

· 评 论 ·

# 早期 *ALK* 融合突变非小细胞肺癌患者走向治愈的里程碑

陈 粟, 杨 懿

(成都市第三人民医院/西南交通大学医学院, 成都 610031)

[关键词] 非小细胞肺癌; 辅助靶向治疗; 间变性淋巴瘤激酶融合突变

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202403017

A Milestone of Early *ALK* Fusion Mutation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer // CHEN Su, YANG Yi

Key words: non-small cell lung cancer; adjuvant target therapy; anaplastic lymphoma kinase fusion mutation

Authors' address: The Third People's Hospital of Chengdu/Southwest Jiaotong University School of Medicine, Chengdu 610031, China

## 1 少见突变非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者术后辅助治疗的新篇章

目前针对少见突变围术期治疗的临床研究为数不多,可有效指导术后辅助临床决策的Ⅲ期临床研究屈指可数。对于常见表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)阳性 NSCLC 人群, ADUARA 研究最终结果显示,与对照组安慰剂相比,奥希替尼组使意向性治疗(intended-to-treat, ITT)人群死亡风险下降 51%[风险比(hazard ratio, HR)=0.49], 5 年总生存(overall survival, OS)率达到 87.6%, 开创了酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)药物用于早期 *EGFR* 阳性 NSCLC 术后辅助治疗的先河<sup>[1]</sup>。对于 *ALK*、*RET*、*ROS1* 等少见突变 NSCLC 人群, 已有成熟的研究成果为 TKI 药物治疗晚期少见突变患者提供了充足的循证医学证据<sup>[2-4]</sup>, 但缺乏围术期治疗尤其是术后辅助治疗相关临床研究。ALINA 研究是首个 *ALK*-TKI 用于 *ALK* 融合突变的 NSCLC 患者术后辅助治疗的研究, 2023 年欧洲肿瘤内科学会亚洲分会(European Society for Medical Oncology

ASIA, ESMO ASIA)会议上也公布了 ALINA 亚裔人群的结果, 阿来替尼组相较于化疗组在无病生存(disease-free survival, DFS)[HR=0.39, 95% 可信区间(confidence interval, CI) 0.18~0.85] 及中枢神经系统(central nervous system, CNS)-DFS(HR=0.24, 95%CI 0.05~1.12)均具有显著优势<sup>[5]</sup>, 这与 ALINA 全球患者数据结果一致, 这让我们对 ALINA 后期 OS 结果充满期待, 有望使早期 *ALK* 阳性 NSCLC 患者术后辅助治疗真正实现治愈。在少见突变中, 因为入组困难等因素, 目前仅有 *RET* 突变相关的Ⅲ期围术期临床研究在研, 而更多的少见突变类型很难开展大型临床研究, ALINA 该研究也为 TKI 药物用于早期部分其它少见突变 NSCLC 患者术后辅助治疗提供了足够的期待和信心。在没有Ⅲ期临床研究的循证医学证据支持下, 部分在晚期患者中表现出非常好的疾病控制和明显延长患者生存期的针对少见突变的 TKI 药物, 或也可在真实世界的围术期治疗中发挥出其积极的价值。

## 2 从晚期的“钻石”到早期的“钻石”

*ALK* 融合突变作为 NSCLC 中非常特殊的一类突变类型, 在临床上往往具有恶性程度高、更易发生远处转移、脑转移发生率较高等临床特征<sup>[6]</sup>, 由于目前针对 *ALK* 融合突变类靶向药物的优异表现, 这类突变又被称为“钻石突变”。目前 *ALK*-TKI 在晚期 *ALK* 融合突变的 NSCLC 患者中疗效汇总如表 1 所示<sup>[7-13]</sup>。

在早期接受根治性治疗后的 NSCLC 患者中, *ALK* 融合突变的患者存在更高的转移和复发风险, 传统的化疗辅助治疗模式难以满足该类患者对治愈的期待, 本次 ALINA 研究部分结果的公布, 3 年 DFS 率 88.7%, 3~4 级不良事件(adverse event, AE)发生率 30%, 让这类患者能有了更充足的临床治愈的信心和对更高生活质量的追求。当然, 也会更加期待其 OS 数据的公布。

表 1 ALK-TKI 在晚期 ALK 阳性 NSCLC 一线治疗研究疗效汇总

Tab.1 Summary of efficacy of ALK-TKI in the first-line treatment of advanced ALK-positive NSCLC

