

小分子靶向药物临床应用药学指引

广东省药学会药物警戒专业委员会

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)11-1281-17

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.001



摘要 小分子靶向药物发展迅猛、品种繁多,其作用靶点、适应证、使用方法、监护要点等均有不同,这对临床合理应用以及药学服务提出了新的要求。广东省药学会药物警戒专业委员会根据最新的临床权威指南和药品说明书,参考相关的循证证据撰写了《小分子靶向药物临床应用药学指引》,以期促进小分子靶向药物临床合理应用,促进规范化的药学服务和精细化的药事管理,同时对相关药品的遴选提供一定的参考。

关键词 小分子靶向药物;药学指引;临床应用;肿瘤;免疫

Pharmaceutical References for Clinical Application of Small Molecule Targeted Drugs

Pharmacovigilance Committee of Guangdong Pharmaceutical Association

ABSTRACT The rapid development and wide array of small molecule targeted drugs demand heightened standards for clinical rational application and pharmaceutical services, encompassing variations in their mechanisms of action, indications, administration methods, and monitoring protocols. Drawing upon the latest authoritative clinical guidelines and drug instructions, and informed by relevant evidence-based research, Pharmaceutical References for Clinical Application of Small Molecule Targeted Drugs was formulated by the Pharmacovigilance Committee of Guangdong Pharmaceutical Association, so as to advance the rational clinical application of small molecule targeted drugs, promote standardized pharmaceutical services and refined medication management, and provide valuable insights for the selection of related medications.

KEYWORDS Small molecule targeted drugs; Pharmaceutical references; Clinical application; Cancer; Immunity

近20年来,分子靶向药物发展迅猛、品种繁多,使用也越来越多,这对临床合理用药以及药学服务提出了新的要求。分子靶向药物是一类作用于特定分子或信号通路的药物,其目的是精准干预疾病的发生、发展,减少对正常细胞的不利影响,主要作用包括调控细胞信号传导、调节细胞周期、诱导细胞凋亡、调控血管生成及细胞与细胞外基质互相作用等^[1-2]。按照分子结构和大小,分子靶向药物主要分为两大类:(1)小分子靶向药物,有固定的分子式、分子量,如激酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等;(2)大分子靶向药物,化学结构复杂,如单克隆抗体、抗体-药物偶联物等^[2]。小分子靶向药物主要通过特异性地阻断信号传导通路,发挥抗肿瘤、抗炎等作用^[2-3],在实体肿瘤、血液恶性肿瘤、免疫介导的炎症性疾病(IMID)等不同领域发挥作用^[2-6]。

小分子靶向药物上市时间相对较短,不同药物作用靶点、适应证、使用方法、监护要点等均有不同。因此,广东省药学会药物警戒专业委员会根据最新的临床权威指南和药品说明书,参考相关的循证证据撰写了《小分子靶向药物临床应用药学指引》(以下简称“本指引”),以期促进小分子靶向药物的

临床合理应用,促进规范化的药学服务和精细化的药事管理,同时对相关药品的遴选提供一定的参考。根据疾病的不同,本指引的内容分为抗肿瘤小分子靶向药物和免疫小分子靶向药物。下面将针对相关药物,从药品说明书适应证、指南推荐适应证和证据级别、超说明书适应证用药、检测靶点/基因、使用方法、主要不良反应、监护要点等内容进行详述。

1 抗肿瘤小分子靶向药物

抗肿瘤小分子靶向药物能高效地、选择性地杀伤肿瘤细胞,在当前肿瘤药物治疗中发挥重要作用^[2],已成为非小细胞肺癌(NSCLC)、肝细胞癌(HCC)、结直肠癌(CRC)、乳腺癌(BC)、恶性淋巴瘤、白血病等肿瘤治疗的重要策略^[7-12]。随着对肿瘤疾病认识的不断提高,抗肿瘤小分子靶向药物的种类越来越多,且不同作用靶点药物的适应证也不同。本指引根据作用靶点,将抗肿瘤小分子靶向药物分为蛋白激酶抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、蛋白酶体抑制剂和Hedgehog信号通路抑制剂。

