

阿来替尼致间变性淋巴瘤激酶阳性的非小细胞肺癌患者心动过缓的临床观察与分析[△]

安娟^{1*}, 丁小胜¹, 化怡纯¹, 周莉莉¹, 张俊丽¹, 李晓燕^{1#1}, 汤传昊^{2#2} (1. 首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤内科, 北京 100070; 2. 北京大学国际医院肿瘤内科, 北京 102206)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1211-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.015

摘要 目的:探讨阿来替尼对间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)患者心率的影响。方法:采用回顾性方法,纳入2018年8月至2021年6月首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤内科35例接受阿来替尼治疗的ALK阳性的NSCLC患者,分析其基线心率与治疗中心率的差异,比较基线最低心率与治疗中心率以及治疗后24 h动态心电图平均心率的差异。结果:35例患者中,8例发生窦性心动过缓,心动过缓发生率为22.86%,中位发生时间为服用阿来替尼6.65个月。8例患者的窦性心动过缓评级均为1级,无2级及以上心动过缓发生,所有患者均无心脏相关不适主诉,仍持续服用阿来替尼,未进行相关干预,持续动态观察。患者基线平均最低心率为65次/min,阿来替尼治疗后发生心动过缓者的平均最低心率为43次/min,两者比较,差异有统计学意义($P < 0.0001$);24 h动态心电图平均心率为57次/min(其中 < 60 次/min的有5例, ≥ 60 次/min的有3例),与基线最低心率相比,差异有统计学意义($P = 0.0207$);5例动态心电图平均心率 < 60 次/min患者的平均心率与基线最低心率之间的差异有统计学意义($P = 0.0069$),但3例动态心电图平均心率 ≥ 60 次/min患者的平均心率与基线最低心率之间的差异无统计学意义($P = 0.7133$)。发生心动过缓患者的最佳反应率(87.50%, 7/8)明显高于未发生心动过缓的患者(44.44%, 12/27),两者的差异有统计学意义($P = 0.0472$);但发生心动过缓与未发生心动过缓患者的无进展生存期比较,差异无统计学意义($P = 0.1811$)。结论:阿来替尼治疗ALK阳性的NSCLC患者,心动过缓发生率为22.86%,明显高于文献报道(6%~9%),中位发生时间为6.65个月,发生心动过缓并不影响药物的继续应用。将动态心电图监测平均心率作为监测该不良反应的措施具有临床应用价值。

关键词 阿来替尼; 间变性淋巴瘤激酶; 非小细胞肺癌; 心动过缓

Clinical Observation and Analysis of Bradycardia Induced by Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer[△]

AN Juan¹, DING Xiaosheng¹, HUA Yichun¹, ZHOU Lili¹, ZHANG Junli¹, LI Xiaoyan¹, TANG Chuanhao² (1. Dept. of Oncology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Dept. of Oncology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of alectinib on heart rate of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS:** Retrospective analysis was adopted, 35 patients with ALK-positive NSCLC treated with alectinib in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from Aug. 2018 to Jun. 2021 were enrolled to analyze the difference between the baseline heart rate and post-treatment heart rate, and to compare the difference between baseline minimum heart rate and post-treatment minimum heart rate and the mean 24 h post-treatment dynamic electrocardiogram heart rate. **RESULTS:** Of the 35 patients, 8 cases had sinus bradycardia, the incidence of bradycardia was 22.86%, the median time of occurrence was 6.65 months after taking alectinib. The rating of sinus bradycardia in 8 patients was grade 1, and no grade 2 or above bradycardia was observed. All patients had no complaints of cardiac-related discomfort and continued to take alectinib without relevant interventions, and were under continuous dynamic observation. The mean baseline minimum heart rate of patients was 65 beats/min, and the mean minimum heart rate of patients with bradycardia after treatment with alectinib was 43 beats/min,

△ 基金项目:北京市科技计划课题(No. Z171100001017127)

