

阿来替尼治疗ALK阳性非小细胞肺癌： 1例报告及文献复习

杨海祥 朱巍

【摘要】肺癌是我国乃至全球发病率及死亡率均较高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌占80%左右，间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因突变的患者约占5%。ALK抑制剂阿来替尼的疗效优异，药物治疗不良反应的及时发现、及早治疗能极大地提高患者的临床获益。现报道包头市中心医院2020年4月收治的1例ALK阳性非小细胞肺癌的诊断、治疗及药物副反应处理，并文献复习。

【关键词】间变性淋巴瘤激酶；肺肿瘤；阿来替尼；不良反应

Treatment of ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer with Alectinib: A Case Report and Literature Review

Haixiang YANG, Wei ZHU

Department of Oncology, Baotou Central Hospital, Baotou 014040, China

Corresponding author: Wei ZHU, E-mail: 18686111667@163.com

【Abstract】 Lung cancer is a malignant tumor with high incidence rate and mortality rate in China and even the whole world, of which non-small cell lung cancer accounts for about 80%. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene mutation accounts for about 5%. Alectinib, ALK-tyrosine kinase inhibitor (ALK-TKI), has great performance in clinical. The early detection and treatment of adverse drug reactions can greatly improve clinical benefits. This paper reports a patient of ALK positive non-small cell lung cancer was admitted to Baotou Central Hospital in April 2020. The diagnosis and treatment was retrospectively analyzed, and the literature was reviewed.

【Key words】 Anaplastic lymphoma kinase; Lung neoplasms; Alectinib; Side effects

现报道包头市中心医院肿瘤科2020年4月收治的1例间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）阳性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）的诊断、治疗及药物副反应处理，并文献复习。

1 病例资料

患者女性，60岁，因“气短2月，发现肺占位13天”于2020年4月6日入院。患者于2020年2月初无明显诱因出现气短喘息，患者无发热、盗汗，无胸闷、心悸等不适，患者于2020年3月24日外院胸部电子计算机断层扫描（computed tomography, CT），提示右肺上叶实变影、纵隔淋巴结肿大、胸腔积液，患者为进一步明确右肺上叶实变影就诊于我科，查正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography-CT, PET-CT）示（2020年3月31日）：右肺上叶

高代谢软组织影，大小约3.0 cm×2.1 cm×2.9 cm，最大标准化摄取值（maximum standardized uptake value, SUVmax）为16.3，考虑恶性，部分层面与邻近纵隔胸膜分界不清，右侧锁骨区、纵隔及右肺门多发高代谢肿大淋巴结，考虑转移，右侧胸膜多发局限性增厚伴代谢增高，考虑转移可能。患者无穿刺禁忌，于2020年4月7日行右肺肿物穿刺活检术，术后病理示：肺腺癌，进一步行二代测序（next-generation sequencing, NGS）：ALK融合棘皮动物微管相关蛋白4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4）7%，既往史：2009年诊为乳腺癌行手术治疗、化疗、三苯氧胺内分泌治疗5年，陈旧性肺结核。临床诊断为：右肺上叶恶性肿瘤（cT2N3M1a IVa）（ALK阳性）；淋巴结继发恶性肿瘤；胸膜继发恶性肿瘤；乳腺癌术后、化疗后、内分泌治疗后；陈旧性肺结核。于2020年4月22日开始给予阿来替尼600 mg、每天2次、口服靶向治疗，该患者在用药1周后出现恶心、呕吐，饮食量仅为用药前的1/3，平均每天呕吐1次；2级恶心、1级呕吐，在用药11 d时出现乏力，查血常规：

