劳拉替尼治疗非小细胞肺癌临床疗效的 Meta 分析及其安全性评价Δ

王　青[1*],赵　璐[2],吴　尚[2],刘夏铭[3],曹　璐[1#](1.南京医科大学附属儿童医院药学部,南京　210008;2.浙江中医药大学生命科学学院,杭州　310053;3.华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科,武汉　430030)

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2023)02-0212-07
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.018

摘　要　目的:基于 Meta 分析方法,评价劳拉替尼治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效,并探讨劳拉替尼致药品不良反应(ADR)的临床表现、特点、规律及转归,为临床安全用药提供参考。方法:检索中国知网、万方数据库、PubMed 和 Web of Science 等数据库,纳入关于劳拉替尼治疗 NSCLC 的随机对照试验[劳拉替尼组患者在有或无用药基础上采用劳拉替尼治疗方案,对照组患者采用第 1 代和(或)第 2 代间变性淋巴瘤激酶(ALK)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗方案]进行 Meta 分析,并纳入劳拉替尼致 ADR 的文献进行分析。结果:共纳入 5 项符合条件的随机对照试验,包含 622 例患者(劳拉替尼组 308 例,对照组 314 例),以客观缓解率(ORR)为主要结局指标。Meta 分析结果显示,劳拉替尼组患者 ORR 明显优于对照组,差异有统计学意义($OR=2.31$,95%$CI=1.62\sim3.28$,$P<0.000\ 01$),表明劳拉替尼的疗效较前 2 代药物显著。同时收集到劳拉替尼所致 ADR 14 例,其中男性患者 6 例,女性患者 8 例;>60~70 岁年龄段患者较多,共 7 例;大多数 ADR 发生在用药 2 周后,主要涉及呼吸系统及心血管系统损害;所有的 ADR 经停药和(或)对症支持治疗后,症状好转或改善;2 例经停药或减量再次使用后症状再现。结论:作为第 3 代治疗 NSCLC 的 ALK-TKI,劳拉替尼治疗 NSCLC 的水平显著提高。但是,临床上使用劳拉替尼时需严格监控胆固醇和三酰甘油水平,同时在用药早期需警惕中枢神经系统损害及交叉不良反应的发生。

关键词　劳拉替尼;非小细胞肺癌;Meta 分析;药品不良反应;药物安全性评价

Meta-Analysis and Safety Evaluation on Clinical Efficacy of Lorlatinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung CancerΔ

WANG Qing[1], ZHAO Lu[2], WU Shang[2], LIU Xiaming[3], CAO Lu[1](1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2. College of Life Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. Dept. of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of lorlatinib in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) based on Meta-analysis method, and to probe into the clinical manifestations, characteristics, patterns and outcomes of adverse drug reactions (ADR) induced by lorlatinib, so as to provide references for the clinical safe medication. METHODS: By retrieving CNKI, Wanfang Data, PubMed, Web of Science and other database, randomized controlled trials (RCT) on lorlatinib in the treatment of NSCLC [the lorlatinib group was given lorlatinib regimen with or without other medication, and the control group was given the first and (or) the second generation of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-tyrosine kinase inhibitor (TKI) regimen] were enrolled for Meta-analysis, and studies on ADR induced by lorlatinib were also analyzed. RESULTS: Totally 5 eligible RCT were enrolled, including 622 patients (308 cases in the lorlatinib group, 314 cases in the control group), the objective remission rate (ORR) was used as the main outcome indicator. The results of Meta-analysis showed that the ORR of the lorlatinib group was higher than that of the control group, with statistically significant difference ($OR=2.31$, 95%$CI=1.62\text{-}3.28$, $P<0.000\ 01$), which indicated that the efficacy of lorlatinib was significant compared with the previous 2 generations of drugs. Fourteen cases of ADR induced by lorlatinib were also collected, including 6 male patients and

Δ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82072838);浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划立项项目(No. 2022R410A038)
* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:591930674@qq.com
# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学与临床药学。E-mail:ahcaolu@163.com

8 female patients; there were more patients in the age group of >60 to 70 years old, with 7 cases; most ADR occurred at 2 weeks after medication, mainly involved cardiovascular system damage and respiratory system damage; all ADR were improved after drug withdrawal and (or) symptomatic supportive treatment; 2 cases showed no improvement or aggravation of symptoms at recurrence. CONCLUSIONS: As the third generation of ALK-TKI to treat NSCLC, the level of loratinib to treat NSCLC was significantly improved. However, clinical application of lorlatinib requires strict monitoring on cholesterol and triacylglycerol levels, as well as vigilance against central nervous system damage and cross-adverse drug reactions in the early phase of drug administration.

