

瑞普替尼： 新一代肺癌治疗靶向药物

文 / 上海四一医院 包春荣 刘喜军

2024年2月1日，国际癌症研究机构发布的最新报告显示：2022年，全球新增癌症病例约2000万例，死亡病例约970万例。在这两项数据中，肺癌所占比例均最大：新增病例约250万例，死亡病例约180万例。

可见，虽然医疗技术突飞猛进，治疗药物也层出不穷，但肺癌仍是所有癌症中最让人棘手的类型。

一、肺癌及肺癌治疗药物

肺癌是世界公认的“癌中之王”，由于在早期往往难以察觉，发现时常已到了中期甚至晚期，也被称作“沉默的杀手”。根据《中华肿瘤杂志》在2023年发布的中国恶性肿瘤流行病学数据，2016年（为了确保数据的真实性和全面性，一般滞后3~6年）肺癌患者新增82万——可想而知，现在的形势只会更加严峻。

在新增的肺癌患者中，非小细胞肺癌（NSCLC）约占85%，而有2%~3%的晚期NSCLC患者存在

c-ros原癌基因（ROS1）融合，导致这类患者易发生脑转移。目前，已获批的用于治疗ROS1阳性的酪氨酸激酶抑制剂（TKI），在临床上已出现耐药性，且颅内活性并不理想。这一局限性亟待新的药物突破。

新一代肺癌治疗TKI——瑞普替尼（Repotrectinib）或许能够担当此任。瑞普替尼于2023年11月在美国首次获批，用于治疗局部晚期或转移性ROS1阳性NSCLC的成人患者。2024年1月，一项在新英格兰医学杂志（NEJM）上发表的研究证实：瑞普替尼在ROS1阳性NSCLC患者中表现出高应答率和持久应答，包括TKI初治、TKI经治、ROS1 G2032R耐药突变和脑转移的患者。

二、瑞普替尼的作用机制

瑞普替尼的分子式为 $C_{18}H_{18}FN_3O_2$ ，分子量为355.37。相比传统的I型和II型TKI，瑞普替尼的分子量较小，体积也较小，在发挥治疗作用的同时，更有利于避免耐药。

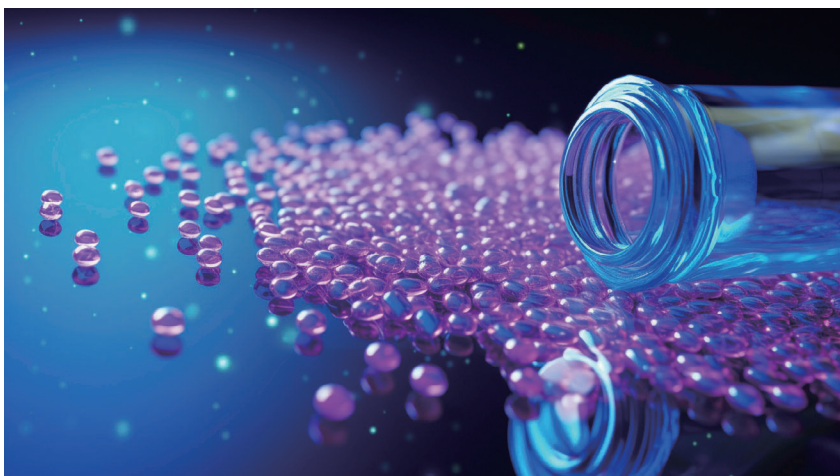
时，更有利于避免耐药。

癌细胞的增殖，通俗地说，就是癌症靶点获得腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）的过程——ATP可以提供能量，帮助癌细胞增殖。因此，只要能阻断癌症靶点获得ATP，就能抑制癌细胞增殖。目前，所有TKI的抗癌作用机制都是这样。

对于可以使用TKI治疗的癌症，在初始治疗阶段，TKI都可以阻断癌症靶点获得ATP；但是，随着治疗时间的推移，癌症靶点会“进化”，相比之前也会更容易获得ATP，TKI无能为力，从而导致耐药。