* 主治医师。研究方向:肺癌。E-mail: angel0311@163.com

通信作者 1: 主任医师。研究方向:肺癌。E-mail: sharerha@126.com

通信作者 2: 主任医师。研究方向:肺癌。E-mail: gallanttang@126.com

the difference was statistically significant ($P < 0.0001$). The mean 24 h dynamic electrocardiogram heart rate was 57 beats/min (< 60 beats/min in 5 cases, ≥ 60 beats/min in 3 cases), the difference was statistically significant compared with the baseline minimum heart rate ($P = 0.0207$). There was statistically significant difference between the mean heart rate of 5 patients with dynamic electrocardiogram < 60 beats/min and baseline minimum heart rate ($P = 0.0069$), but there was no statistically significant difference between the mean heart rate of 3 patients with dynamic electrocardiogram ≥ 60 beats/min and baseline minimum heart rate ($P = 0.7133$). The optimal response rate of patients with bradycardia (87.50%, 7/8) was significantly higher than that of patients without bradycardia (44.44%, 12/27), and the difference was statistically significant ($P = 0.0472$). However, there was no statistically significant difference in the progression-free survival between patients with bradycardia and those without bradycardia ($P = 0.1811$). CONCLUSIONS: The incidence of bradycardia in ALK-positive NSCLC patients treated with alectinib is 22.86%, significantly higher than that reported in literature (from 6% to 9%), and the median occurrence time was 6.65 months. The occurrence of bradycardia does not affect the continued use of drugs. As a measure to monitor the adverse reactions, Holter monitoring electrocardiogram of average heart rate has clinical application value.

KEYWORDS Alectinib; Anaplastic lymphoma kinase; Non-small cell lung cancer; Bradycardia

间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 是一种受体酪氨酸激酶,由位于 2 号染色体上的 ALK 基因编码,其改变最初发现于间变性大细胞淋巴瘤 (因此得名该基因)^[1-2];后在多种恶性实体瘤中亦发现变异,2007 年在非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 中发现棘皮动物微管相关类蛋白 4 (echinoderm microtubule-associated protein like 4, EML4) 基因的外显子 1—13 与 ALK 基因的外显子 20—29 结合的 ALK 融合基因^[3-5]。ALK 基因表达率为 3%~5%,且多见于无吸烟史的年轻肺腺癌患者^[6-7]。第 1 代酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼于 2011 年在美国被批准用于 ALK 阳性的 NSCLC 患者。随后的随机对照试验结果显示,在既往治疗过 (PROFILE 1007 研究) 或初治 (PROFILE 1014 研究) 患者中,该 ALK 抑制剂均较化疗显著改善了无进展生存期 (progression free survival, PFS),但通过 ALK 基因的二次突变导致的对克唑替尼的获得性耐药很常见,这将其其中位 PFS 限制在约 1 年^[8]。第 2 代酪氨酸激酶抑制剂阿来替尼是一种强效的 ALK 抑制剂,最大半抑制浓度为 1.9 nmol/L,能有效对抗多种 ALK 突变,从而克服克唑替尼的耐药^[9-13]。与克唑替尼相比,阿来替尼具有更好的疗效和更低的毒性^[14]。对 3 个阿来替尼相关试验 (ALEX, NP28673 和 NP28761 研究) 的汇总分析结果显示,其最常见的不良事件为胃肠道疾病、肝胆疾病、水肿、皮疹、肌痛、贫血和体重增加,3 级以上不良事件发生率为 4%。另有报道显示,接受阿来替尼治疗期间,1—2 级心动过缓的发生率约为 9%。虽然药品说明书已明确说明阿来替尼可致心动过缓,但国内类似报道极少。本研究通过回顾性分析 35 例接受阿来替尼治疗的 ALK 阳性的 NSCLC 患者的基线心率与治疗中心率的差异,比较基线最低心率与治疗后最低心率以及治疗后 24 h 动态心电图平均心率有无差异,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2018 年 8 月至 2021 年 6 月首都医科大学附属北京天坛医院肿瘤内科 35 例接受阿来替尼治疗的 ALK 阳性的

NSCLC 患者作为研究对象,其中男性患者 17 例,女性患者 18 例;年龄 28~85 岁,中位年龄为 52 岁;病理诊断:腺癌 33 例,神经内分泌癌 1 例,NSCLC 1 例;TNM 分期:Ⅲ期 5 例 (Ⅲa 期 2 例,Ⅲc 期 3 例),Ⅳ期 30 例;既往治疗线数为 0~4 线,中位线数为 1 线;既往有心脏病史 4 例,无心脏病史 31 例;既往服用抗心律失常药物 2 例,未服用心脏专科药物 33 例。