Drugs	Study	Median PFS, month(95%CI)	All population PFS HR(95%CI)	Aian ITT population PFS HR(95%CI)	5 year OS	All population OS HR	All population ORR
Ceritinib	ASCEND-4 <sup>[7]</sup>	16.6(12.6~27.2)	0.55(0.42~0.73)	NA	NA	0.73	72.5%
Alectinib	ALEX <sup>[8]</sup>	34.8(17.7~NE)	0.43(0.32~0.58)	0.46(0.28~0.75)	62.5%	0.67	82.9%
	ALESIA <sup>[9]</sup>	<b>41.6(33.1~58.9)</b>	<b>0.33(0.23~0.49)</b>	<b>0.33(0.23~0.49)</b>	<b>66.4%</b>	<b>0.60</b>	<b>91%</b>
Lorlatinib	CROWN <sup>[10]</sup>	NA	0.27(0.18~0.39)	0.44(0.24~0.78)	NA	0.72	76%
Brigatinib	ALTA-1L <sup>[11]</sup>	24.0(18.5~43.2)	0.48(0.35~0.66)	0.41(0.20~0.86)	NA	0.81	74%
Ensartinib	eXalt3 <sup>[12]</sup>	31.3(20.2~NR)	0.50(0.36~0.71)	0.37(0.23~0.58)	NA	0.91	75%
Iruplinalkib	INSPIRE <sup>[13]</sup>	27.70(26.25~NE)	0.344(0.23~0.52)	0.344(0.23~0.52)	NA	NA	93%

注: ALESIA研究和INSPIRE研究入组人群为100%亚裔人群。不同研究间的横向比较, 谨慎解读。缩写: PFS, 无进展生存期; ORR, 客观缓解率; NA, 不可及; NE, 无法预估。

Note: The population of ALESIA study and INSPIRE study was 100% Asian. Horizontal comparisons between different studies, need to be interpreted carefully. Abbreviated: PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate; NA, not available; NE, not estimated.

### 3 Chemo-free 的可行性

随着精准治疗的发展以及患者对生活质量需求的提高, Chemo-free 已经成为研究者、临床医生和患者共同的期待。ADUARA 作为第一个 EGFR-TKI 用于术后辅助治疗且取得 OS 阳性结果的随机对照临床研究, 在研究设计中并未针对奥希替尼治疗与传统化疗进行随机对照, 不过在既往接受过辅助化疗的患者中, 使用奥希替尼辅助治疗可显著降低疾病进展或死亡风险达 84% (HR=0.16, 95%CI 0.10~0.26), 而在既往未接受过辅助化疗的患者中, 使用奥希替尼辅助治疗也可显著降低疾病进展或死亡风险达 77% (HR=0.23, 95%CI 0.13~0.40)<sup>[14]</sup>。这一结果提示靶向治疗较传统化疗存在一定的临床获益优势, 也让临床医生对于术后辅助治疗“去化疗”有了一定的信心。ALINA 是针对 ALK 阳性 NSCLC 患者术后辅助治疗进行的阿来替尼靶向治疗与传统化疗的头对头研究, 在 ITT 人群及亚组人群中阿来替尼均展现出优异的 DFS 获益, 尽管 OS 数据尚不成熟, 我们仍有足够的信心期待最终结果证实 ALK 阳性 NSCLC 患者根治性手术后辅助治疗模式中 Chemo-free 的可行性, 也期待有更多的生物标志物去指导我们将患者更精准分层, 找准 Chemo-free 的获益人群。

### 4 ALK 阳性 NSCLC 术后辅助治疗的挑战

4.1 目前微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 检测的方法是否能应用到 ALK 阳性的 NSCLC 术后患者  
目前已初步证实了 MRD 对于 NSCLC 患者预

后的预测价值<sup>[15-16]</sup>。对于 ALK 融合突变的 NSCLC 患者, 其颅内转移发生率明显高于驱动基因阴性或 EGFR 阳性等常见突变类型的 NSCLC 患者。而在现有基于外周血 MRD 的研究中, 制约其准确率的最大障碍就是对于颅内的 MRD 的评价。吴一龙教授关于 MRD 的研究中, 有 96.8% 的术后持续 MRD 阴性的患者在术后的两年内不会出现复发或者转移, 但在仅有的 4 例复发转移的患者中, 有 3 例的复发转移模式即是颅内转移<sup>[15]</sup>。因此, 对于 ALK 融合突变这类容易出现颅内转移的 NSCLC 患者, 目前基于外周血循环肿瘤细胞 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 检测的 MRD 是否能很好地作为预测指标来对该类患者进行临床治疗的指导需要进一步探索。

#### 4.2 更早期 ALK 融合 NSCLC 患者术后辅助治疗的困惑

目前指南仅建议 I B 期及 I B 期以上的 NSCLC 患者术后予以辅助治疗, 对 I A 期患者仍建议随访观察, 但临床观察所见 I A3 期甚至 I A2 期 NSCLC 具备肿瘤复发高危因素的患者仍在术后短期内出现肿瘤复发。基于此类现象, ADUARA2 纳入 I A2、I A3 期 EGFR 阳性 NSCLC 术后患者对比评估奥希替尼辅助治疗及安慰剂的疗效及安全性。ALINA 入组标准为第 7 版 I B~III A 期患者, 目前 AJCC 肺癌分期已更新至第 9 版, 以目前最新 AJCC 分期标准 ALINA 入组患者仅包含 II A~III B 期患者, 既往研究表明<sup>[17]</sup>, 根治性切除的 I A 期 NSCLC 人群中 ALK 融合突变患者的 DFS 令人失望, 因此强驱动基因 NSCLC 患者的术后辅助研究能否纳入第 9 版