KEYWORDS Lorlatinib; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis; Adverse drug reactions; Drug safety evaluation

劳拉替尼为全球首个用于治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的第3代间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),具有ALK和c-ROS原癌基因1(ROS1)双重受体酪氨酸激酶抑制作用。劳拉替尼自2015年获得美国食品药品监督管理局罕用药认定后,经加速审批,于2018年11月首次获批上市,用于治疗既往接受过至少一种ALK-TKI治疗,但病情继续进展的ALK阳性和(或)ROS1阳性转移性NSCLC患者。2022年4月29日,经国家药品监督管理局批准,劳拉替尼在我国上市,单药应用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。与其他ALK-TKI类似,劳拉替尼的总体耐受性较好,药品说明书记载的常见药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)为周围神经病变、认知影响、水肿、关节痛、疲劳、呼吸困难和体重增加等。随着劳拉替尼在临床上的不断应用,陆续有研究报道了劳拉替尼的疗效,亦有其致ADR的个案报道,但均无系统性研究。本研究基于Meta分析方法,评价劳拉替尼治疗NSCLC的疗效,并对劳拉替尼致ADR的个案报道进行回顾性分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:国内外文献数据库收录的随机对照试验(RCT)、原始病例文献及劳拉替尼致ADR的个案报道,且具有完善的临床记录或对照。

1.1.2 研究对象:符合病理学、细胞学或组织学的NSCLC诊断标准。(1)在Meta分析中,条件包含ALK基因重排或ROS1基因重排的罹患NSCLC的患者群体;(2)在药物致ADR分析中,条件包含ALK基因重排、ROS1基因重排或转移性NSCLC的患者群体,以及按照《药品不良反应报告和监测管理办法》判断为"肯定""很可能"和"可能"的ADR个案报道。以上研究中,国籍、种族和性别均不限。

1.1.3 干预措施:劳拉替尼组在有或无用药基础上采用劳拉替尼治疗方案,对照组采用第1代和(或)第2代ALK-TKI治疗方案。

1.1.4 结局指标:(1)在劳拉替尼疗效的Meta分析中,选用客观缓解率(ORR)作为临床结局指标;(2)在药物致ADR分析中不限定结局指标,以临床诊断产生的不良反应(如尿蛋白、呼吸困难、积液和高热等)为结局指标。

1.1.5 排除标准:(1)在Meta分析中,排除回顾性和其他临床对照研究;重复发表、综述、动物实验、信件和评论等文献;个案报道的非RCT类研究论文;无本研究所述临床指标或相关数据无法提取等文献。(2)在药物致ADR分析中,排除动物实验、临床试验或综述;与洛拉替尼无关的不良反应病例报道;重复报道的文献或资料不全的文献。

1.2 文献检索策略

以"Lorlatinib""PF-06463922""non-small cell lung cancer""NSCLC""drug reaction""adverse event""ADR"和"ADRs"等为英文检索词,以"劳拉替尼""洛拉替尼""非小细胞肺癌""不良反应"和"不良事件"等为中文检索词,对劳拉替尼的ADR报道文献及其治疗NSCLC的相关文献进行检索;采取主题词交叉补充自由词的形式进行检索,必要时进行模糊检索,不超出检索范围。对以下数据库进行单独检索:中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science。检索时限为建库至2022年9月;语种为中文和英文。

1.3 文献的选择与处理

在Meta分析中,文献的筛选与质量评价均由2名作者独立完成,如意见相悖,则增加1名研究人员并在第三方讨论后达成共识;若存在本研究所述临床指标无法识别和(或)无法提取则直接排除,三方讨论无争议后继续提取,必要时进行数据转换。根据纳入标准评估患者情况和ORR,提取的数据包括PMID、第一作者、出版年份、病例数、分组情况、ORR以及不良反应。

在药物致ADR分析中,采用回顾性研究方法,详细阅读各个案报道的ADR,通过Excel软件建立病例资料数据库,提取患者的年龄、性别、原发疾病、用药情况,ADR的发生时间、累及器官和(或)系统及临床表现、处理及转归、关联性等有效信息,进行统计分析。

1.4 Meta分析质量评价

在Meta分析中,文献质量评价依据系统评估干预措施的Cochrane平台,采用风险偏倚评估的方法,从研究的随机性(随机序列生成)、分配隐藏、参与者与研究者的盲度、数据结果完整性、结果评估的盲目性、选择报告偏差和其他偏倚风险等7个方面进行评估。评估等级分为"高风险""低风险"和"未知风险"。

1.5 统计学分析

统计学分析过程基于 RevMan 5.3 软件统计相关数据。对于二分类变量的数据，采用优势比（*OR*）作为合并效应量，以 ORR 作为疗效评估数据进行评估，加以 95%*CI* 表示。若 *OR* 的 95%*CI* 不包含 1，代表两组的差异具有统计学意义。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性，当 $P>0.1$、$I^2<50\%$ 时，采用固定效应模型；若合并研究的 $P\leqslant 0.1$、$I^2\geqslant 50\%$ 时，采用随机效应模型。根据数据生成倒漏斗图对纳入文献的发表偏倚进行评估，同时对药物致 ADR 分析中纳入文献的不良反应情况进行数据评估。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