1.2 方法

35 例患者均采用盐酸阿来替尼胶囊 [规格:150 mg (按 $C_{30}H_{34}N_4O_2$ 计)] 600 mg (4 粒),1 日 2 次 (日总剂量为 1 200 mg) 的方法口服给药,持续服药直至疾病进展或发生不可耐受的不良反应。翻阅患者病历资料,定期随访 (每 2 周随访 1 次),记录患者基线最低心率和治疗后最低心率,治疗后最低心率 < 60 次/min 的患者行 24 h 动态心电图检查。心动过缓定义为最低心率 < 60 次/min。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件包进行统计学数据分析,采用配对 T 检验方法比较治疗前后的心率,用 Fisher 精确检验方法进行率之间的比较,用 Mantel-Cox 方法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

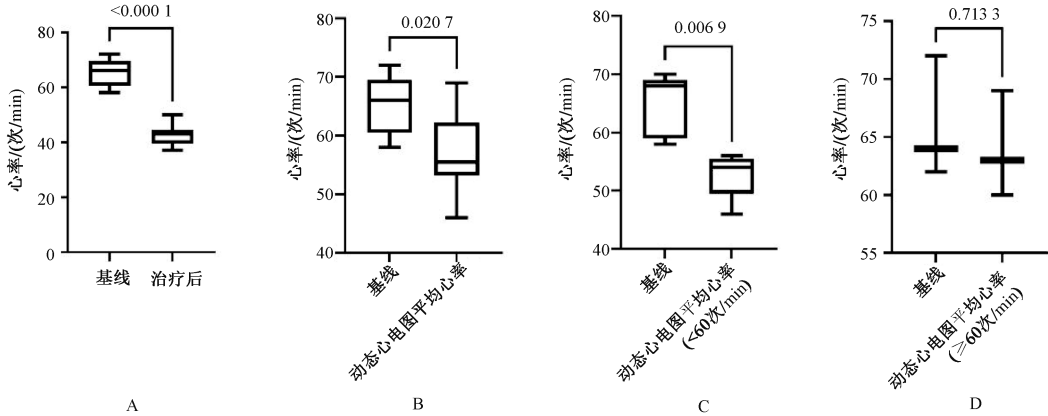
2.1 心动过缓发生率及患者特征

35 例患者中,8 例发生窦性心动过缓,心动过缓发生率为 22.86%,中位发生时间为服用阿来替尼 6.65 个月 (范围:3.1~16 个月)。在 8 例发生窦性心动过缓的患者中,男性患者 5 例 (占 62.50%),女性患者 3 例 (占 37.50%);中位年龄 54 岁 (范围:38~69 岁);腺癌 7 例 (占 87.50%),神经内分泌癌 1 例 (占 12.50%);临床分期:Ⅲ期 2 例 (占 25.00%),Ⅳ期 6 例 (占 75.00%);中位既往治疗线数为 0.5 线 (范围:0~3 线);有 1 例患者 (占 12.50%) 既往曾诊断为室上性心动过速并行射频消融治疗;8 例患者均无抗心律失常药物应用史;根据常见不良事件评价标准 5.0 版 (CTCAE 5.0),8 例窦性心动过缓评级均为 1 级,无 2 级及以上级别发生,所有患者均无

心脏相关不适主诉,至文章发表时 8 例患者仍持续服用阿来替尼,未行相关干预措施,持续动态观察中。

2.2 发生心动过缓患者治疗前后心率比较

8 例发生心动过缓患者的平均基线最低心率为 65 次/min (范围:58~72 次/min),发生心动过缓后的平均最低心率为 43 次/min (范围:37~50 次/min),二者比较,差异有统计学意义($P<0.0001$),见图 1(A);24 h 动态心电图监测的平均心率为 57 次/min (范围:46~69 次/min) (其中 5 例 <60 次/min, 3 例 ≥ 60 次/min),与基线最低心率比较,差异有统计学意义($P=0.0207$),见图 1(B);5 例动态心电图平均心率 <60 次/min 患者的平均心率与基线最低心率之间的差异有统计学意义($P=0.0069$),见图 1(C);3 例动态心电图平均心率 ≥ 60 次/min 患者的平均心率与基线最低心率之间的差异无统计学意义($P=0.7133$),见图 1(D)。