AJCC 分期 I B 期甚至 I A2、I A3 期的患者, 非常值得期待。

## 5 结论与展望

从术后免疫辅助治疗到术后靶向辅助治疗, 研究者对辅助期的长短选择仍是各持己见, 目前大多数 EGFR-TKI 辅助治疗研究多选取 2 年作为术后辅助治疗期。ALEX 研究中阿来替尼组中位治疗时期约为 2 年(28.1 个月), 展现出优异的疗效(PFS=34.8 个月)及安全性。早期研究提示 II、III 期 NSCLC 患者复发高峰期约为术后 18 个月, I B 期 NSCLC 患者复发高峰期约为术后 28 个月, 基于此 ADUARA 研究设计将术后辅助期定为 3 年。ALK 属于 NSCLC 强驱动基因, 相较于 EGFR 基因突变患者更易出现复发转移, 目前尚缺乏证据表明阿来替尼术后辅助期长短在 DFS 及 OS 上是否存在显著差异, 有研究者提出 drug holiday 的概念<sup>[18]</sup>, 对于发生率较低的少见突变患者是否适用, 有待进一步临床随机对照试验来解答这些问题。

ALINA 研究中期分析表明与化疗相比, 阿来替尼是首个显著改善 ALK 阳性 NSCLC 术后患者 DFS 的 ALK 抑制剂, 成为早期 ALK 阳性 NSCLC 患者辅助治疗新标杆。未来, 更多早期少见突变 NSCLC 患者围术期 TKI 治疗, 我们仍需参考 EGFR、ALK 通路研究的成功经验, 结合少见突变疾病特点, 在少见突变 NSCLC 患者的围术期治疗尤其是术后辅助治疗上做出更多尝试。

### 【参 考 文 献】

- [1] HERBST R S, WU Y L, JOHN T, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-III A non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10): 1830–1840. doi: 10.1200/JCO.22.02186.
- [2] DZIADZIUSZKO R, PETERS S, RUF T, et al. Clinical experience and management of adverse events in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(6): 100612. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100612.
- [3] ZHOU C C, SOLOMON B, LOONG H H, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1839–1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457.
- [4] SHAW A T, OU S H I, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROSI-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- [5] AHN J S, WU Y L, DZIADZIUSZKO R, et al. LBA1 Efficacy and safety of adjuvant alectinib vs platinum-based chemotherapy (CT) in patients (pts) from Asia with resected, early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): A sub analysis of ALINA[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S4): S1646–S1647. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.547.
- [6] JOHUNG K L, YEH N, DESAI N B, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(2): 123–129. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0138.
- [7] SORIA J C, TAN D S W, 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(10072): 917–929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [8] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, 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.
- [9] ZHOU C, LU Y, KIM S W, et al. Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): 5-year update from the phase III ALESIA study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9S): S1563. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.353.
- [10] 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. doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
- [11] CAMIDGE D R, KIM H R, AHN M J, 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.
- [12] HORN L, WANG Z P, 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.
- [13] SHI Y K, CHEN J H, YANG R X, et al. Iruplinalkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naïve locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer: interim analysis of a randomized, open-label, phase III study (INSPIRE)[J]. *J Thorac Oncol*, 2024:S1556-0864(24)00033-9. doi: 10.1016/j.jtho.2024.01.013.
- [14] WU Y L, JOHN T, GROHE C, et al. Postoperative chemotherapy use and outcomes from ADAURA: osimertinib as adjuvant therapy for resected EGFR-mutated NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 423–433. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.014.
- [15] ZHANG J T, LIU S Y, GAO W, et al. Longitudinal undetect-

- able molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Discovery*, 2022, 12(7): 1690–1701. doi: [10.1158/2159-8290.CD-21-1486](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1486).
- [16] LI H J, ZHANG J T, DONG S, et al. CtDNA based molecular residual disease outcompetes carcinoembryonic antigen in predicting postoperative recurrence of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1): 423–429. doi: [10.21037/jtd-23-507](https://doi.org/10.21037/jtd-23-507).
- [17] BERTOGLIO P, GALLINA F T, APRILE V, et al. Clinical and molecular profile and risk factors of stage IA NSCLC relapsing after radical resection[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11S): S552–S553. doi: [10.1016/j.jtho.2023.09.1032](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.1032).
- [18] ZHANG J T, DONG S, GU W Q, et al. Adjuvant therapy-free strategy for stage IB to IIIA non-small-cell lung cancer patients after radical resection based on longitudinal undetectable molecular residual disease: prospective, multicenter, single-arm study (CTONG 2201)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2024, 25(1): e1–e4. doi: [10.1016/j.clcc.2023.09.008](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.09.008).
- [收稿日期] 2024-03-13



## 《循证医学》致谢专家名单

(按姓氏拼音排名)

责任编辑: 杨学宁, 张嘉涛

邀稿专家: 徐晓玲, 杨懿

审稿专家: 金真伊, 李济宾, 李静, 马丽萍, 孙恒文, 王慧娟, 邬麟, 奚少彦,  
杨懿, 易延庄, 张嘉涛, 张耀东, 周明, 朱锋