表 9 恩沙替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者引起肝功能异常的处理原则

肝功能异常	处理原则
3 级 ALT 或 AST 升高至>5×ULN	暂停恩沙替尼治疗,如 4 周内未缓解至≤1 级肝功能异常,则永久停用;如 4 周内缓解至≤1 级肝功能异常,首次发生以 200 mg 恢复使用,再次发生以 150 mg 恢复使用;如对 150 mg 仍不耐受(出现≥3 级肝功能异常),则建议永久停用
总胆红素升高>3×ULN	暂停恩沙替尼治疗,如 4 周内未缓解至≤1 级肝功能异常,则永久停用;如 4 周内缓解至≤1 级时,首次发生以 200 mg 恢复使用,再次发生以 150 mg 恢复使用;如对 150 mg 仍不耐受(出现≥3 级肝功能异常),则建议永久停用
ALT 升高≥3×ULN 伴总胆红素≥3×ULN	永久停用

注:ALT:谷氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ULN:正常值上限

表 10 恩沙替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者引起恶心呕吐不良反应的干预建议

恶心呕吐级别	干预建议
1 级	无需干预,可调整饮食,如清淡饮食,避免油腻食物,注意饮食卫生,少吃多餐
2 级	继续用药;(1)可调整饮食,如清淡饮食,避免油腻食物,注意饮食卫生,少吃多餐;(2)必要时可给予单一止吐药物,如五羟色胺 3 受体拮抗剂、甲氧氯普胺或氯丙嗪
≥3 级	暂停用药,按照下述措施进行调整,若 4 周内恢复至≤1 级恶心呕吐,降低 1 个剂量恢复用药(首次发生以 200 mg 恢复使用,再次发生以 150 mg 恢复使用);(1)调整饮食,如清淡饮食,避免油腻食物,注意饮食卫生,少吃多餐;(2)可给予五羟色胺 3 受体拮抗剂、甲氧氯普胺或氯丙嗪,必要时入院治疗

(湖南省肿瘤医院胸部内一科)、陈元(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科)、崔久冕(吉林大学第一医院肿瘤中心肿瘤科)、丁翠敏(河北医科大学第四医院呼吸内科)、范云(中国科学院大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科)、方健(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内二科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、高莅莉(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科)、胡毅(解放军总医院第一医学中心肿瘤学部)、黄鼎智(天津市肿瘤医院肺部肿瘤内科)、焦顺昌(解放军总医院第一医学中心肿瘤内科)、李峻岭(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肿瘤内科)、李雯(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科)、刘俊峰(河北医科大学第四医院胸外科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘晓晴(解放军总医院第五医学中心肺部肿瘤内科)、宋勇(东部战区总医院呼吸内科)、束永前(江苏省人民医院肿瘤内科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院胸部肿瘤内科)、杨云鹏(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、叶峰(厦门大学附属第一医院肿瘤内科)、于壮(青岛大学附属医院肿瘤内科)、张力(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、张树才(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、张沂平(中国科学院大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科)、郑振东(解放军北部战区总医院肿瘤科)、赵军(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科)、赵艳秋(郑州大学附属肿瘤医院呼吸内科)、钟华(上海交通大学附属胸科医院呼吸与危重症医学科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸科)、周建英(浙江大学医学院附属第一医院呼吸内科)、庄武(福建省肿瘤医院胸部肿瘤二十六区)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 专家组组长:指南发起、研究指导、指南制定、遴选关键问题;共识执笔人:论文撰写、数据整理、论文修改、证据检索、关键问题阐述技术质控、审阅修订;专家组成员:审阅修订、关键技术核准、校对修订

