

第三代 ALK 抑制剂 lorlatinib 在非小细胞肺癌中的研究进展

林安琪, 陈雨晴, 陈心蕊, 游丹铭, 罗 鹏, 张 健*

(南方医科大学珠江医院肿瘤中心, 广东 广州 510280)

摘要: Lorlatinib (PF-06463922) 是一种具有高度选择性且强效的第三代 ALK (anaplastic lymphoma kinase, ALK)/ROS1 (c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase) 双重抑制剂。2018年11月, 美国食品药品监督管理局批准了 lorlatinib 用于治疗接受 crizotinib 和至少一种其他 ALK 抑制剂治疗之后疾病恶化, 或接受 alectinib 或 ceritinib 作为第一个 ALK 抑制剂治疗但疾病恶化的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者。I/II 期临床研究结果显示, 其具有优异的抗肿瘤活性、强大的颅内治疗活性、良好的耐受性和安全性。本文分别从 lorlatinib 的化学结构、作用机制、药效动力学、药代动力学、用法和用量、临床研究、安全性以及未来的发展方向作系统性的综述, 以期临床实践提供参考价值和借鉴意义。

关键词: 劳拉替尼; ALK 抑制剂; 非小细胞肺癌; 临床研究

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)04-0601-10

Lorlatinib: a third generation ALK inhibitor for treatment of non-small cell lung carcinoma

LIN An-qi, CHEN Yu-qing, CHEN Xin-rui, YOU Dan-ming, LUO Peng, ZHANG Jian*

(Department of Oncology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

Abstract: Lorlatinib (PF-06463922) is a highly selective and potent third generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor with dual activity against c-ros oncogene 1, a receptor tyrosine kinase (ROS1). In November 2018, the US Food and Drug Administration approved lorlatinib for treatment of disease progression in ALK-positive and late-stage NSCLC patients who receive the treatment with crizotinib and at least one of other ALK inhibitors; and those with disease progression after treatment of alectinib or ceritinib as the first ALK inhibitor. The results of phase I/II clinical trials showed that it has effective initial anti-tumor activity, strong intracranial therapeutic activity, with less tolerance and safety issues. This paper systematically reviewed the chemical structure, mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, usage and dosage, clinical research, safety and upcoming research fields of lorlatinib, to provide an update on clinical or laboratory research and clinical practice.

Key words: lorlatinib; anaplastic lymphoma kinase inhibitor; non-small cell lung cancer; clinical trial

近年来, 人类于肿瘤早期发现、早期诊断、早期治疗甚至在预防方面均取得显著进展, 但肺癌作为全球发病率及致死率最高的恶性肿瘤, 发病率和致死率分别可达 11.6% 和 18.4%^[1]。非小细胞肺癌 (non-small

cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌最为常见的组织学类型, 占有肺癌的 80%~85%。且患者就诊时多处于中晚期并错失手术治疗时机, 其 5 年生存率仅为 15%^[2]。目前, 常规传统肿瘤治疗方式作为治疗晚期 NSCLC 患者的治疗手段之一, 但其治疗效果欠佳。同样, 铂类化疗等传统化疗虽然作为无驱动致癌基因突变晚期 NSCLC 患者一线治疗策略, 其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 25%~35%, 中位总

收稿日期: 2018-11-11; 修回日期: 2018-12-22.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81871859, 81672267); 大学生创新创业训练计划项目 (201812121160, 201812121280).

*通讯作者 Tel: 13925091863, E-mail: blacktiger@139.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-1021

生存期 (overall survival, OS) 和中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 8~10 个月和 4~6 个月。近些年, 有关 NSCLC 的传统治疗方案的疗效无明显提高, 晚期 NSCLC 的生存率依然裹足不前^[3]。因此为了提高晚期 NSCLC 的治疗疗效和改善其生活质量, 寄希望于特异、高效的新型抗癌药物的研发和应用上。伴随着对致癌驱动基因和肿瘤信号转导通路在 NSCLC 的深入研究和基因检测技术的应运而生, 使 NSCLC 迈入精准化与个体化的靶向治疗时代。其中约 5% NSCLC 患者体内携带间变淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因融合, 该基因已被证实是一种 NSCLC 驱动致癌基因^[4], 在 2007 年由 Soda 等^[5]在 NSCLC 患者体内通过蛋白组学技术首次发现。此外, ALK 与 5' 末端棘皮动物微管结合蛋白 (echinoderm microtubule associated protein-like 4, EML4) 形成融合基因最为常见^[4]。ALK 基因融合发生率并不存在显著种族差异, EML4-ALK 多见于少量吸烟或从不吸烟及其他驱动基因为野生型的年轻肺癌女性患者^[6,7]。c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶 (c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1) 融合基因作为一类新的 NSCLC 驱动基因亚型, 其发生频率较低, 约占 NSCLC 的 1%~2%, 且存在一定的种族差异, 多见于吸烟较少者或不吸烟的年轻肺癌者。其中 CD74-ROS1 是最常见的 ROS1 融合基因型基因序列^[7,8]。另外, 研究表明, ROS1 与 ALK 在激酶催化区的 ATP 结合位点上可达 77% 的高度同源性^[9,10]。因此, ALK 抑制剂可应用于治疗 ROS1 基因阳性的 NSCLC 患者。迄今为止, 已在 NSCLC 治疗领域研发多种 ALK 抑制剂。III 期临床研究 PROFILE 1007^[9,11] 和 PROFILE 1029^[12] 等通过比较克唑替尼 (crizotinib) 与化疗在 ALK 阳性 NSCLC 患者中的临床疗效, 进一步证明了克唑替尼 (crizotinib) 在靶向治疗中具有卓越的疗效与安全性, 显著延长患者 PFS, 两项研究两组中位 PFS 分别为 7.7 个月 vs 3.0 个月和 11.1 个月 vs 6.8 个月; ORR 分别为 65% vs 20% 和 88% vs 46%。以上研究结果奠定了 crizotinib 作为 ALK 阳性 NSCLC 患者一线治疗的地位。但不可避免的是, 几乎所有患者在接受 crizotinib 治疗后通常于 1~2 年出现耐药问题, 并且中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 复发或进展较为常见^[13]。因此, 第二代 ALK 抑制剂如 ceritinib^[14]、alectinib^[15,16] 和 brigatinib^[14,17] 为 crizotinib 耐药和无法耐受的 ALK 阳性 NSCLC 患者提供了替代治疗方式。根据近期研究结果, 第二代 ALK 抑制剂较 crizotinib 作为 ALK 阳性 NSCLC 患者一线治疗可能更为高效^[18-20]。当前临床试验数据均显示, crizotinib 在治疗 ROS1 基

