

alk 突变——关于克唑、阿来靶向用药顺序误区的讨论

alk 突变作为肺癌中的钻石突变，靶向药数量多，无进展生存期长，不同药物的互补性强。

但是观看申龙海医生讲靶向的视频和查阅《CSCO 原发性肺癌诊疗指南 2019》等相关文献，突然意识到以往的用药顺序可能存在较大误区，故发此贴。

特别说明，我不是专业人士，只是因为家人患癌，才开始研究有关文献，欢迎大家讨论。

目前 alk 靶向药物有以下几种

ALK

表 1 ALK 靶向药物

英文名	Crizotinib	Brigatinib	Ceritinib	Alectinib	Lorlatinib	Ensartinib
商品名	Xalkori		Zykadia	Alecensa		
中文名	克唑替尼		色瑞替尼	艾乐替尼	洛拉替尼	
曾用代号	PF-02341066	AP26113	LDK378	CH5424802	PF-06463922	X-396
骨架核心	氨基吡啶	二氨基吡啶	二氨基吡啶	四环吡啶	苯并(b)咪唑	氨基咪唑
药物分级	第一代	第二代	第二代	第二代	第三代	第二代
研发公司	辉瑞	Ariad	诺华	罗氏	辉瑞	Xcovery
临床状态	已上市	申请上市中	已上市	已上市	2期临床	3期临床
每日标准剂量	250mg*2	180mg*1 (注 1)	750mg*1	600mg*2	100mg*1(注 2)	225mg*1
每日最低剂量	200mg*2 (注 3)	90mg*1	450mg*1	300mg*2	25mg*1	
食物效应	小	空腹	空腹	与食物同服	空腹	空腹
入脑能力	弱	强	强	最强	强	强
不良反应	中	轻	高	轻	轻	轻
靶点	ALK,ROS1,cMet	ALK,ROS1,EGFR	ALK,ROS1, IGF-1R	ALK,,Ret	ALK,ROS1	ALK,,cMet
注 1:	Brigatinib 初始剂量从 90mg 每天一次开始，一周后加量到 180mg 每天一次；可先过渡到 120mg 再加量。					
注 2:	对于非 G1202R 耐药突变患者，Lorlatinib 40mg 每天一次。					
注 3:	如果 200mg*2 无法耐受，可进一步减低至 250mg*1。					

这里我们着重讨论一代（克唑）和二代（阿来）两种药物。

以下来之《指南 2019》

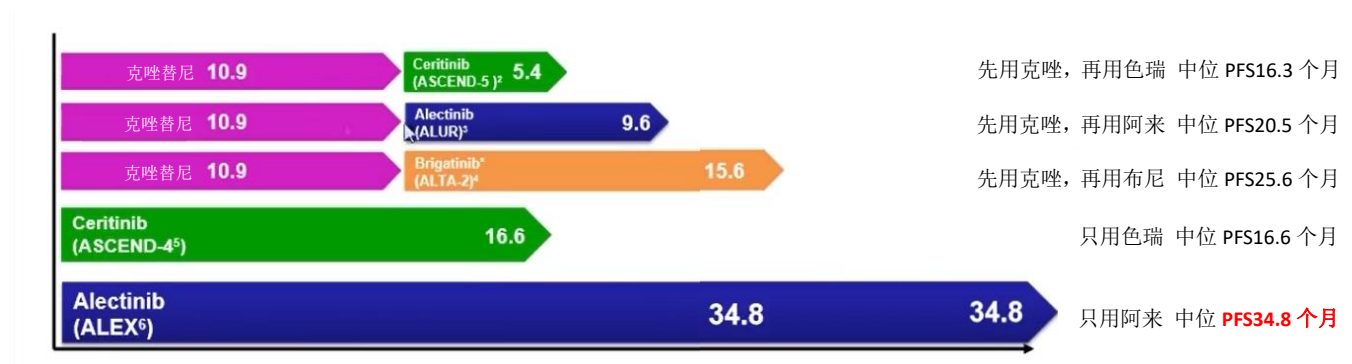
全球多中心随机对照Ⅲ期 ALEX 临床研究显示^[2]，与克唑替尼相比，阿来替尼疾病进展风险下降 53%（中位 PFS 34.8 个月 vs.11.1 个月，HR 0.47， $P<0.0001$ ）。此外，阿来替尼还能显著地降低脑转移发生或脑转移进展的风险^[21]。在亚洲人群中进行的阿来替尼与克唑替尼头对头比较的Ⅲ期临床研究 ALESIA^[3]的结果与 ALEX 一致，阿来替尼组 PFS 显著优于克唑替尼，降低进展风险 78%（中位 PFS 未达到 vs.11.1 个月，HR 0.22， $P<0.001$ ）；颅内客观缓解率阿来替尼组达 94.1%，显著优于克唑替尼组的 28.6%，降低脑转移发生风险 86%（HR 0.14， $P<0.0001$ ）。基于上述结果，我国 NMPA（原

可以看出以下几点：

- 一、阿来替尼（也叫艾乐替尼、阿雷替尼）中位 PFS 为 34.8 个月，克唑替尼 11.1 个月。阿来替尼效果好太多。（注释 PFS 无进展生存期）
- 二、阿来替尼相对于克唑替尼，降低脑转移发生风险 86%。（主要原因是阿来替尼药物更容易进入大脑，具体原因请自行百度）

目前我们的用药顺序是先用一代（克唑），一代耐药后，再用二代（色瑞、阿来、布加），我接触的医生也是这样推荐的治疗顺序。

再看申龙海医生讲靶向视频中提到的一组数据：



可以看出，只用阿来远比先用克唑再用布加或阿来效果好。

这就是为什么自 2019 年起阿来替尼成为 alk 突变一线首推治疗药物：
看《指南 2019》怎么说：

进展后的二线用药。基于阿来替尼在临床研究中的惊艳表现和国内药物的可及性，本次指南更新将其作为 ALK 阳性患者一线治疗的 I 级优先推荐。而由于 2018 年国内 ALK 抑制剂可及性明显提高，本次指南更新将一线治疗中含铂双药化疗从 I 级推荐下调至 II 级推荐。

(2) ALK 融合基因阳性非小细胞肺癌的治疗

分期	分层	I 级推荐	II 级推荐	III 级推荐
IV 期 ALK 融合 NSCLC 一线治疗 ^{a, b, c}		阿来替尼 (优先推荐) (1A 类证据) ^[1-3] ; 克唑替尼 (1A 类证据) ^[4, 5]	含铂双药化疗或含铂双药化疗 + 贝伐珠单抗 (非鳞癌) (2A 类证据) ^{[6, 7] d}	

基于病理类型、分期和分子分型的综合治疗

这里不只是IV期，在《指南 2019》中III期治疗是这么说的：靶向治疗方案参考IV期驱动基因阳性 NSCLC 方案。

除了疗效之外，还有一个我们关心的就是价格问题：

2020 年 1 月 1 日起阿来替尼纳入医保(感恩)，价格将大幅度下降(价格暂未公布)。海外仿制药价格目前在 5000 元/月左右，相信医保后价格应该差不多。

所以还等什么，阿来替尼走起，把癌细胞挡在大脑外!!!