1.1 蛋白激酶抑制剂

蛋白激酶抑制剂品种较多,包括酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、B-Raf原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(BRAF)抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激酶抑制剂、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂。酪氨酸激酶调控细胞生长、运动、分化和代谢等过程,其信号

* 林桃燕,药师。南方医科大学南方医院(广州 510515)。研究方向:临床肿瘤药学。E-mail:1069470208@qq.com

通信作者:郑萍,主任药师。南方医科大学南方医院(广州 510515)。研究方向:临床药学。E-mail:zpm321@126.com

通路的失调会导致肿瘤发生、发展^[13]。TKI 可有效阻断受体酪氨酸激酶活性,抑制细胞信号传导,从而达到抑制肿瘤细胞增殖和转移的作用^[13-14]。根据酶催化的底物(靶点)不同,TKI 又可分为表皮生长因子受体(EGFR)-TKI、人表皮生长因子受体 2(HER2)酪氨酸激酶抑制剂、血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)抑制剂、间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKI,简称 ALK 抑制剂)、c-ROS 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)抑制剂、间质上皮转化因子(MET)抑制剂、转染重排(RET)抑制剂、神经营养酪氨酸受体激酶(NTRK)抑制剂、BCR-ABL 融合基因酪氨酸激酶抑制剂(简称 BCR-ABL 抑制剂)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂^[2,15]。

1.1.1 EGFR-TKI:EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,属于表皮生长因子受体家族(ERBB)受体家族,在调节细胞分裂和死亡中起着核心作用。EGFR 酪氨酸激酶区域能在腺苷三磷酸(ATP)的存在下磷酸化,并触发细胞质调节域中特定酪氨酸残基的自动磷酸化,从而激活下游信号通路。根据突变部位的不同,EGFR 基因突变类型有 4 大类,即外显子 18 点突变、外显子 19 缺失突变(19del)、外显子 20 点突变、外显子 21 点突变(21 L858R),其中最常见突变(经典突变)为外显子 19del 和 21 L858R。

EGFR 基因已成为 NSCLC 的重要治疗靶点,目前已开发出多种 EGFR-TKI 并发展至第 4 代。第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼与 EGFR 基因位点可逆性结合,三者对 EGFR 基因阳性 NSCLC 的疗效相当。第 2 代 EGFR-TKI 阿法替尼、达可替尼与 EGFR 基因位点不可逆结合,同时对 ERBB 家族的其他成员(如 HER2、HER4)也有抑制作用。第 2 代 EGFR-TKI 较第 1 代 EGFR-TKI 在 EGFR 基因阳性 NSCLC 中表现出更佳的疗效,但皮疹比较严重,有更多的≥3 级不良事件^[16-18]。第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼、阿美替尼与 EGFR 基因位点不可逆结合,特别针对 EGFR 基因 T790M 突变位点。因此,第 3 代 EGFR-TKI 克服了部分第 1、2 代 EGFR-TKI 的耐药性问题。与第 1、2 代 EGFR-TKI 相比,第 3 代 EGFR-TKI 对 EGFR 基因野生型的抑制作用较差,因此皮疹发生程度减轻。第 3 代 EGFR-TKI 为 P 糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)抑制剂,脑转移的患者优先推荐奥希替尼和埃克替尼^[19-21]。第 4 代 EGFR-TKI 正在研发中。

EGFR-TKI 不推荐压碎或打开胶囊后服用,吞咽困难患者可溶于不含碳酸饮料的水中服用。厄洛替尼和阿法替尼需要空腹给药。吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼的吸收易受胃内 pH 影响,因此,使用时注意避免同时使用质子泵抑制剂(PPI),与其他抑酸药如 H₂ 受体拮抗剂联合使用时也需注意间隔一定的给药时间。阿法替尼、奥希替尼的吸收不受胃内 pH 影响。大部分 EGFR-TKI 主要经 CYP3A4 酶代谢,除阿法替尼、达可替尼外,EGFR-TKI 应避免与 CYP3A4 强抑制剂和诱导剂合用。阿法替尼不经 CYP 酶系代谢,阿法替尼、吉非替尼为 P-gp 底物,与 P-gp 抑制剂同时使用时,需尽量延长给药间隔。达可替尼主要经 CYP2D6 酶代谢。奥希替尼、阿美替尼应避免与 BCRP/P-gp 底物合用。吸烟诱导厄洛替尼代谢,