在数据库中检索到 276 篇文献，筛选物种为“人类”之后为 204 篇；根据纳入与排除标准，仅收集临床 RCT 研究及已有的 Meta 分析论文共 31 篇，将 Meta 分析论文去除之后为 22 篇；通过阅读摘要及全文，排除数据不完整和无特定方法的文献，最终纳入 5 篇文献[1-5]，语言为英文。Meta 分析的文献筛选流程及结果见图 1。在药物致 ADR 分析中，收集到病例报道相关文献 13 篇（均为英文文献）[6-18]，包含病例 14 例。

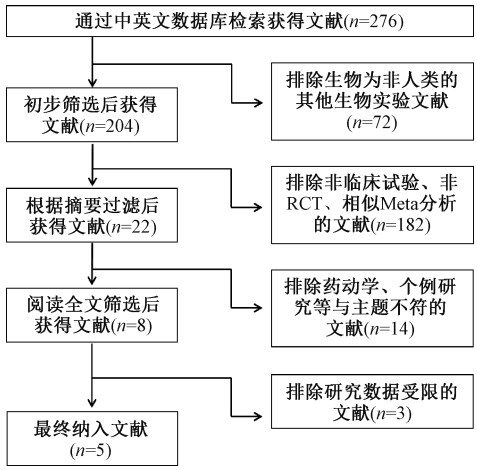

图 1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

共纳入 5 项符合条件的 RCT 研究进行 Meta 分析，包含患者 622 例，其中劳拉替尼组 308 例，对照组 314 例；对照组采用第 2 代 ALK-TKI 和（或）其他药物治疗，见表 1。

表 1 Meta 分析中纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of documents included in Meta-analysis

文献	病例数		干预措施		疗程/d	结局指标
	劳拉替尼组	对照组	劳拉替尼组	对照组		
Shaw 等（2020 年）[1]	149	147	劳拉替尼 1 次 100 mg，1 日 1 次	克唑替尼 1 次 250 g，1 日 2 次	28	ORR
Shaw 等（2019 年）[2]	21	40	劳拉替尼 1 次 100 mg，1 日 1 次（仅在第 1 期从 1 日 10 mg、1 日 1 次增至 1 日 100 mg、1 日 2 次）	既往仅接受过克唑替尼治疗	21	ORR
Solomon 等（2018 年）[3]	30	59	劳拉替尼 1 次 100 mg，1 日 1 次	既往仅接受过克唑替尼治疗	21	ORR
Shaw 等（2017 年）[4]	41	26	劳拉替尼 1 次 10~200 mg，1 日 1 次	接受过 2 次或 2 次以上 TKI 治疗	21	ORR
Lu 等（2022 年）[5]	67	42	劳拉替尼 1 次 100 mg，1 日 1 次	既往接受过克唑替尼以外的药物治疗或未使用克唑替尼治疗	21	ORR

劳拉替尼致 ADR 病例报告统计见表 2。14 例 ADR 个案报道中，男性患者 6 例（占 42.9%），女性患者 8 例（占 57.1%），男女比例为 1∶1.3；患者年龄为 41~70 岁，平均（58.5±11.1）岁，其中>60 岁的患者 8 例，见表 3；其中，12 例（占 85.7%）为 ALK 基因重排者，2 例（占 14.3%）为 ROS1 基因重排者。

2.3 纳入文献的质量评价

Meta 分析中共纳入 5 篇英文文献，绝大多数文献有多组的对照研究、明确的随机化方法和研究设计等，其中 1 篇文献的设计思路与其余 4 篇不同，但均有 RCT 设计；5 篇文献的研究随机性方面均为“低风险”；在其余偏倚风险中，均有出现“高风险”或“未知风险”，但经过三方评价，结论为不影响总体风险；最终评价结果为 5 篇文献均为高质量论文，见图 2—3。

2.4 发表偏倚分析

以结局指标 ORR 为例，分析纳入 5 篇文献的发表偏倚情况。结果显示 5 篇文献均在漏斗图内，双侧基本对称，由于纳入的总体文献数量较少，且根据距离权重进行分析，尚未发现明显的发表偏倚，见图 4。

2.5 Meta 分析结果

本次 Meta 分析共纳入 5 篇文献，均报告了 ORR。根据

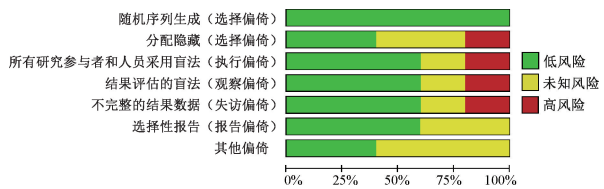

图 2 纳入文献的偏倚风险评估图

Fig 2 Diagram of risk of bias assessment of enrolled literature

Meta 分析结果，劳拉替尼组患者的 ORR 高于对照组，差异有统计学意义（*OR*=2.31，95%*CI*=1.62~3.28，*P*<0.000 01），表明劳拉替尼的效果更好，见图 5。