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. Ⅲ期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(12): 881-890. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.12.001.
Chinese Anti-cancer Association, Committee of Lung Cancer Society; Lung Cancer Group of Oncology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the multidisciplinary clinical diagnosis and treatment of stage III non-small cell lung cancer (2019)[J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(12): 881-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.12.001.
- [3] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Science*, 1995, 267(5196): 316-317. DOI:10.1126/science.267.5196.316-b.
- [4] Ohba T, Toyokawa G, Osoegawa A, et al. Mutations of the EGFR, K-ras, EML4-ALK, and BRAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma[J]. *Surg Today*, 2016, 46(9): 1091-1098. DOI:10.1007/s00595-015-1295-z.
- [5] Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma; results from the European thoracic oncology

- platform lungscape project[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2780-2787. DOI:10.1200/jco.2013.54.5921.
- [6] Kim MH, Shim HS, Kang DR, et al. Clinical and prognostic implications of ALK and ROS1 rearrangements in never-smokers with surgically resected lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(3): 389-395. DOI:10.1016/j.lungcan.2014.01.003.
 - [7] Takeda M, Okamoto I, Sakai K, et al. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2931-2936. DOI:10.1093/annonc/mds124.
 - [8] Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(14): 3579-3586. DOI:10.1002/cncr.26668.
 - [9] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703. DOI:10.1056/NEJMoa1006448.
 - [10] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in East Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1539-1548. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.012.
 - [11] FDA. Center for drug evaluation and research: crizotinib[EB/OL]. (2011-08-24) [2022-01-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000Apprv.pdf.
 - [12] Childress MA, Himmelberg SM, Chen H, et al. ALK fusion partners impact response to ALK inhibition; differential effects on sensitivity, cellular phenotypes, and biochemical properties[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1724-1736. DOI:10.1158/1541-7786.mcr-18-0171.
 - [13] 贝达药业股份有限公司. 盐酸恩沙替尼胶囊说明书[EB/OL]. (2020-11-17) [2020-01-10]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20210831/111.pdf>.
Beta Pharmaceuticals Co., Ltd. Instructions for ensartinib hydrochloride capsules[EB/OL]. (2020-11-17) [2020-01-10]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20210831/111.pdf>.
 - [14] 辉瑞公司. 克唑替尼胶囊说明书[EB/OL]. (2021-06-08) [2020-01-10]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20211020/177.pdf>.
Pfizer inc. XALKORI® (crizotinib) capsules, for oral use [EB/OL]. (2021-06-08) [2020-01-10]. <http://zy.yaozh.com/instruct/sms20211020/177.pdf>.
 - [15] Lovly CM, Heuckmann JM, De Stanchina E, et al. Insights into ALK-driven cancers revealed through development of novel ALK tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4920-4931. DOI:10.1158/0008-5472.can-10-3879.
 - [16] Horn L, Infante JR, Reckamp KL. Ensartinib (X-396) in ALK-positive non-small cell lung cancer; results from a first-in-human phase I/II, multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2771-2779. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-17-2398.
 - [17] Yang YP, Huang J, Wang T, et al. Decoding the evolutionary response to ensartinib in patients with ALK-positive NSCLC by dynamic circulating tumor DNA sequencing[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 827-839. DOI:10.1016/j.jtho.2021.01.1615.
 - [18] Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, et al. Monitoring therapeutic response and resistance: analysis of circulating tumor DNA in patients with ALK+ lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(11): 1901-1911. DOI:10.1016/j.jtho.2019.08.003.
 - [19] 汪洋, 袁晓玢, 熊佳艳, 等. 盐酸恩沙替尼胶囊的药学与临床评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(8): 719-729. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.34.
Wang Y, Yuan XB, Xiong JY, et al. Pharmacology and clinical evaluation of ensartinib hydrochloride capsule[J]. *Chin J Lung cancer*, 2020, 23(8): 719-729. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.