服药期间应戒烟。奥希替尼、阿美替尼与致 Q-T 间期延长的药物联合使用时,Q-T 间期延长风险进一步增加。(1)主要需要关注的不良反应:①皮肤反应,可表现为痤疮样皮疹,伴/不伴瘙痒、皮肤干燥、甲沟炎、毛发异常(脱发、多毛等);②消化道反应,如腹泻、口腔黏膜炎;③肝功能检查异常;④低钾血症、低镁血症。(2)其他需要关注的不良反应:①心血管系统不良反应,如 Q-T 间期延长、左心室射血分数(LVEF)降低;②肌肉骨骼,如肌酸激酶(CK)升高;③眼异常;④间质性肺炎。

EGFR-TKI 类药物的临床应用、用法与用量等见表 1。

1.1.2 HER2 抑制剂:HER2 为 EGFR 激酶家族的一个成员,该家族成员还有 HER1、HER3、HER4。HER2 本身缺乏已知的配体,HER3 缺乏激酶活性,两者结合可形成强效的信号单元-异源二聚体(HER2-HER3),进而激活 PI3K-丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号通路,促使肿瘤细胞异常增殖^[22-23]。目前,国内批准上市的 HER2 抑制剂有拉帕替尼、奈拉替尼和吡咯替尼。拉帕替尼除了可逆性阻断 HER2,还能阻断 HER1。奈拉替尼和吡咯替尼是不可逆的 HER 抑制剂,能抑制 HER1、HER2、HER4,从而阻断下游的 PI3K-AKT 通路信号传导。拉帕替尼与卡培他滨联合治疗 HER2 基因过表达的晚期或转移性 BC,可逆转内分泌治疗和细胞毒治疗的耐药,对曲妥珠单抗耐药的晚期 BC 仍有效。另外,拉帕替尼与曲妥珠单抗合用表现出协同增效作用。奈拉替尼和吡咯替尼同样具有潜在的改善曲妥珠单抗耐药的作用。

HER2 抑制剂经 CYP3A4 酶代谢,是 P-gp 转运底物,应避免与 CYP3A4 强抑制剂、强诱导剂合用。最常见的不良反应为腹泻,主要表现为渗透性腹泻,提前预防和治疗可有效控制腹泻症状。常见的不良反应为药物性肝损伤、恶心、呕吐、皮肤反应、心脏不良反应和口腔黏膜炎等。

常用小分子 HER2 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 2。

1.1.3 VEGFR 抑制剂:血管内皮生长因子(VEGF)是最有效的促血管生成因子之一,在诸多肿瘤中表达异常,促进异常的肿瘤血管形成。VEGF 与特定的受体 VEGFR 结合才能发挥生物学功能^[24]。目前,VEGFR 家族主要包括 VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flk-1)和 VEGFR-3(Flt-4)^[24-25];其中,VEGFR-2 在肿瘤血管生成中起重要作用^[26]。阿帕替尼、阿昔替尼和培唑帕尼主要作用于 VEGFR-2 酪氨酸激酶起作用,而瑞戈非尼和索来非尼同时作用于 VEGFR-2 和 VEGFR-3。VEGFR 抑制剂除了抑制 VEGFR,还作用于多个靶点,为多靶点激酶抑制剂,适应证广,不需要检测靶点。

VEGFR 抑制剂大多经肝脏 CYP 酶系代谢,阿帕替尼是 CYP 酶(CYP3A4、CYP2C9)抑制剂。但吡咯替尼是 BCRP/P-gp 抑制剂,主要以原型药存在,受 CYP 酶系影响较少,与 BCRP/P-gp 底物应慎重联合应用。瑞戈非尼可能会增加 BCRP 底物(如甲氨蝶呤、氟伐他汀及阿托伐他汀)的血浆浓度,可能增加尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1 和 UGT1A9 底物的全身暴露量,增加伊立替康的毒性。培唑帕尼应避免与 P-gp 或 BCRP 强抑制剂同时使用,避免与升高胃内 pH 的药物合用。仑伐替尼与其他药物的相互作用小。使用 VEGFR 抑制剂时,应关注其与食物、药物的相互作用。影响