2.6 劳拉替尼致 ADR 的个案分析

2.6.1 ADR 的发生及用药情况：14 例劳拉替尼所致 ADR 的个案报道中，ADR 发生时间为用药后 1 d 至 6 个月，主要发生于用药 2 周后，共 11 例（占 78.6%），其中用药后 1~3 个月发生 ADR 的病例数最多（6 例，占 42.9%），见表 4；劳拉替尼的药品说明书中推荐剂量为 1 日口服 100 mg，上述 14 例发生 ADR 的患者中，9 例（占 64.3%）给药剂量为 100 mg、1 日 1 次，2 例（占 14.3%）为 50 mg、1 日 2 次，3 例（占 21.4%）未提及，见表 2。

表 2　劳拉替尼致 ADR 病例报告统计

Tab 2　Case reports of ADR induced by lorlatinib

文献	原发疾病	第 1、2 代 ALK-TKI 用药史	ADR 的临床表现	ADR 发生时间（用药后）/d	处理及转归	关联性评价
Chabrol 等（2018 年）[6]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、色瑞替尼	呼吸困难、肺动脉高压	30	停药，使用呋塞米和他达拉非；改善	很可能
Chabrol 等（2018 年）[6]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、色瑞替尼	呼吸困难、肺动脉高压	60	停药，使用呋塞米和他达拉非；改善	很可能
Betton 等（2018 年）[7]	ROS1 基因重排 NSCLC	克唑替尼	弥漫性水肿、蛋白尿和肾病综合征	30	暂时停药；好转后继续用药再现	很可能
Mohammadi 等（2021 年）[8]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、布加替尼	高胆固醇血症、体重增加	42	加服阿托伐他汀；好转	很可能
Monzonís 等（2019 年）[9]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、艾乐替尼和布加替尼	呼吸困难、低氧血症、高热和早发性肺炎	1	停药，静脉注射甲泼尼龙，口服类固醇减量；好转后改化疗	很可能
Facchinetti 等（2019 年）[10]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、布加替尼和色瑞替尼	肺结节样肉芽肿伴淋巴结肿大	90	手术切除；好转	可能
Desai 等（2018 年）[11]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼、色瑞替尼	重症肌无力	90	减量为 50 mg、1 日 1 次，加服溴吡斯的明、硫唑嘌呤、泼尼松；改善	可能
Lee 等（2021 年）[12]	ROS1 基因重排 NSCLC	克唑替尼	蛋白尿	8	改剂量为 75 mg、1 日 1 次；好转；继续用药 8 个月后蛋白尿再现	很可能
Toyozawa 等（2020 年）[13]	ALK 基因重排 NSCLC 伴恶性胸腔积液	布加替尼、艾乐替尼	高胆固醇血症、高三酰甘油血症逐渐恶化和肺动脉血栓	90	停药，使用肝素 1 周后改为利伐沙班口服；好转（2 个月后疾病进展死亡）	很可能
Yildiz 等（2021 年）[14]	ALK 基因重排 NSCLC	克唑替尼	发热、腹痛、高血糖、高三酰甘油血症和急性胰腺炎	120	暂时停药，给予阿托伐他汀、非诺贝特和二甲双胍；好转	很可能
Nakano 等（2022 年）[15]	ALK 基因重排 NSCLC 伴 2 型糖尿病	艾乐替尼	体重增加、血脂异常和恶性高血糖	92	强化胰岛素治疗、维格列汀改为利格列汀；好转	很可能
Mellacheruvu 等（2022 年）[16]	ALK 基因重排 NSCLC 伴糖尿病、鱼鳞病、慢性病史肾脏疾病	克唑替尼	幻觉、言语不清	3	暂时停药 2 d，减量为 50 mg、1 日 1 次；好转	很可能
Harrison 等（2022 年）[17]	ALK 基因重排 NSCLC 伴哮喘、抑郁症	艾乐替尼	肺炎、呼吸困难、干咳、心房颤动和胸腔积液	21	停药，吸氧，使用抗菌药物和全身性皮质类固醇治疗；改善（2 个月后死于肠梗阻）	很可能
Gleue 等（2021 年）[18]	ALK 基因重排 NSCLC	艾乐替尼	皮肤结节性肉芽肿、皮肤肉瘤	120	停药；好转	很可能

表 3　不同年龄段发生 ADR 患者的性别分布

Tab 3　Distribution of genders of patients with ADR in different age group

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
>30~40	1	0	1	7.1
>40~50	1	1	2	14.3
>50~60	1	2	3	21.4
>60~70	3	4	7	50.0
>70~80	0	1	1	7.1
合计	6	8	14	100.0