因阳性的 NSCLC 患者中具有优异的治疗疗效^[9,21-23]。2015 年和 2018 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和中国 FDA 分别批准 crizotinib 治疗 ROS1 重排的晚期 NSCLC 患者。然而继发性耐药突变的不可避免产生、血脑屏障穿透能力弱和其他致癌信号通路激活等在很大程度上削弱第一、二代 ALK 抑制剂的临床疗效^[24-26]。

为此, 第三代新型 ALK 抑制剂-lorlatinib 应运而生, 它具有强大的颅内治疗活性和高选择双重抑制 ALK 与 ROS1 等优点^[27]。NCT01970865 研究 (I 期) 结果显示, lorlatinib 在既往接受 2 种以上 ALK 抑制剂 (包括第二代 ALK 抑制剂) 治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者中已显示出卓越的抗肿瘤优越性; 其 ORR 为 42% 和中位 PFS 为 9.2 个月; ROS1 阳性 NSCLC 患者 ORR 为 50% [95% 可信区间 (confidence interval, CI), 21%~79%] 和中位 PFS 为 7.0 个月 (95% CI, 1.4~13.9 个月), 其中 60% (3/5) ROS1 阳性 NSCLC 患者获得颅内客观缓解^[28]。Elleraas 等^[29] 研究结果表明, lorlatinib 对目前已知的所有耐药突变 (除 L1198F 突变外) 均有效 (表 1)^[30,31]。本文就其化学结构、作用机制、药效动力学、药代动力学、用法和用量、临床研究、安全性和未来的发展方向进行综述。

1 化学结构

Lorlatinib (PF-06463922); 分子式: $C_{21}H_{19}FN_6O_2$; 化学名: 7-氨基-12-氟-2,10,16-三甲基-15-氧-10,15,16,17-四氢-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-碳腈^[13,32,33]。结构见图 1。Lorlatinib 基于优化化学结构和增加亲脂性效率 (lipophilic efficiency, LipE) 等药物设计策略, 并成为强效 ATP-竞争性 ALK 与 ROS 双重抑制的酰胺类大环化合物^[34]。

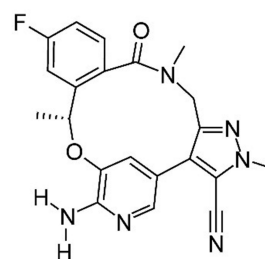


Figure 1 The structure of lorlatinib

2 作用机制

ALK 融合基因通过 EML4 中的卷曲螺旋结构域与 ALK 激酶结构域融合, 赋予二聚化和组成型活化, 从而激活多条信号转导通路 (如 RAS-RAF-MEK-MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT 等), 导致肿瘤发生 (图 2)^[31,35]。

Table 1 Characteristics of main anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors^[30,31]

Compound	Generation	Ancillary target	ALK kinase IC ₅₀	Sensitive mutation	Clinical evidence	Brain penetrance	Regulatory approval
Crizotinib	1st	MET ROS1	24 nmol·L ⁻¹ N/A	L1198F E1210K	Phase III	No	EMA: 1L, previously treated FDA: ALK+ without line restriction
Alectinib	2nd	RET	1.9 nmol·L ⁻¹	C1156Y L1198F G1269A S1206Y L1152R F1174L I151Tins	Phase III	Yes	EMA: 1L, after crizotinib FDA: ALK+ without line restriction
Brigatinib	2nd	ROS1 EGFR	37 nmol·L ⁻¹ N/A	C1156Y I1171N/S/T L1196M G1269A S1206Y L1198F L1152R F1174C I151Tins	Phase III	Yes	EMA: not yet approved FDA: after crizotinib
Lorlatinib	3rd	ROS1	<0.07 nmol·L ⁻¹	C1156Y I1171N/S/T L1196M G1202R G1269A	Phase III (NCT02927340)	Yes	EMA: not yet approved FDA: approval pending
Ensartinib	3rd	MET ROS1 ABL Axl EPHA2 LTK SLK	<4 nmol·L ⁻¹	T1151M G1269A L1196M G1202R	Phase I	Yes	EMA: not yet approved FDA: not yet approved

Lorlatinib 作为一个针对多种突变位点抑制剂, 对于 ALK 和 ROS1 具有高选择性。Gainor 等^[36]研究表明 lorlatinib 对已知几乎所有耐药突变 (如 L1196M、G1202R 和 G1269A) 均有效并抑制 ALK 磷酸化。此外, 由于 ROS1 融合蛋白均保留其激酶结构域, 且大多数具有二聚化结构域, 可能导致 ROS1 酪氨酸激酶活化。Lorlatinib 通过抑制 ROS1 磷酸化, 从而阻止 PI3K-AKT、PLC γ -PKC 和 RAS-RAF-MEK-MAPK 等信号通路的激活从而抑制 ROS1 驱动力的细胞增殖与凋亡失控^[37,38]。同许多靶向药物类似, ROS1 阳性 NSCLC 患者经历开始阶段的 crizotinib 治疗后不可避免地出现获得性耐药。研究表明, crizotinib 治疗 ROS1 阳性 NSCLC 的耐药机制, 包括以下两类: ①获得性 ROS1 继发性突变, 约占 50%~60%, 远高于 ALK (20%~25%), 其中 ROS1 基因上的 G2032R 点突变作为最常见的突变之一, 通过影响 P-loop 区域妨碍 crizotinib 与 ROS1 结合^[39], 从而导致耐药性的产生; ROS1 基因的其他点突变包括 D2033N、S1986Y/F、L2026M 等。②替代旁路激活途径: 如 KIT 突变活化、D816G、EGFR 信号通路上调、上皮细胞间质转化 (epithelial-mesen-