（1）传统“大个子”I型TKI：当基因发生突变时，癌症靶点前的“门”会变窄，导致“大个”的I型TKI无法顺利通过；但是，ATP为“小个子”，可以顺利通过，然后被癌症靶点获得，从而促进癌细胞增殖。因此，“大个”I型TKI治疗失效。

（2）传统“大个子”II型TKI：当基因发生突变时，癌症靶点前



“门”的“锁芯”会变形，导致“大个”的Ⅱ型TKI无法“开锁”进入；但是，ATP为“小个子”，可以顺利挤过，然后被癌症靶点获得，从而促进癌细胞增殖。因此，“大个子”Ⅱ型TKI治疗失效。

相比较而言，瑞普替尼是一种“小个子”TKI，“门”变窄或“锁芯”变形都不会影响它进入并阻断癌症靶点与ATP结合，进而抑制癌细胞增殖。瑞普替尼的治疗靶点有3个：ROS1、间变性淋巴瘤激酶（ALK）和原肌球蛋白相关激酶（TRK）。所以，瑞普替尼在利用自身结构特点发挥治疗作用的同时，还能够克服临床上出现的ROS1、ALK和TRK耐药问题。

此外，由于瑞普替尼的体积比其他ROS1、ALK和TRK抑制剂小，血脑屏障的通透性可能更好。研究表明，瑞普替尼在颅内肿瘤模型中显示出了强大的抗肿瘤活性，表明其具有良好的血脑屏障通透性。

三、适用人群和服用方法

目前，瑞普替尼在美国获批的适应证为：治疗局部晚期或转移性

ROS1阳性NSCLC的成人患者。本品为胶囊，需要整粒吞服。推荐的服用方法为：治疗开始时，每次160 mg，每日1次，持续14天；然后每次160 mg，每日2次，直到疾病进展或出现不可接受的毒性。

【提醒】瑞普替尼与或不与食物同服均可，但每天最好在固定的时间服药。

四、不良反应和注意事项

1. 不良反应

常见的不良反应包括非血液学不良反应和实验室指标异常：

（1）非血液学不良反应（发生率 $\geq 30\%$ ）：如头晕（63%）、味觉障碍（48%）、周围神经病变（47%）、便秘（36%）、呼吸困难（30%）等。

（2）实验室指标异常（发生率 $\geq 40\%$ ）：如血红蛋白下降（73%）、磷酸肌酸激酶升高（57%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（48%）、淋巴细胞减少（43%）、天冬氨酸转氨酶升高（40%）等。

（3）最常见的3级或4级不良反应（发生率 $\geq 3\%$ ）：如 γ -谷氨酰转移酶升高（12%）、尿酸盐增加

（11%）、中性粒细胞减少（8%）、白细胞减少（5%）、丙氨酸氨基转移酶增加（3%）等。

根据患者服药后出现不良反应的严重程度，需要对瑞普替尼的剂量进行调整，比如减少剂量、暂时中断治疗或永久停止治疗。

2. 注意事项

（1）与强效或中效CYP3A酶抑制剂的相互作用：与强效或中效CYP3A酶抑制剂联合用药可能增加瑞普替尼的暴露量，进而增加相关不良反应的发生风险和严重程度。因此，在开始服用瑞普替尼前，应先停用强效和中效CYP3A抑制剂，间隔时间为3~5个半衰期。

（2）与强效或中效CYP3A酶诱导剂的相互作用：与强效或中效CYP3A酶诱导剂联合用药可能降低瑞普替尼血药浓度，进而导致疗效也降低，影响抗肿瘤效果。因此，应该避免两者联合用药。

（3）与P-糖蛋白（P-gp）抑制剂的相互作用：与P-gp抑制剂联合用药可能增加瑞普替尼的暴露量，进而增加相关不良反应的发生风险和严重程度。因此，应该避免两者联合用药。

（4）与CYP3A4底物药物的相互作用：瑞普替尼是一种CYP3A4酶诱导剂，可降低CYP3A4底物药物的浓度，导致疗效降低。因此，正服用CYP3A4底物药物（如避孕药、孕激素和雌激素等）的患者，应该避免同时使用或联合使用瑞普替尼。

【提醒】如果患者服药后呕吐，无需补服。对于偶尔出现的一次漏服，不必在次日加服，按常规剂量在下一次服用即可。 **我们与人**