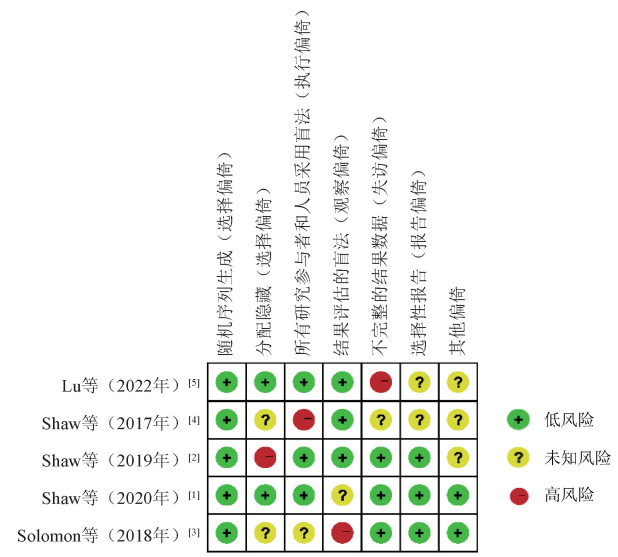

图 3　纳入文献的偏倚风险总图

Fig 3　General diagram of risk of bias of enrolled literature

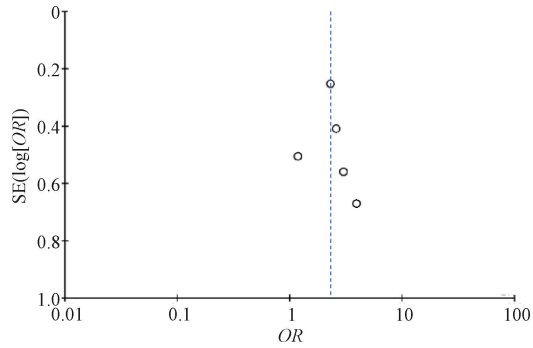

图 4　纳入文献的发表偏倚分析漏斗图

Fig 4　Funnel plot of publication bias analysis of enrolled literature

2.6.2　ADR 累及器官和（或）系统及临床表现：15 例劳拉替尼所致 ADR 的个案报道中，以心血管系统损害最为多见，其次为神经系统损害和呼吸系统损害，见表 5。

2.6.3　ADR 发生后的处理及转归：14 例劳拉替尼所致 ADR 的个案报道中，5 例（占 35.7%）在对症处理的同时（或后）维持原剂量给药，3 例（占 21.4%）进行减量给药，另外 6 例（占 42.9%）停药处理；所有病例的 ADR 经停药和（或）对症支持治疗后症状均好转或改善，2 例患者因疾病进展死亡，见表 2。

2.6.4　关联性评价：14 例劳拉替尼所致 ADR 的个案报道中，新发现的 ADR 有 6 例（占 42.9%），分别为肺动脉血栓、肾病综合征、重症肌无力、急性胰腺炎、皮肤肉瘤和肺结节样肉芽肿伴淋巴结肿大；按照《药品不良反应报告和监测管理办法》，判

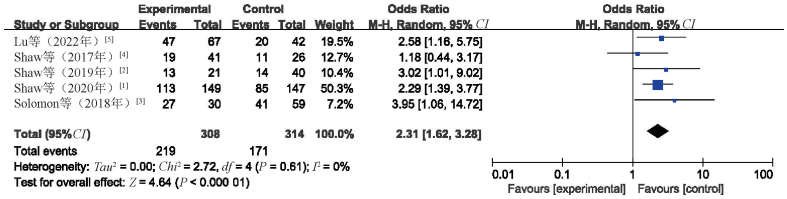

图 5　劳拉替尼组与对照组患者 ORR 比较的 Meta 分析森林图

Fig 5　Meta-analysis on comparison of ORR levels between lorlatinib group and control group

表 4　劳拉替尼致 ADR 的发生时间分布

Tab 4　Time distribution of ADR induced by lorlatinib

时间(用药后)/d	ADR/例	构成比/%
1~7	2	14.3
8~14	1	7.1
15~30	2	14.3
31~90	6	42.9
91~180	3	21.4
合计	14	100.0

表 5　劳拉替尼致 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

Tab 5　Organs and (or) systems involved by ADR induced by lorlatinib and clinical manifestations

累及器官和(或)系统	ADR/例	构成比/%	临床表现
心血管系统	4	28.6	胸腔积液、肺动脉高压、肺动脉血栓和高胆固醇血症
神经系统	2	14.3	幻觉、重症肌无力
呼吸系统	3	21.4	肺炎、肺结节样肉芽肿伴淋巴结肿大
泌尿系统	2	14.3	蛋白尿、肾病综合征
皮肤及其附件	1	7.1	皮肤肉瘤
内分泌系统	1	7.1	恶性高血糖
消化系统	1	7.1	急性胰腺炎
合计	14	100.0	