chymal transition, EMT)^[40] 及其他驱动基因突变影响 (如 KRAS、NRAS 和 RAS) 等^[41]。相比 crizotinib, lorlatinib 还显示出对 crizotinib 耐药 ROS1 突变的有效抑制, 其可以抑制 S1986Y/F 双突变^[42]。体外实验 lorlatinib 能有效抑制 crizotinib 的 L2026M、S1986Y/F 和 D2033N 基因突变^[40]。Facchinetti 等^[42]报道了 1 例 EZR-ROS1 重排、S1986Y/F 突变 NSCLC 患者接受 lorlatinib 治疗后生存效益显著。此外, lorlatinib 能够减少发生如 crizotinib 和 ceritinib 因血脑屏障和肿瘤细胞表面的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 介导的药物外排, 降低透过血脑屏障的药物浓度。因此, lorlatinib 具有高中枢神经系统渗透性, 对 ALK 基因驱动的脑转移患者具有强大的颅内治疗活性^[43]。

3 药效动力学 (pharmacodynamics, PD)

Lorlatinib 作为一种高效和强效的第三代 ALK 抑制剂。激酶实验中, lorlatinib 对 EML4-ALK 融合突变的 IC₅₀ 值为 2.3 nmol·L⁻¹ (crizotinib 为 38.6 nmol·L⁻¹); 对 EML4-ALK V1、F1174C、E1210K、G1202del、D1203N 和 G1202R 中的 IC₅₀ 值均较 ceritinib、alectinib 和 brigatinib 低 (表 2)^[44]。在 Ba/F3 细胞中, lorlatinib 显示出对

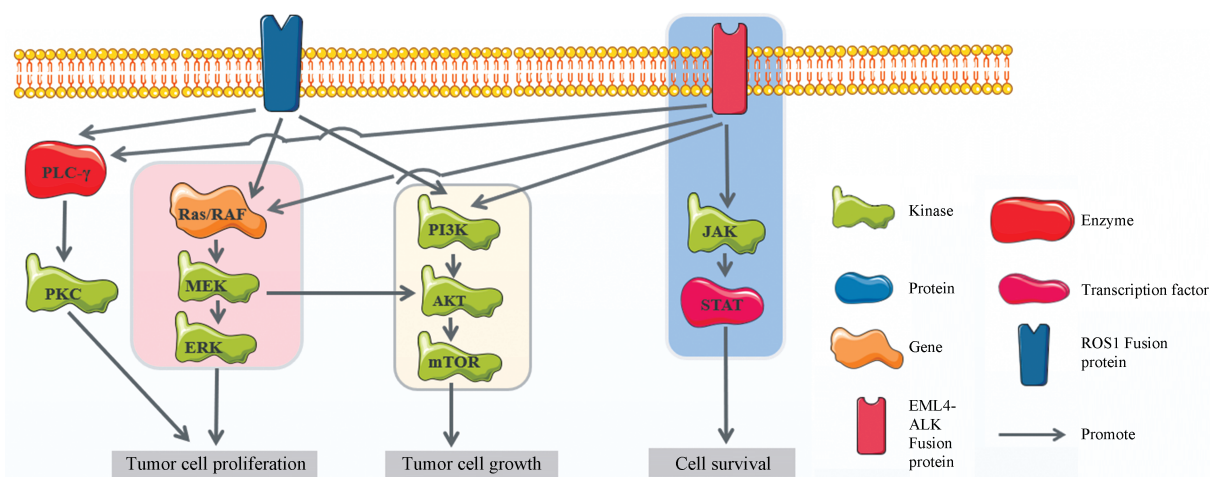


Figure 2 ALK and ROS1 mediates signaling in non-small cell lung cancer (NSCLC)

Table 2 IC₅₀ values (nmol · L⁻¹) of main ALK inhibitors on various ALK resistance mutants^[44]. ^aIn Ba/F3 cells, ALK F1174C and ALK I1171T appear sensitive to ceritinib and alectinib, respectively; however, these mutations may not be susceptible to these agents *in vivo* based upon prior clinical reports. NA: Not available

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774	11293.8
EML4-ALK V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49
I1171S	94.1	3.8	177	17.8	30.4
I1171T	51.4	1.7	33.6 ^a	6.1	11.5
F1174C	115	38.0 ^a	27	18	8
L1196M	339	9.3	117.6	26.5	34
L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
E1210K	42.8	5.8	31.6	24	1.7
G1269A	117	0.4	25	NA	10
D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
D1203N+E1210K	153	97.8	82.8	136	26.6

F1174I 和 F1174L 突变位点有效, IC₅₀ 值分别为 1.2±0.3 和 4.9±2.6 nmol · L⁻¹ (crizotinib 的 IC₅₀ 分别为 195±22.0 和 274±14.2 nmol · L⁻¹)^[45]。Zou 等^[43]报道 lorlatinib、crizotinib、ceritinib 和 alectinib 对 G1202R 突变的平均 IC₅₀ 值分别为 80、560、309 和 595 nmol · L⁻¹, 同时 lorlatinib 在野生型 ALK、L1196M、G1269A 和 I1151Tins 的平均 Ki 分别为 0.07 和 0.1~0.9 nmol · L⁻¹。以上研究结果均表明, lorlatinib 对包括 G1202R 在内的几乎所有耐药突变具有较好的抗癌活性。此外, lorlatinib 在抑制 ROS1 融合突变上也显示出优越性。近期几项研究结果表明, 其对 ROS1 抑制活性较 ALK 更为显著^[43,46,47]。细胞水平的研究表明, lorlatinib 对 ROS1 融合基因磷酸化的抑制程度较 ceritinib 和 foretinib 的作用强 10 倍; 较 ceritinib 和 alectinib 强 100 倍^[47]。