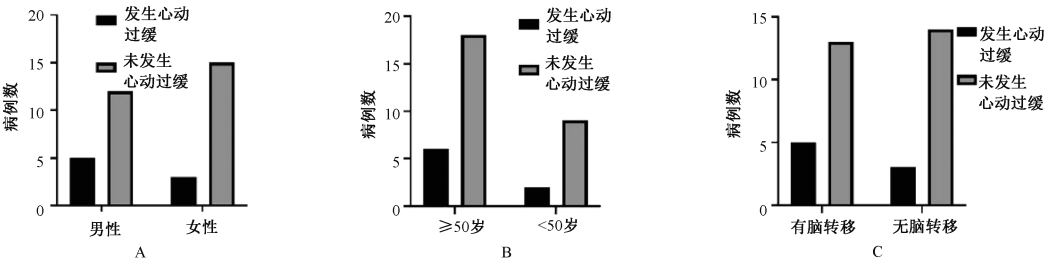
A. 心动过缓者基线最低心率与治疗后最低心率比较;B. 心动过缓者基线最低心率与动态心电图平均心率比较;C. 动态心电图平均心率 <60 次/min 患者平均心率与基线最低心率比较;D. 动态心电图平均心率 ≥ 60 次/min 患者平均心率与基线最低心率比较
A. comparison of baseline and post-treatment minimum heart rate in patients with bradycardia;B. comparison of baseline minimum heart rate and Holter monitoring electrocardiogram mean heart rate in patients with bradycardia;C. comparison of average heart rate and baseline minimum heart rate in patients with Holter monitoring electrocardiogram average heart rate <60 beats/min;D. comparison of average heart rate and baseline minimum heart rate in patients with Holter monitoring electrocardiogram average heart rate ≥ 60 beats/min

图 1 发生心动过缓患者治疗前后心率比较

Fig 1 Comparison of heart rate in patients with bradycardia before and after treatment

2.3 不同临床特征患者心动过缓发生率比较

男性患者心动过缓发生率 (29.41%) 高于女性患者 (16.67%),但差异无统计学意义($P=0.4430$),见图 2(A);年龄 ≥ 50 岁的患者心动过缓发生率 (25.00%) 高于 <50 岁的患者 (18.18%),但差异无统计学意义($P>0.9999$),见图 2(B);有脑转移患者心动过缓发生率 (27.78%) 高于无脑转移患者 (17.65%),差异亦无统计学意义($P=0.6906$),见图 2(C)。



A. 性别;B. 年龄;C. 是否脑转移
A. gender; B. age; C. brain metastases

图 2 不同临床特征患者心动过缓发生率比较

Fig 2 Comparison of incidence of bradycardia in patients with different clinical characteristics

3 讨论

阿来替尼是继克唑替尼和色瑞替尼之后,美国食品药品监督管理局批准的第 3 个治疗 ALK 阳性的 NSCLC 患者的靶向

2.4 心动过缓对临床疗效和生存时间的影响

发生心动过缓患者的最佳反应率 (87.50%, 7/8) 明显高于未发生心动过缓的患者 (44.44%, 12/27),二者比较,差异有统计学意义($P=0.0472$),见图 3(A);但发生心动过缓与未发生心动过缓患者的 PFS 比较,差异无统计学意义($P=0.1811$),且中位 PFS 均未达到,见图 3(B)。

药物,为 ALK 的第 2 代靶向药物,对克唑替尼治疗进展或不耐受的 ALK 阳性的 NSCLC 患者具有明显的临床获益和良好的安全性,美国食品药品监督管理局于 2015 年加速批准其上