作者单位：014040 包头，包头市中心医院肿瘤科（通讯作者：朱巍，E-mail: 18686111667@163.com）

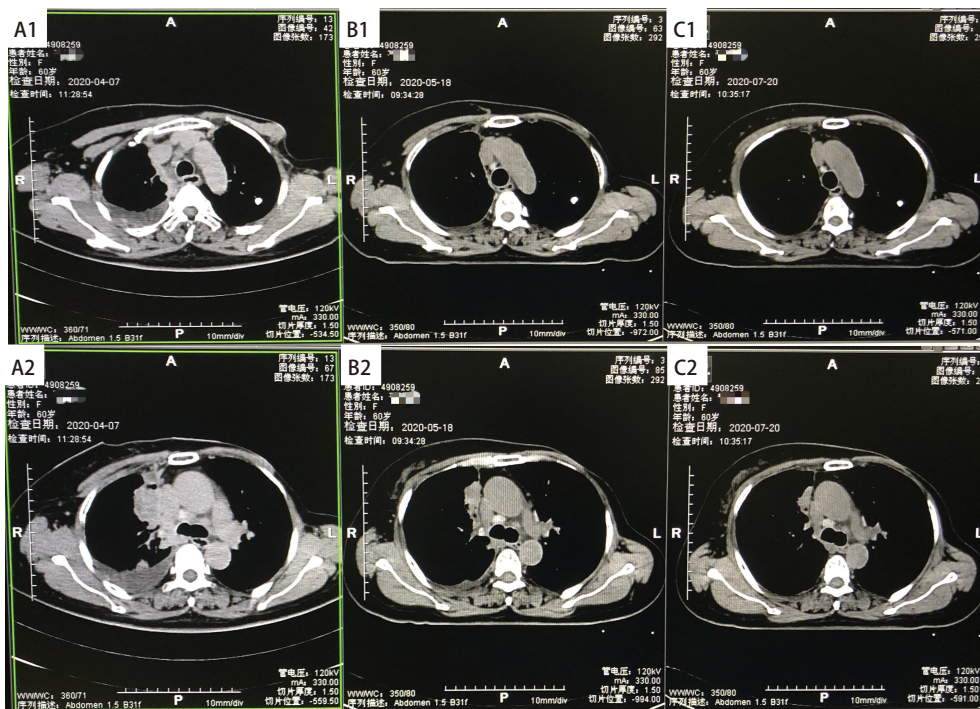


图 1 胸部CT扫描图像: A: 2020年4月7日纵隔侧胸膜转移病灶 (A1) 及右肺上叶肿瘤病灶 (A2) ; B: 2020年5月18日纵隔侧胸膜转移病灶较前明显缩小 (B1) 及右肺上叶肿瘤病灶较前明显缩小 (B2) ; C: 2020年7月20日纵隔侧胸膜转移病灶基本消失 (C1) 及右肺上叶肿瘤病灶进一步缩小 (C2) 。

Fig 1 CT images of the chest. A: Mediastinal pleural metastases lesion (A1) and right upper lung tumor (A2)(Apr 7, 2020); B: Mediastinal pleural metastases lesion was significantly smaller than that in the former (B1) and right upper lung tumor was significantly smaller than that in the former (B2)(May 18, 2020); C: Mediastinal pleural metastases lesion was disappear (C1) and right upper lung tumor was shrinks further (C2)(Jul 20, 2020). CT: computed tomography.

中度贫血: 血红蛋白81 g/L, 在治疗11 d时给予胃复安5 mg 三餐前口服止吐, 联合维生素B6、复方谷氨酰胺等药物治疗, 患者使用1周后, 恶心、呕吐症状好转, 进食量逐渐增加到正常, 停用胃复安等药物, 在治疗过程中未发现椎体外系等相关不良反应, 针对患者贫血给予促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 10,000 iu、皮下注射、每周3次, 同时加强营养、铁剂、叶酸、维生素B12及抗凝治疗, 患者使用2周后, 停用EPO治疗过程中未发现血栓形成等不良事件, 患者乏力症状明显改善, 血红蛋白逐渐增加至110 g/L。患者分别于2020年5月18日及2020年7月20日复查胸部增强CT提示患者右肺上叶前段占位性病变, 考虑肺癌 (较前明显缩小); 右肺及双侧胸膜、右侧叶间胸膜多发结节影, 考虑转移 (较前明显缩小)。目前该患者继续口服阿来替尼靶向治疗中。

2 讨论

肺癌是我国乃至全球发病率及死亡率均较高的恶性肿瘤, 其中NSCLC占80%左右, 在NSCLC中, 约5%的

NSCLC肿瘤中发现涉及2号染色体ALK基因位点的染色体重排^[1]。ALK是一种跨膜受体酪氨酸激酶, 属于胰岛素受体超家族, ALK融合基因是在研究间变大细胞淋巴瘤的基因分析中发现的, 可在多种肿瘤中异常表达。NSCLC中最常见的ALK重排将EML4基因的5'端与ALK基因的3'端并列, 产生了新的融合癌基因EML4-ALK^[2]。这种融合癌基因产生的EML4-ALK融合蛋白可引起ALK的胞内激酶结构域发生二聚化, 激活经典的ALK下游致癌信号, 导致患者病情进展及较差的预后^[3]。下游信号通路的表达促进了肿瘤的进展, 其中下游信号通路包括PI3K/AKT/mTOR通路和RAS/MEK/ERK通路^[4,5]。ALK阳性NSCLC为独特的临床病理亚型。在新诊断的NSCLC患者中检测ALK基因重排是至关重要的, 因为这种癌基因的存在会影响治疗决策。

在一项对303例被随机分为一线阿来替尼与克唑替尼 (ALEX) 的患者的全球研究^[6]中, 接受阿来替尼的患者进展或死亡风险降低了53% (HR=0.47, 95%CI: 0.34-0.65), 中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 未达到, 而接受克唑替尼的患者平均随访时间约为18个月。在全球ALEX研究的更新中, 经过10个月的随访, 阿来替尼组的平

均PFS为35个月,而克唑替尼组为11个月(HR=0.43)^[7]。总体生存(overall survival, OS)率结果尚不成熟。

在J-ALEX中,207例日本ALK阳性的NSCLC患者被随机分为阿来替尼组和克唑替尼组^[8]。中期分析结果显示阿来替尼组的PFS得到改善(HR=0.34, P<0.000,1);阿来替尼组的中位PFS未达到,而克唑替尼组中位PFS为10.2个月(HR=0.34, 95%CI: 0.17-0.70)。阿来替尼的耐受性也更好,最常见的不良反应是便秘(36%)。接受克唑替尼治疗的患者出现恶心(74%)、腹泻(73%)、视力障碍(55%)和丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高(>30%)等毒性反应^[9]。