4 药代动力学 (pharmacokinetics, PK)

Lorlatinib 作为一种低血浆清除率、中等分布容积、中度诱导 CYP3A4 酶的药物, 其药物消除半衰期 (t_{1/2}) 为 20~28 h, 并且血浆暴露量与剂量成比例, 口服 10~75 mg 剂量的 lorlatinib 后, 口服生物利用度为 100%^[48]。现有临床试验表明, 口服为 lorlatinib 的最佳给药途径, 同时将 100 mg 每日两次 (BID) 作为 I 期临床试验的推荐剂量^[47,49,50]。然而, 目前关于 lorlatinib 的药代动力学情况仍需大量药代动力学模型来探索体内代谢模式, 在 I 期剂量递增实验中, 两项研究对于 PK 参数研究结果不同, Kwak 等^[51]进行的 I 期剂量递增临床试验中 PK 分析结果表明, 当剂量大于 100 mg 每日一次 (QD) 时, PK 参数呈非线性关系。相反的是, Bauer 等^[52]试验表明, 在剂量为 10~75 mg QD, PK 参数呈线性关系, 而剂量大于 75 mg QD 的 PK 参数呈非线性

关系。

5 用法和用量

Lorlatinib II期临床试验的推荐剂量为100 mg QD; 最大耐受剂量 (maximal tolerable dose, MTD) 为250 mg QD^[28,51,53]。Shaw等^[28]在纳入54名ALK阳性或ROS1阳性晚期NSCLC的I期剂量递增临床试验中发现, 仅有1例剂量限制性毒性 (dose-limiting toxicity, DLT) 为2级神经认知不良事件。截至目前, 100 mg QD仍作为II期临床研究的推荐剂量, 研究结果表明, 不同患者对于lorlatinib的剂量耐受程度可能存在一定差异, 对于最佳剂量仍需更多大样本多中心的随机临床研究进行探索。

6 临床研究

6.1 I期临床研究

一项针对lorlatinib的国际、多中心、非盲、单臂I期临床试验 (NCT01970865)^[28], 由美国、西班牙、澳大利亚、法国的5个研究中心共同开展, 共招募54例患者进行剂量递增研究, 41例 (77%) ALK阳性, 12例 (23%) ROS1阳性和1例ALK与ROS1状态未确定的NSCLC患者。其中20例 (37%) 患者既往接受过1种ALK抑制剂的治疗, 28例 (52%) 患者既往接受过2种或以上ALK抑制剂治疗。给药剂量为10~200 mg QD或35~100 mg BID。在此项临床试验中未检测出MTD; 在200 mg剂量组出现了1例DLT。结果显示, 在总体肿瘤应答中: ① ALK阳性NSCLC队列中, 46% (19/41) 获得客观缓解, 其中3例 (7%) 完全缓解 (complete response, CR), 16例 (39%) 部分缓解 (partial response, PR), 8例 (20%) 达到疾病稳定 (stable disease, SD), 中位持续缓解时间 (duration of response, DOR) 为9.3个月 (95% CI, 6.8个月~未达到); ② ROS阳性患者, 获得客观缓解的患者比例为50% (6/12), 2例 (17%) 达到SD; ③ 既往接受过1种ALK抑制剂治疗患者, 57% (8/20) 获得客观缓解; ④ 既往接受过≥2种ALK抑制剂治疗患者, 42% (11/26) 达到客观缓解, 平均有效持续时间为11.7个月 (95% CI, 2.7个月~未达到)。针对脑转移的分析结果显示: ① 具有颅内转移病灶的24例患者中, 11例 (46%) 达到颅内客观缓解, 7例 (29%) 获得颅内CR, 4例 (17%) 获颅内PR; ② 在ALK阳性且颅内转移患者, 42% (8/19) 获得颅内客观缓解; ③ ROS1阳性且颅内转移患者中, 60% (3/5) 获得颅内客观缓解; ④ 可测量和/或不可测量的CNS转移灶的32例ALK阳性患者, 10例 (31%) 获CR或PR, 中位PFS为9.6个月 (95% CI, 3.4~16.6个月), 其中14例ALK阳性患者既往接受过1种ALK抑制剂治疗; 既往接受过1种ALK抑制剂治疗和既往接受过≥2种

ALK抑制剂患者中位PFS分别为13.5个月 (95% CI, 1.6个月~未达到) 和9.2个月 (95% CI, 1.5个月~未达到)。53例患者的中位随访时间为17.4个月 (95% CI, 16.1~22.1个月, 四分位数间距 15.6%~23.2%)。由于19例患者发生数据删除, 剩余患者评估中位PFS为9.6个月 (95% CI, 3.9~13.5个月)。