断为“很可能”相关的有 12 例(占 85.7%),“可能”相关的为 2 例(14.3%),见表 2。

3　讨论

3.1　劳拉替尼治疗 NSCLC 的临床现状

本次 Meta 分析经仔细阅读文献后,最终纳入 5 篇着重于劳拉替尼用于 NSCLC 的安全性评价和对照研究的 RCT 文献[1-5]。在研究中发现,劳拉替尼治疗 NSCLC 是一个有效的策略,Meta 分析结果表明,相比于其他对照组(第 1、2 代 ALK-TKI 治疗),劳拉替尼的治疗效果较高,劳拉替尼组患者的 ORR 高于对照组。同时,研究结果提示,先前从未使用过 ALK-TKI 的患者使用劳拉替尼的效果优于先前使用过其他治疗药物的患者。

3.2　患者年龄、性别与劳拉替尼致 ADR 的关系

ADR 分析共纳入 14 例患者[6-18],男性患者 6 例,女性患者 8 例。由于病例数较少,无法判定 ADR 的发生是否与性别相关。80%~85%的肺癌为 NSCLC[19]。肺癌的发病率在 40 岁以下人群中较低,随着年龄的增长,65~84 岁人群肺癌发病率最高[20]。在美国,肺癌患者的年龄中位数为 71 岁,约 90%的诊断和死亡发生在年龄>55 岁的患者中[21]。本研究中,使用劳拉替尼发生 ADR 的患者年龄为 41~70 岁,平均(58.5±11.1)岁,符合肺癌年龄的流行病学特征;其中 8 例患者年龄>60 岁,提示 ADR 的发生除了可能与 NSCLC 发病年龄相关,还可能与老年人特殊的生理、病理状态相关。

3.3　劳拉替尼致 ADR 的发生时间与用药剂量

本研究中,劳拉替尼致 ADR 的发生时间最早为服用劳拉替尼 1 d 后出现的早发性肺炎,最迟为用药 4 个月后出现的急性胰腺炎和皮肤肉瘤;最长持续时间为 16 个月,ADR 表现为重症肌无力。14 例 ADR 病例中,有 6 例的 ADR 发生于用药后 1~3 个月,包括 4 例心血管系统损害、1 例神经系统损害和 1 例呼吸系统损害。值得关注的是,本研究中的心血管系统损害均发生于该时间段;由于其他系统 ADR 的发生时间差异较大,建议在用药的整个阶段密切监护患者可能发生的 ADR。此外,本研究中,有 3 例 ADR 未报道用药剂量,分别为皮肤肉瘤、急性胰腺炎和肾病综合征,均为新发现的 ADR,占本研究中新发现 ADR 的 50.0%。不能排除更高剂量劳拉替尼引起新的和(或)严重的 ADR 的可能。

3.4　劳拉替尼致心血管系统相关疾病

劳拉替尼总体耐受性良好,最常见的实验室检查异常为高胆固醇血症和高三酰甘油血症[1]。本研究中发现 3 例与高胆固醇血症、高三酰甘油血症相关的 ADR,分别为肺动脉血栓、急性胰腺炎和高血糖。有 Meta 分析结果提示,高胆固醇血症、高三酰甘油血症是静脉血栓栓塞和动脉粥样硬化的高危险因素[22]。同时,高三酰甘油血症还是急性胰腺炎的第三大常见原因,当血清三酰甘油>500 mg/dL 时,急性胰腺炎风险明显升高[23-24]。有Ⅱ期临床试验结果提示,劳拉替尼致高血糖发生率仅为 2.2%[25]。本研究中发现,患者本身患有糖尿病,在血糖控制良好的情况下服用劳拉替尼后,发生恶性高血糖事件,伴血脂异常和体重增加。推测可能是由于增加的脂肪组织引起的胰岛素抵抗导致高血糖,进而引起体重的增加。鉴于高胆固醇血症和高三酰甘油血症所引发的不良后果,《洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识》[26]提出劳拉替尼介入治疗前应根据是否伴有既存血脂异常及其程度进行分层,以确定患者开始治疗的可能性、是否需要调节血脂层面的干预,在开始劳拉替尼治疗后 1 个月和 2 个月时,以及之后定期(每 3 个月 1 次)监测血清胆固醇和三酰甘油水平。调节血脂药首选虑匹伐他汀、普伐他汀或瑞舒伐他汀,因为其对劳拉替尼代谢所需的特定 CYP450 酶影响较小[27]。此外,仅建议胆固醇>500 mg/dL和(或)三酰甘油>1 000 mg/dL 的患者考虑暂时停用劳拉替尼[25]。