在一项三期临床研究(ALESIA)^[10]中,阿来替尼与克唑替尼在未经治疗的晚期ALK阳性NSCLC患者中进行了比较。共有187例患者按2:1的比例随机分配接受阿来替尼或克唑替尼。中位随访时间为15个月-16个月。与J-ALEX和ALEX相似,阿来替尼与进展或死亡风险的降低相关(HR=0.22, 95%CI: 0.13-0.38),阿来替尼组的中位PFS未达到,而克唑替尼组为11.1个月。根据PFS的独立评价,阿来替尼也优于克唑替尼(HR=0.37, 95%CI: 0.22-0.61)。在亚组分析中,与未发生脑转移的患者相比,阿来替尼对脑转移患者的获益显著高于克唑替尼(HR=0.11, 95%CI: 0.05-0.28)及无脑转移的患者(HR=0.34, 95%CI: 0.18-0.65)。阿来替尼组严重和3级-5级不良事件发生率低于克唑替尼。

基于上述临床试验,目前阿来替尼用于ALK阳性的局晚期或转移性NSCLC,包括一线及克唑替尼治疗进展后的二线治疗。

在肿瘤患者治疗中药物治疗不良反应是不容忽视的,药物治疗不良反应的及时发现、及早治疗能极大地提高患者生活质量,患者治疗依从性也会提高,从而达到更好的临床获益。患者在使用阿来替尼中出现胃肠道不良反应及贫血,目前公认的肿瘤相关贫血的主要机制:Spivak等^[11]指出,EPO产生受抑为肿瘤患者癌性贫血的重要原因,认为肿瘤可以刺激炎性细胞因子产生,炎性细胞因子可以直接抑制红系祖细胞增殖,也可以抑制EPO的产生。其他机制:目前研究认为,肿瘤细胞和宿主免疫系统相互作用可致巨噬细胞活化,使 γ -干扰素(interferon- γ , IFN γ)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎性细胞因子表达和分泌增加,这些因子增加可直接抑制EPO产生。目前治疗相关性贫血危害主要包括:①缺氧更易导致血管生成因子的产生,可能促肿瘤生长;②对治疗的耐受性降低,推迟治疗疗程,降低药物剂量;③因贫血引起缺氧

及组织器官功能受损、头晕、疲劳乏力。该患者首先出现恶心、呕吐、进食量下降,后出现贫血,患者贫血也与其消化道不良反应相关,所以在治疗中我们给予止吐、保护胃黏膜对症治疗,在贫血方面给予EPO 10,000 iu、皮下注射、每周3次,同时加强营养、铁剂、叶酸、维生素B12及抗凝治疗,治疗后患者恶心呕吐症状缓解,进食量增加,患者乏力症状缓解,血红蛋白逐渐升高,目前无明显不适主诉。

在不良反应管理中,主要包括预防、个体化、全程、整体性及多学科协作。①预防:主要是指我们在用药前要熟知所使用药物的常见不良反应,提前告知患者,必要时给予药物预防药物相关不良反应;②个体化:每位患者可能出现不良反应的种类、严重程度不同,所以我们的治疗需根据患者具体情况来制定;③全程:不良反应的管理是动态的、持续性的,根据患者病情随时调整;④整体性:患者可能存在多种不良反应,我们要从整体的观念来看待问题,分清主次,从而使治疗有条不紊;⑤多学科协作:在药物不良反应中可能出现其他科室相关疾病,如内分泌科(甲状腺功能异常)、消化科(药物性肝损害)、心内科(心律失常、心功能异常)等,常常需要多学科协作,共同为患者制定合理、有效的治疗方案。

参考文献

- 1 Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, et al. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 179-189. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.07.025
- 2 Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2081-2086. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1591
- 3 Lovly CM, Heuckmann JM, de Stanchina E, et al. Insights into ALK-driven cancers revealed through development of novel ALK tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res*, 2011, 71(14): 4920-4931. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3879
- 4 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. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1724-1736. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0171
- 5 Golding B, Luu A, Jones R, et al. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer*, 2018, 17(1): S2. doi: 10.1186/s12943-018-0810-4
- 6 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
- 7 Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy

of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1233-1243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007

8 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. *Lancet*, 2017, 390(10089): 29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2

9 Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet*, 2017, 390(10089): 3-4. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31074-7

10 Zhou C, Lu Y, Kim SW, *et al.* Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol*, 2018, 29S: ESMO #LBA10.

11 Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*, 2009, 14 Suppl 1: 43-56. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S1-43

(收稿: 2021-03-05 修回: 2021-05-20 接受: 2021-05-22)
(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Yang HY, Zhu W. Treatment of ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer with Alectinib: A Case Report and Literature Review. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2021, 24(9): 673-676. [杨海洋, 朱巍. 阿来替尼治疗ALK阳性非小细胞肺癌: 1例报告及文献复习. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(9): 673-676.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.34