6.2 II期临床试验

II期临床研究 (NCT01970865) 正在开展进行中, 截止至2018年2月12日, 该试验共招募367例ALK或ROS1阳性NSCLC患者进行100 mg QD给药剂量的研究。该研究主要终点是由独立中央审查证实的ORR和颅内ORR (IC-ORR)。Solomon等^[54]阶段性报道了此项研究数据, 共纳入275例患者。截止至2017年10月15日, 227例ALK阳性患者评估了ORR, 其中包括140例患者考察了颅内应答。结果显示, 219例患者检测出ALK突变, 其中46例 (21%) 患者在循环游离DNA (cfDNA) 检测出≥1突变位点, 其中27例获得客观缓解, ORR为59% (27/46)。根据治疗情况分队列进行分析: ① ALK抑制剂初治患者: ORR为90% (27/30), IC-ORR为75% (6/8); ② ALK阳性且既往仅接受过克唑替尼治疗患者: ORR为74% (20/27), IC-ORR为59% (10/17); ③ ALK阳性且既往接受过1种ALK抑制剂患者: ORR为51% (30/59), IC-ORR为63% (20/32); ④ ALK阳性且既往接受过2种ALK抑制剂患者: ORR为42% (27/65), IC-ORR为56% (25/45); ⑤ ALK阳性且既往接受过3种ALK抑制剂患者: ORR为35% (16/46), IC-ORR为39% (15/38)。Ou等^[55]报道了该II期研究结果, 共纳入47例ROS1阳性NSCLC患者, 其中25例患者检测出基线CNS转移, 34例患者已接受crizotinib治疗, 13例患者未经crizotinib治疗。对于ROS1阳性患者, ORR为36% (17/47, 95% CI: 23%~52%), IC-ORR为56% (14/25; 95% CI: 35%~76%); 对于既往接受crizotinib治疗患者, ORR为26.5% (95% CI: 13%~44%), IC-ORR为53% (95% CI: 29%~76%); 未经crizotinib治疗有8例获得CR, ORR为62% (95% CI: 32%~86%), IC-ORR为67% (95% CI: 22%~96%)。以上3组的中位PFS分别为9.9个月 (95% CI: 6~21个月)、8.5个月 (95% CI: 4~18个月) 和21.0个月 (95% CI: 4~27个月)。Bauer等^[56]基于I/II期临床试验 (NCT01970865), 通过测定lorlatinib在脑脊液与血浆的浓度比, 从而评估lorlatinib颅内活性。研究结果表明, 5例患者脑脊液与血浆的浓度比例为0.73 (SD 0.14), 说明lorlatinib能够高效穿透血脑屏障发挥其在脑转移患者中颅内治疗作用。研究同时纳入198例患者, 分别评估6个月和12个月的累积发病率 (cumulative incidence rate, CIR) (表3)^[56]。

Table 3 Cumulative incidence probability in NSCLC patients in a phase 1/2 study (NCT01970865)^[56]. *Patients in expansion cohorts EXP2-5 from the phase 2 study; CNS: Central nervous system; NE: Not evaluable; TKI: Tyrosine kinase inhibitors

Month	Cumulative incidence probability		
	CNS progression	Non-CNS progression	Death
Patients with 1 prior ALK TKI ^a			
All patients (n=198)			
6 months	0.13	0.25	0.05
12 months	0.18	0.37	NE
Patients with baseline CNS metastases (n=131)			
6 months	0.14	0.21	NE
12 months	0.22	0.31	NE
Patients with no baseline CNS metastases (n=67)			
6 months	NE	0.32	0.05
12 months	NE	0.49	NE

另一项开放标签、剂量发现的 I b/II 期临床研究 (NCT02584634) 正在开展以评估 lorlatinib 安全性、有效性、药理学、药动力学等特性。试验计划招募晚期或脑转移 NSCLC 患者^[57]。Shaw 等^[58]率先报道部分 I b 期试验数据, 该研究的主要终点是 DLT, 次要研究终点分别为治疗不良反应事件 (treatment-related adverse events, TRAEs) 和 ORR。截止至 2017 年 10 月 27 日, 12 例 ALK 阴性患者接受 avelumab (10 mg·kg⁻¹ Q2W) 与 crizotinib (250 mg BID) 联合治疗方案, 28 例 ALK 阳性患者接受了 avelumab (10 mg·kg⁻¹ Q2W) 与 lorlatinib (100 mg QD) 联合治疗方案, 其中所有 ALK 阳性患者平均已接受过 2 种 (平均范围: 1~3 种, 1 例 ALK 阳性患者未纳入此研究) ALK 抑制剂治疗。对于 ALK 阴性患者, DLT 发生率为 41.7%, ORR 为 16.7% (95% CI, 2.1%~48.4%), 2 例获得 PR; 对于 ALK 阳性患者, 无 DTL 现象发生, ORR 为 46.4% (95% CI, 27.5%~66.1%), 12 例获得 PR, 1 例获得 CR。

6.3 III 期临床研究 一项随机、开放、国际多中心的 III 期临床研究 (NCT03052608)^[59]已于 2017 年 12 月启动并开始招募患者, 旨在探索 lorlatinib 对比克唑替尼应用于晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者一线治疗的安全性和有效性, 但尚无相关数据报道。

7 安全性

Shaw 等^[28]开展的 I 期临床研究对服用 lorlatinib 的 54 例患者进行安全性评估。结果表明, 最常见治疗不良反应事件 (treatment emergent adverse events, TEAEs) 为高胆固醇血症 [72% (39/54)]、高甘油三酯血症 [39% (21/54)]、外周神经病变 [39% (21/54)] 以及外周水肿 [39% (21/54)]。3 级及以上 TEAEs 主要为高胆固醇血症 (13%)、高甘油三酯血症 (6%)、体重增加 (6%)、脂肪酶升高 (4%)、影响认知 (2%) 和天冬氨酸转氨酶升高 (2%)。在 200 mg 剂量治疗组中发现 1 例 DTL, 为 2 级神经认知毒性事件, 表现为语表达缓慢、应答迟缓以及获得提取词语存在障碍。Solomon 等^[54]

在 II 期临床研究发现, 最常见的 3/4 级的 TEAEs 主要包括高胆固醇血症 (81%/16%)、高甘油三酯血症 (60%/16%)。发生 TEAEs 后, 30% 和 22% 患者分别在暂停用药和减少剂量后恢复。7 例 (3%) 患者因 TEAEs 停止治疗, 但无致命的不良反应事件发生。此外, Ou 等^[55]在 II 期试验中评价了 47 例 ROS1 阳性患者最常见 TEAEs 高胆固醇血症 (83%) 和高甘油三酯血症 (60%)。发生 TEAEs 后, 36% 和 23% 患者分别在暂停用药和减少剂量后恢复。无患者因不良事件中止治疗。然而, 一些十分罕见的不良反应, 如结节病^[60]、肾病综合征^[61]、重症肌无力^[62]、肺动脉高压^[63]可能与 lorlatinib 治疗有关。