3.5　劳拉替尼致神经系统相关疾病

针对治疗期间检出的多种 ALK 激酶域耐药突变问题,劳

拉替尼具有广谱且高效的活性以解决,此外还具有强大的穿透血脑屏障的效力[28]。但有Ⅰ期临床研究报告了剂量相关的中枢神经系统毒性发生在接受劳拉替尼 200 mg、1 日 1 次的健康人群中,临床表现为言语精神状态恶化甚至词汇发现困难[4]。当劳拉替尼出现神经系统反应时,应根据严重程度调整劳拉替尼的剂量[29]。本研究中发现,2 例发生神经系统损害患者的劳拉替尼初始剂量均为 100 mg、1 日 1 次,停药后均好转。1 例中枢神经系统损害为给药 7 d 内出现[16]。提示中枢神经系统损害的发生,不能排除为疾病与药物的双重作用。另外 1 例患者因 G1202R ALK 基因突变导致对克唑替尼和色瑞替尼耐药而选择劳拉替尼进行治疗,3 个月后 AChR 结合抗体、AChR 调节抗体和纹状体抗体阳性,提示重症肌无力。重症肌无力是一种典型的自身免疫性疾病,除胸腺瘤外,很少与其他恶性肿瘤相关[30]。本研究中,患者排除胸腺瘤可能,仅因使用劳拉替尼后不久后出现重症肌无力,增加了重症肌无力与劳拉替尼的关联。

3.6 劳拉替尼致呼吸系统相关疾病

肺毒性是一种罕见但可能致命的不良反应。有Ⅰ期临床试验报告了与 ALK-TKI 相关的不良事件发生率约为 1%[31]。有文献报道了 2 例艾乐替尼所致间质性肺病,影像学检查观察到患者出现双侧弥漫性磨玻璃影和间隔增厚,改用劳拉替尼分别使用了 10 周和 10 个月,期间再无间质性肺病发生[32]。本研究中发现 1 例使用劳拉替尼 3 周后新发生肺炎的患者,亦存在双侧毛玻璃样混浊,而此前使用艾乐替尼过程中,影像学检查未被记录;另外 1 例病例排除疾病进展可能,在使用劳拉替尼 1 d 后即出现肺损伤,与此前服用克唑替尼、艾乐替尼和布加替尼过程中记录到的药物所致肺损伤相似。结合上述病例分析,提示劳拉替尼与既往使用的第 1、2 代 ALK-TKI 所致肺损伤可能存在交叉。建议临床对于既往使用 ALK-TKI 存在肺损伤的患者,改用劳拉替尼后仍不能放松肺部影像学监测。

3.7 劳拉替尼致泌尿系统相关疾病

值得一提的是,2 例劳拉替尼致泌尿系统损害发生于仅有的 2 例 ROS1 基因重排 NSCLC 患者中,均表现为蛋白尿,其中 1 例被诊断为肾病综合征。2 例患者停药后 ADR 症状消失,再次给药后 ADR 重现。有临床研究结果提出,水肿是劳拉替尼的主要 ADR 之一,特别提及“水肿”不伴有蛋白尿[28]。虽然关于劳拉替尼所致蛋白尿的发生机制尚不明确,但有文献提及其他 ALK-TKI 致急性肾小球毒性的作用机制是直接的细胞毒作用[33]。蛋白尿的发生未被劳拉替尼的药品说明书记载,为新的 ADR。提示临床需注意,特别是发生水肿和存在低蛋白血症的患者需定期检查肾功能。

3.8 其他

荨麻疹、麻疹和痤疮样皮疹、光敏反应、多形性红斑和中毒性表皮坏死松解症为 ALK-TKI 的常见皮肤不良反应,其发生可能与速发型和迟发型超敏反应有关[34]。尚未见 ALK-TKI 致皮肤肉瘤的报道。已知皮肤和纵隔结节不良反应大多发生于靶向药物的治疗过程中,临床多见于 α 干扰素、肿瘤坏死因子 α 和检查点抑制剂[35]。其作用机制可能与 T 细胞活化和局部 Th1 辅助 T 淋巴细胞和 γ 干扰素的产生相关,该机制类似于结节性肉芽肿[36]。本研究中还发现 1 例肺结节样肉芽肿伴淋巴结肿大病例。同为靶向治疗药物,劳拉替尼致结节性肉芽肿的作用机制是否与之相关,有待进一步研究。

总之,作为第 3 代 ALK-TKI,劳拉替尼对 NSCLC 的治疗较前 2 代 ALK-TKI 具有更积极的作用,其常见的 ADR 亦被广泛认知。然而,高胆固醇血症和高脂血症的发生在劳拉替尼的使用过程中绝不可轻视,因其引发的血栓、高血糖和胰腺炎等一系列其他损害,随时可能导致治疗的意外中断。由于劳拉替尼能透过血脑屏障,发生脑转移的患者在给药初期需密切关注中枢神经系统损害,必要时减量。此外,本次针对劳拉替尼治疗 NSCLC 的 Meta 分析及 ADR 个案报道研究仍存在一些不足:(1)劳拉替尼目前上市时间较短,样本数量较少,对其治疗效果的研究仍不够深入;(2)患者的年龄、病情和性别等具有局限性,Meta 分析存在一定的异质性;(3)部分患者既往使用过至少 1 种其他 ALK-TKI,ADR 的发生可能存在交叉的情况。用药早期即需警惕 ADR。后续将持续关注劳拉替尼相关研究,以期为临床合理用药提供更多、更好的建议。

参考文献

[1] SHAW A T, BAUER T M, DE MARINIS F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2018-2029.