- 2020.102.34.
- [20] Cho BC, Obermannova R, Bearz A, et al. Efficacy and safety of ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) with food versus 750-mg/d fasted in patients with ALK receptor tyrosine kinase (ALK)-positive NSCLC: primary efficacy results from the ASCEND-8 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7):1255-1265. DOI:10.1016/j.jtho.2019.03.002.
- [21] Fang WF, Ma YX, Huang JJ, et al. Ensartinib (X-396), a second-generation ALK TKI, in Chinese ALK-positive non-small cell lung cancer: a phase I, dose-escalation study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl 15):e21122. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e21122.
- [22] 方文峰, 马宇翔, 黄建瑾, 等. 恩沙替尼胶囊在 ALK 阳性 NSCLC 患者中进行的 I 期开放、剂量递增及扩展期研究[R]. 厦门: 中国临床肿瘤学会, 2018.
Fang WF, Ma YX, Huang JJ, et al. Phase I open label, dose escalation, and extension study of ensartinib in patients with ALK-positive NSCLC[R]. Xiamen: Chinese Society of Clinical Oncology, 2018.
- [23] Yang YP, Zhou JY, Zhou JY, 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. DOI:10.1016/s2213-2600(19)30252-8.
- [24] 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. DOI:10.1093/annonc/mdy121.
- [25] Wolf J, Helland, Oh I, et al. OA02.07 Phase 3 ALUR study of alectinib in pretreated ALK+ NSCLC: final efficacy, safety and targeted genomic sequencing analyses[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):S210. DOI:10.1016/j.jtho.2019.08.416.
- [26] 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. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30339-x.
- [27] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, 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.
- [28] Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: 2-year follow-up on systemic and intracranial outcomes in the phase 2 ALTA trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(3):404-415. DOI:10.1016/j.jtho.2019.11.004.
- [29] Horn L, Wang ZP, 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. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- [30] Selvaggi G, Wu Y, Wang Z, et al. FP14.12 Quality of life and subgroup analysis in a phase 3 randomized study of ensartinib vs crizotinib in ALK-positive NSCLC patients: eXalt3[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3):S232-S233. DOI:10.1016/j.jtho.2021.01.155.
- [31] Guérin A, Sasane M, Zhang J, et al. Brain metastases in patients with ALK + non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden[J]. *J Med Econ*, 2015, 18(4):312-322. DOI:10.3111/13696998.2014.1003644.
- [32] Metro G, Tazza M, Matocci R, et al. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib[J]. *Lung Cancer*, 2017, 106:58-66. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.02.003.
- [33] Nishio M, Nakagawa K, Mitsudomi T, et al. Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 121:37-40. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.04.015.
- [34] Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11):2214-2222. DOI:10.1093/annonc/mdy405.
- [35] Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8):1056-1064. DOI:10.1016/j.annonc.2020.04.478.
- [36] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1704795.
- [37] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2027-2039. DOI:10.1056/NEJMoa1810171.
- [38] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(31):3592-3603. DOI:10.1200/jco.20.00505.
- [39] Ning H, Mitsui H, Wang CQ, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a potential therapeutic target in Basal Cell Carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12):2237-2248. DOI:10.18632/oncotarget.1357.
- [40] Pontén F, Jirstöm K, Uhlen M. The human protein atlas: a tool for pathology[J]. *J Pathol*, 2008, 216(4):387-393. DOI:10.1002/path.2440.
- [41] FDA. Center for drug evaluation and research: Alectinib[EB/OL]. [2021-12-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000PharmR.pdf.
- [42] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. [2021-11-27]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [43] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 44:51-60. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.02.001.
- [44] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. CSCO Guidelines for toxicity management related to immune checkpoint inhibitors[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [45] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(11):16-26. DOI:10.12037/YXQY.2019.11-04.
Professional Committee of Cancer Clinical Chemotherapy of China Anti-Cancer Association, Chinese Anti-Cancer Association Tumor Supportive Care Professional Committee. Chinese expert consensus on the prevention and treatment of nausea and vomiting related to tumor drug therapy (2019)[J]. *Chin J Med Front: Electronic Edition*, 2019, 11(11):16-26. DOI:10.12037/YXQY.2019.11-04.