基于上述研究结果, 证明了 lorlatinib 耐受性良好, 安全可控。高胆固醇血症和高甘油三酯血症是其治疗过程中最常见的不良反应事件。其余主要表现为 1~2 级不良事件, 如周围神经病变、情绪认知影响、肝酶升高、视力障碍、便秘、恶心、水肿、疲乏和腹泻等 (表 4)^[28,54,55]。这些不良事件类似于其他 ALK 抑制剂, 可以通过减量或停药从而恢复正常。

8 展望未来发展方向

8.1 治疗序列策略 自 2017 年 4 月以来, FDA 授予 lorlatinib 治疗既往接受 ALK 抑制剂治疗 ALK 阳性转移性 NSCLC 突破性药物资格后, 全球各个研究中心逐渐开展关于 lorlatinib 的临床研究。作为新型、高效率、高选择、高脑渗透性的第三代 ALK 抑制剂, lorlatinib 在 ALK 阳性和 (或) ROS1 阳性 NSCLC 靶向治疗中显示出初步优异的抗肿瘤疗效。它能使接受多种 ALK 抑制剂治疗失败及 ALK 驱动颅内转移 NSCLC 患者获得良好的生存效益, 显著延长生存时长^[43,64]。Lorlatinib 与 alectinib 和 ceritinib 类似, 较 crizotinib 在治疗 ALK 阳性 NSCLC 中具有更为优越的临床疗效^[20]。然而, 目前 lorlatinib 于临床试验中作为三线治疗选择的同时, 第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-

Table 4 Characteristics of treatment emergent adverse events (TRAEs) observed with lorlatinib use in several clinical trials^[28,54,55]. TRAEs: Treatment-related adverse events; AST: Aspartate transaminase

TRAEs	Grade 3-4 N(%)	All grades N(%)
Patients (n)	376	
Gastrointestinal disorders		
Nausea	0	6 (1.6%)
Constipation	0	7 (1.9%)
General disorders		
Fatigue	0	8 (2.1%)
Peripheral oedema	0	21 (5.6%)
Oedema	0	6 (1.6%)
Nervous system disorders		
Cognitive effects	1 (0.3%)	21 (5.6%)
Peripheral neuropathy	0	21 (5.6%)
Others		
Weight increased	3 (0.8%)	9 (2.4%)
Vision disorder	0	7 (1.9%)
Mood effects	0	8 (2.1%)
Tinnitus	0	7 (1.9%)
Speech effects	0	21 (5.6%)
Representative abnormal laboratory values		
AST increased	1 (0.3%)	7 (1.9%)
Lipase increased	2 (0.5%)	9 (2.4%)
Amylase increased	0	7 (1.9%)
Major TRAEs		
Hypercholesterolaemia	51 (13.6%)	300 (79.8%)
Hypertriglyceridaemia	47 (12.5%)	214 (56.9%)

TKI) 较第一代 EGFR-TKIs (gefitinib) 于 EGFR 突变 NSCLC 患者中更为优越的临床疗效^[65], 已被 FDA 推荐作为 EGFR 突变 NSCLC 患者一线治疗选择。此外, 关于 ALK 抑制剂的临床研究缺乏成熟的总生存数据。因此, lorlatinib 能否作为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗选择, 以及关于使用 ALK 抑制剂最佳的药物治疗序列等问题尚需探索。通过明确最佳药物治疗顺序, 不但为 NSCLC 患者提供持久有效的生存获益, 而且能进一步减轻患者经济负担。目前, 尽管 lorlatinib 对几乎已知所有 ALK 抑制剂产生的耐药突变均有效, 但继发性耐药问题日益凸显, 如 L1198F 突变能恢复 C1156Y 突变对第一代 ALK 抑制剂 crizotinib 的敏感性^[66-68]。同样, 关于在使用第二代 ALK 抑制剂 (如 alectinib 或 ceritinib) 后使用 lorlatinib 的序贯治疗方式的重要性仍不明确。临床前研究表明, alectinib 和 ceritinib 均对 lorlatinib 耐药突变位点抵抗。Fan 等^[69] 研究比较 alectinib 在 ALK-TKI 初治组与 crizotinib 组的临床疗效, 结果显示 ALK 抑制剂初治组的 ORR 显著优于 crizotinib 组 (87% vs 52%)。此外, III 期 ALUR 研究 (NCT02604342) 比较了经 crizotinib 治疗后的 ALK 阳性肺癌患者在 alectinib 和化疗的临床疗效, 两组患者中位 PFS 分别为 9.6 个月 (95% CI, 6.9~12.2 个月)

和 1.4 个月 (95% CI, 1.3~1.6 个月)^[70]。另一项 III 期 J-ALEX 试验比较 alectinib 作为初治与接受 crizotinib 后治疗选择的临床疗效, 两组中位 PFS 分别为 20.3 个月 (95% CI, 20.3 个月~未达到) 和 8.2 个月 (95% CI, 6.4~15.7 个月)^[18]。以上临床研究均提示, 于 crizotinib 治疗后使用 alectinib 可能有损其临床疗效。然而, 是否预先接受化疗对于 alectinib 的临床疗效似乎未产生影响^[18]。因此, 通过借鉴 alectinib 临床试验并探索 lorlatinib 在靶向治疗的用药顺序起着至关重要的作用。

8.2 联合治疗策略 近年来, 免疫治疗为 NSCLC 患者开辟了一个全新的领域, 通过增强人体自身免疫系统来清除肿瘤细胞。另外, 一项旨在比较 avelumab 联合 crizotinib 或 lorlatinib 治疗方案在晚期 NSCLC 患者中的临床疗效的 I b/II 期临床研究 (NCT02584634) 正在开展^[58]。此外, 另一项 I/II 期临床试验 (CheckMate 370) 将 nivolumab 联合 crizotinib 的组合治疗作为 NSCLC 患者的一线治疗选择^[71]。一项 I/II 期临床试验 (NCT02898116) 关于 PD-L1 抑制 (durvalumab) 与 ensartinib 联合治疗 ALK 阳性 NSCLC 临床疗效正在开展^[72]。然而, 关于免疫治疗与 ALK 抑制剂的联合治疗能否成为 NSCLC 全新高效的治疗策略, 这仍需大量临床试验进一步证实。