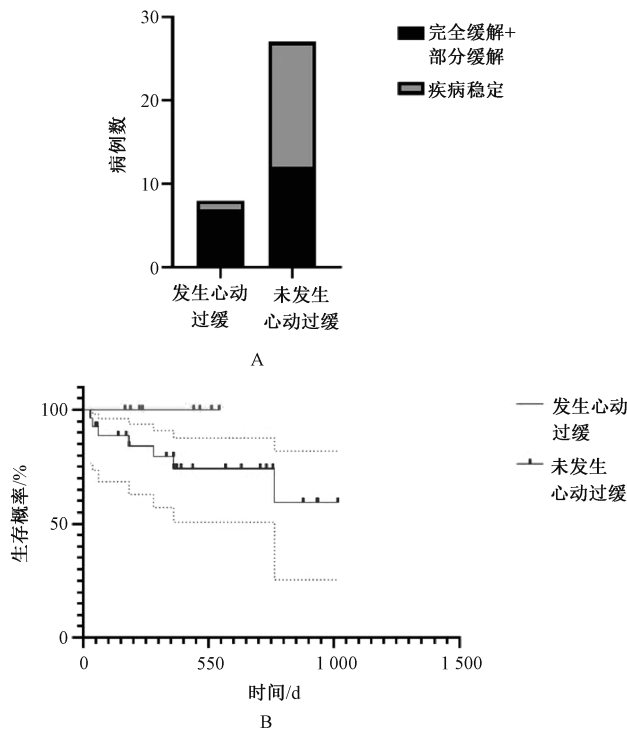


图3 心动过缓对临床疗效和生存时间的影响
Fig 3 Effects of bradycardia on clinical efficacy and survival time

市^[15-18]。阿来替尼的不良反应之一心动过缓在国内外有少量报道^[19-20]。关键Ⅱ期研究 NP28761 和 NP28673 研究数据显示其心脏不良反应发生率为 6% (13/221), 其中窦性心动过缓 5 例, 但心电图 QTc 间期并无明显延长, 且无剂量依赖性, 这与其他 ALK 抑制剂有所区别。阿来替尼可使平均心率降低 11~13 次/min, 但均为无症状性改变^[19]。

本研究纳入的 35 例服用阿来替尼的 ALK 阳性的 NSCLC 的患者中, 心动过缓发生率为 22.86%, 明显高于文献报道的数据 (6%~9%), 且心率降低的程度 (21 次/min) 亦明显高于关键Ⅱ期研究, 虽然均为 1 级不良事件 (CTCAE 5.0), 未对患者造成严重不良影响, 亦不影响药物的继续应用, 但仍需引起高度重视, 密切观察患者心率及心功能变化, 必要时予以停药等临床干预, 以免引起严重后果。根据本研究结果, 将动态心电图监测平均心率作为监测该不良反应的措施具有临床应用价值, 因该检查可以集中且持续监测患者较长一段时间内的心率变化, 尤其是夜间心率变化, 记录量大, 较医务人员每日定点监测所获取的数据量明显增加, 并有助于发现无症状心脏风险事件, 且临床操作简便, 患者易接受。本研究中, 男性患者的心动过缓发生率有高于女性患者的倾向, 年龄 ≥ 50 岁患者的心动过缓发生率有高于 < 50 岁患者的倾向, 有脑转移患者心动过缓发生率有高于无脑转移患者的倾向, 上述差异虽均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但不排除样本量较小导致的抽样误差, 尚需进一步扩大病例数进行后续研究。发生心动过缓患者的最佳反应

率明显高于未发生心动过缓的患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两者 PFS 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且中位 PFS 均未达到, 尚需进一步延长观察时间。

参考文献

- [1] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. Science, 1994, 263 (5151): 1281-1284.
- [2] Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8 (1): 11-23.
- [3] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (26): 4232-4235.
- [4] 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 (7153): 561-566.
- [5] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer [J]. Cell, 2007, 131 (6): 1190-1203.
- [6] Passaro A, Lazzari C, Karachaliou N, et al. Personalized treatment in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: from bench to clinical practice [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 6361-6376.
- [7] Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer, 2010, 46 (10): 1773-1780.
- [8] Schrank Z, Chhabra G, Lin L, et al. Current molecular-targeted therapies in NSCLC and their mechanism of resistance [J]. Cancers (Basel), 2018, 10 (7): 224.
- [9] Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance [J]. Cancer Lett, 2014, 351 (2): 215-221.
- [10] Gainor JF, Dardai 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 (10): 1118-1133.
- [11] Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (10): 2227-2235.
- [12] Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2014, 12 (7): 429-439.
- [13] Mologni L, Ceccon M, Pirola A, et al. NPM/ALK mutants resistant to ASP3026 display variable sensitivity to alternative ALK inhibitors but succumb to the novel compound PF-06463922 [J]. Oncotarget, 2015, 6 (8): 5720-5734.
- [14] 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 (9): 829-838.
- [15] Karachaliou N, Fernandez Bruno M, Bracht JWP, et al. Profile of alectinib for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): patient selection and perspectives [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 4567-4575.

(下转第 1218 页)