[2] SHAW A T, SOLOMON B J, CHIARI R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1691-1701.

[3] SOLOMON B J, BESSE B, BAUER T M, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1654-1667.

[4] SHAW A T, FELIP E, BAUER T M, 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(12): 1590-1599.

[5] LU S, ZHOU Q, LIU X Q, et al. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced NSCLC: primary efficacy and safety from a phase 2 study in People's Republic of China[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(6): 816-826.

[6] CHABROL A, MAYENGA M, HAMID A M, et al. Lorlatinib-induced pulmonary arterial hypertension[J]. Lung Cancer, 2018, 120: 60-61.

[7] BETTON M, GOUNANT V, SANNIER A, et al. Minimal change disease induced by lorlatinib[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(8): e154-e156.

[8] MOHAMMADI O, HAINES K, JAHANZEB M. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma with pemetrexed and carboplatin after crizotinib failure and significant liver dysfunction: a case report[J]. Cancer Treat Res Commun,

2021, 26: 100291.
[9] MONZONÍS X, ARRIOLA E. Early onset pulmonary toxicity with lorlatinib in a patient with previous pulmonary toxicity from brigatinib[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(11): e247-e248.
[10] 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, 2019, 37(2): 360-363.
[11] DESAI A, SRIWASTAVA S, GADGEEL S M, 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.
[12] LEE C S, WANCHOO R, SEETHARAMU N. Lorlatinib induced proteinuria: a case report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(4): 1037-1039.
[13] TOYOZAWA R, HARATAKE N, TOYOKAWA G, et al. Lorlatinib-induced pulmonary embolism in a patient with an ALK-positive NSCLC[J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 1(2): 100005.
[14] YILDIZ I. Liver and pancreatic injury in response to ALK inhibitors in a patient with primary signet ring cell carcinoma of the lung: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2021, 14(1): 107-111.
[15] NAKANO Y, MIYASATO-ISODA M, GOHMA I, et al. Acute worsening of glycemic control in a patient with type 2 diabetes and non-small cell lung cancer after administration of lorlatinib[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(1): e05283.
[16] MELLACHERUVU S, SAYEGH M N, SICA R A, et al. Lymphomatous meningitis from anaplastic lymphoma kinase + anaplastic large T-cell lymphoma treated with lorlatinib: a case report[J]. JCO Precis Oncol, 2022, 6: e2100250.
[17] HARRISON P K, BOLAND H E, AHERNE N J, et al. An unusual case of lorlatinib-induced pneumonitis: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2022, 15(1): 225-230.
[18] GLEUE C A, SHAH K, WENTWORTH A, et al. Cutaneous sarcoid-like drug reaction caused by an anaplastic lymphoma kinase inhibitor[J]. J Cutan Pathol, 2021, 48(3): 425-428.
[19] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120.
[20] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 640-649.
[21] KOHLER B A, WARD E, MCCARTHY B J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(9): 714-736.
[22] MI Y H, YAN S F, LU Y H, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: a PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(32): e4495.
[23] YANG A L, MCNABB-BALTAR J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2020, 20(5): 795-800.
[24] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 血脂异常基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5): 406-416.
[25] BAUER T M, FELIP E, SOLOMON B J, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib[J]. Oncologist, 2019, 24(8): 1103-1110.
[26] 周清, 陆舜, 李勇, 等. 洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(8): 555-566.
[27] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, REINER Z, CATAPANO A L, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769-1818.
[28] SISI M, FUSAROLI M, DE GIGLIO A, et al. Psychiatric adverse reactions to anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. Target Oncol, 2022, 17(1): 43-51.
[29] CICIN I, MARTIN C, HADDAD C K, et al. ALK TKI therapy in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer and brain metastases: a review of the literature and local experiences[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 180: 103847.
[30] PELTIER A C, BLACK B K, RAJ S R, et al. Coexistent autoimmune autonomic ganglionopathy and myasthenia gravis associated with non-small-cell lung cancer[J]. Muscle Nerve, 2010, 41(3): 416-419.
[31] CAMIDGE D R, BANG Y J, KWAK E L, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(10): 1011-1019.
[32] MYALL N J, LEI A Q, WAKELEE H A. Safety of lorlatinib following alectinib-induced pneumonitis in two patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a case series[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(1): 487-495.
[33] BROSNAN E M, WEICKHARDT A J, LU X, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib[J]. Cancer, 2014, 120(5): 664-674.
[34] AWAD M M, LAX T P, SLAWSKI B R, et al. Successful desensitization of two patients with ALK-positive lung cancer and hypersensitivity to crizotinib[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1726-1728.
[35] TETZLAFF M T, NELSON K C, DIAB A, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 14.
[36] JI R R, CHASALOW S D, WANG L S, et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(7): 1019-1031.

(收稿日期:2022-10-09　修回日期:2022-11-03)