另外, ALK 抑制剂与旁路 (如包括 EGFR 突变、KRAS 突变、KIT 扩增、ErbB、MET 扩增及下游信号通路 IGF-1R 等 ALK 非依赖型耐药信号通路)^[44] 抑制剂联合治疗手段也可能成为另一种克服耐药的联合治疗策略。这些联合治疗方案极大丰富了 ALK 阳性 NSCLC 患者的用药选择。

8.3 潜在疗效标志物 目前, 有关评估 lorlatinib 的临床疗效潜在标志物的研究十分有限。一项研究表明, EML4-ALK 变体 3 较 EML4-ALK 变体 1 患者发生 ALK 耐药突变率显著增加 (57% vs 30%, $P=0.023$); 其中 ALK G1202R 突变在 EML4-ALK 变体 3 中较变体 1 中更为常见 (32% vs 0); 此外, 在 29 例接受 lorlatinib 治疗患者中 EML4-ALK 变体 3 较 EML4-ALK 变体 1 患者的中位 PFS 显著延长 (11.0 个月 vs 3.3 个月; $HR=0.31$, $P=0.011$)。这表明 EML4-ALK 变体 3 可能与 ALK 耐药突变 (尤其是 G1202R 突变) 发生发展相关^[73]。由于缺乏足够的临床样本量, EMLK-ALK 融合变体亚型与临床转归和 (或) 耐药机制的关联仍需基础与临床研究不断深入探索。这一研究初步表明, 特异性 EMLK-ALK 融合变体亚型可能作为 lorlatinib 疗效评估的潜在生物标志物, 进一步明确 ALK 阳性患者的变体亚型, 为 NSCLC 患者治疗提供“个体化”指导。

9 结语

伴随 ALK、ROS1 和 EGFR 等肺癌驱动致癌突变相继确定和相应靶向药物的研发与应用, 靶向治疗标志着肿瘤治疗正迈入基于分子标记物的医学时代。继第一、二代 ALK 抑制剂后, 第三代 ALK 抑制剂 lorlatinib 显著改善了 ALK 阳性 NSCLC 患者靶向治疗现状, 将 NSCLC 靶向治疗推向新的征程。当前临床研究数据均显示, lorlatinib 具有高效性、安全性和抗肿瘤优越性。因此, 研究者拭目以待通过更多临床试验以阐明 lorlatinib 治疗优势及最佳治疗策略, 期望将靶向治疗精准化、高效化、个体化, 进而提高生存受益, 延缓生存时长, 改善生存质量, 减轻经济负担。

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424.
- [2] Rosell R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1354-1356.
- [3] Hsu WH, Yang JC, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: i3-i9.
- [4] Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, et al. Scientific advances in lung cancer 2015 [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: 613-638.
- [5] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448: 561-566.
- [6] Gainor JF, Varghese AM, Ou SHI, et al. *ALK* rearrangements are mutually exclusive with mutations in *EGFR* or *KRAS*: an analysis of 1, 683 patients with non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 4273-4281.
- [7] Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 5581-5590.
- [8] Ogura H, Nagatake-Kobayashi Y, Adachi J, et al. TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 5519.
- [9] Shaw AT, Bang YJ. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 683-684.
- [10] Chin LP, Soo RA, Soong R, et al. Targeting *ROS1* with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7: 1625-1630.
- [11] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced *ALK*-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2385-2394.
- [12] Nishio M, Kim DW, Wu YL, et al. Crizotinib versus chemotherapy in Asian patients with ALK-Positive advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50: 691-700.
- [13] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2167-2177.
- [14] Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2537-2539.
- [15] Ou SHI, Ahn JS, 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: 661-668.
- [16] Shaw AT, 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: 234-242.
- [17] 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: 2490-2498.
- [18] 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 [J]. *Lancet*, 2017, 390: 29-39.
- [19] 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: 917-929.
- [20] 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: 829-838.
- [21] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 863-870.
- [22] Wu YL, Yang JCH, Kim DW, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1405-1411.
- [23] Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting *ROS1* gene fusions in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 4570-4579.
- [24] Sullivan I, Planchard D. Targeting *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer: an update [J]. *Future Oncol*, 2017, 13: 1213-1217.
- [25] Avrillon V, Pérol M. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2017, 13: 321-335.
- [26] Le T, Gerber DE. ALK alterations and inhibition in lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 42: 81-88.
- [27] Collier TL, Normandin MD, Stephenson NA, et al. Synthesis and preliminary PET imaging of ¹¹C and ¹⁸F isotopologues of the *ROS1*/*ALK* inhibitor lorlatinib [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15761.

- [28] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with *ALK* or *ROS1* rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 1590-1599.
- [29] Elleraas J, Ewanicki J, Johnson TW, et al. Conformational studies and atropisomerism kinetics of the ALK clinical candidate lorlatinib (PF-06463922) and desmethyl congeners [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55: 3590-3595.
- [30] Peters S, Zimmermann S. Management of resistance to first-line anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Curr Treat Option Oncol*, 2018, 19: 37.
- [31] Sharma GG, Mota I, Mologni L, et al. Tumor resistance against ALK targeted therapy-where it comes from and where it goes [J]. *Cancers*, 2018. DOI:10.3390/cancers10030062.
- [32] Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer [J]. *Nat Med*, 2012, 18: 378-381.
- [33] Choi YL, Lira ME, Hong M, et al. A novel fusion of *TPR* and *ALK* in lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 563-566.
- [34] Zou HY, Li QH, Engstrom LD, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1 / ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 3493-3498.
- [35] Mano H. Non-solid oncogenes in solid tumors: *EML4-ALK* fusion genes in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99: 2349-2355.
- [36] Gainor JF, Chi AS, Logan J, et al. Alectinib dose escalation reinduces central nervous system responses in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer relapsing on standard dose alectinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11: 256-260.
- [37] Bansal P, Osman D, Gan GN, et al. Recent advances in targetable therapeutics in metastatic non-squamous NSCLC [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 112.
- [38] Hardin C, Wang F, Cheng HY. Precision drug development in *ROS1*-positive lung cancer [J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2017, 2: 99-107.
- [39] Sun HY, Li YY, Tian S, et al. P-loop conformation governed crizotinib resistance in G2032R-mutated *ROS1* tyrosine kinase: clues from free energy landscape [J]. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10: e1003729.
- [40] Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: 1611-1625.
- [41] Song A, Kim TM, Kim DW, et al. Molecular changes associated with acquired resistance to crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 2379-2387.
- [42] Facchinetti F, Loriot Y, Kuo MS, et al. Crizotinib-resistant *ROS1* mutations reveal a predictive kinase inhibitor sensitivity model for *ROS1*- and *ALK*-rearranged lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 5983-5991.
- [43] Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28: 70-81.
- [44] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in *ALK*-rearranged lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6: 1118-1133.
- [45] Guan J, Tucker ER, Wan H, et al. The ALK inhibitor PF-06463922 is effective as a single agent in neuroblastoma driven by expression of ALK and MYCN [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9: 941-952.
- [46] Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2, 10, 16-trimethyl-15-oxo-10, 15, 16, 17-tetrahydro-2*H*-8, 4 - (metheno)pyrazolo[4, 3-*h*] [2, 5, 11] - benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations [J]. *J Med Chem*, 2014, 57: 4720-4744.
- [47] Basit S, Ashraf Z, Lee K, et al. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: clinical and designing strategy update of lorlatinib [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 134: 348-356.
- [48] Shaw AT, Bauer TM, Felip E, et al. Clinical activity and safety of PF-06463922 from a dose escalation study in patients with advanced *ALK*⁺ or *ROS1*⁺ NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 8018.
- [49] Yamazaki S, Lam JL, Zou HY, et al. Mechanistic understanding of translational pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in nonclinical tumor models: a case study of orally available novel inhibitors of anaplastic lymphoma kinase [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43: 54-62.
- [50] Versteeg R, George RE. Targeting ALK: the ten lives of a tumor [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6: 20-21.
- [51] Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3509.
- [52] Bauer T, Solomon BJ, Besse B, et al. Clinical activity and safety of the ALK / ROS1 TK inhibitor PF-06463922 in advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10: S239.
- [53] Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced *ALK*⁺ or *ROS1*⁺ non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 9009.
- [54] Solomon B, Shaw A, Ou S, et al. Phase 2 study of lorlatinib in patients with advanced *ALK*⁺/*ROS1*⁺ non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12: S1756.
- [55] Ou S, Shaw A, Riely G, et al. Clinical activity of lorlatinib in patients with *ROS1*⁺ advanced non-small cell lung cancer: phase 2 study cohort EXP-6 [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: S322-S323.
- [56] Bauer T, Shaw A, Johnson M, et al. Brain penetration of

- lorlatinib and cumulative incidence rates for CNS and non CNS progression from a phase 1/2 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: S382-S383.
- [57] Pfizer. A Phase 1b/2, open-label, dose-finding study to evaluate safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of avelumab (msb0010718c) in combination with either crizotinib or Pf-06463922 in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. (2018-12-17) [2019-01-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02584634>.
- [58] Shaw AT, Lee SH, Ramalingam SS, et al. Avelumab (anti-PD-L1) in combination with crizotinib or lorlatinib in patients with previously treated advanced NSCLC: phase 1b results from JAVELIN Lung 101 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 9008.
- [59] Pfizer. A phase 3, randomized, open-label study of lorlatinib (Pf-06463922) monotherapy versus crizotinib monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2018-12-25) [2019-01-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608>.
- [60] Facchinetti F, Gnetti L, Balestra V, et al. Sarcoid-like reaction mimicking disease progression in an ALK-positive lung cancer patient receiving lorlatinib [J]. *Invest New Drugs*, 2018. DOI: 10.1007/s10637-018-0652-3.
- [61] Betton M, Gounant V, Sannier A, et al. Minimal change disease induced by lorlatinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: e154-e156.
- [62] Desai A, Sriwastava S, Gadgeel SM, et al. New onset myasthenia gravis in a patient with non small cell lung cancer treated with lorlatinib a novel anti-cancer agent [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 100-101.
- [63] Chabrol A, Mayenga M, Hamid AM, et al. Lorlatinib-induced pulmonary arterial hypertension [J]. *Lung Cancer*, 2018, 120: 60-61.
- [64] Infarinato NR, Park JH, Krytska K, et al. The ALK/ROS1 inhibitor PF-06463922 overcomes primary resistance to crizotinib in ALK-driven neuroblastoma [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6: 96-107.
- [65] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 113-125.
- [66] Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 54-56.
- [67] Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8: 714-729.
- [68] Chong CR, Bahcall M, Capelletti M, et al. Identification of existing drugs that effectively target NTRK1 and ROS1 rearrangements in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 204-213.
- [69] Fan JS, Xia ZF, Zhang XL, et al. The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK⁺ NSCLC: a systematic review and meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1105-1115.
- [70] 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: 1409-1416.
- [71] Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: 682-688.
- [72] Ludwig Institute for Cancer Research. A phase 1/2 study of ALK inhibitor, ensartinib (X-396), and anti-PD-L1, durvalumab (ME-DI 4736), in subjects with ALK-rearranged (ALK-positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) [EB/OL]. (2018-11-21) [2019-01-07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02898116>.
- [73] Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, et al. Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 1199-1206.