表 1 EGFR-TKI 类药物的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	第 1 代			第 2 代			第 3 代	
	吉非替尼	厄洛替尼	埃克替尼	阿法替尼	达可替尼	阿美替尼	奥希替尼	伏美替尼
药品说明书适应证	EGFR 基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC	1. EGFR 基因突变的 NSCLC 术后辅助； 2. EGFR 基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC； 3. 存在 EGFR T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC	1. EGFR 基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC； 2. 既往接受铂类药物治疗的局部晚期或转移性 NSCLC； 3. Ⅱ—Ⅲa 期 EGFR 基因突变的 NSCLC 术后辅助	1. EGFR 基因突变的局部晚期或转移性 NSCLC； 2. 含铂化疗期间或局部晚期或转移性鳞状 NSCLC	EGFR 基因 19del 或 21 L858R 突变的晚期或转移性 NSCLC	1. EGFR 基因 19del 或 21 L858R 突变的晚期或转移性 NSCLC； 2. 存在 EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC	1. Ⅰb—Ⅲa 期 EGFR 基因 19del 或 21 L858R 突变的晚期或转移性 NSCLC； 2. EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期或转移性 NSCLC	1. EGFR 基因 19del 或 21 L858R 突变的晚期或转移性 NSCLC； 2. 存在 EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期或转移性 NSCLC
指南推荐适应证和证据级别	EGFR 基因突变的局部晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^a 、联合化疗 (2A) ^{ab}	1. Ⅰb—Ⅲa 期 EGFR 基因突变的 NSCL 的一线治疗；Ⅱ级 ^a ； 2. EGFR 基因突变的局部晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^{ab} ； 3. EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 既往含铂化疗后的维持治疗；Ⅱ级 (2A) ^a ； 4. 晚期或转移性胰腺癌 (PC)； 一线 ^c	1. EGFR 基因突变的晚期 NSCLC；Ⅰ级 (1A) ^a ； 2. 既往接受铂类药物治疗的局部晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 ^a ； 3. Ⅱ—Ⅲa 期伴 EGFR 基因突变的 NSCLC 术后辅助一线治疗；Ⅰ级 ^a	1. EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^a ； 2. 鳞状晚期 NSCLC 的二线治疗；Ⅱ级 (1B) ^a	EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^{ab}	1. EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^a ； 2. 存在 EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期或转移性 NSCLC 的二线治疗；Ⅰ级 (1A) ^a	1. Ⅰb—Ⅲa 期 EGFR 基因突变的 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 ^a ； 2. EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 ^{ab} ； 3. 存在 EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期或转移性 NSCLC 的二线治疗；Ⅰ级 ^{ab}	1. EGFR 基因突变的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗；Ⅰ级 (1A) ^a ； 2. 存在 EGFR 基因 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败的晚期 NSCLC ^a
超说明书用药	—	—	—	—	—	—	EGFR 基因少见突变 (S768I、L861Q 或 G719X 突变) 的晚期或转移性 NSCLC ^b	—
检测靶点/基因 [#]	EGFR 基因	1. NSCLC；EGFR 基因； 2. PC；无	EGFR 基因	EGFR 基因	EGFR 基因 19del 或 21 L858R	EGFR 基因 19del 或 21 L858R； 2. EGFR 基因 T790M	1. EGFR 基因 19del 或 21 L858R； 2. EGFR 基因 T790M	1. EGFR 基因 19del 或 21 L858R； 2. EGFR 基因 T790M
用法与用量	250 mg，1 日 1 次，空腹或与食物同服	NSCLC；150 mg，1 日 1 次；胰腺癌；100 mg，1 日 1 次；空腹 (在餐前 1 h 或餐后 2 h) 服用	125 mg，1 日 3 次，空腹或与食物同服，高热量食物可能明显增加药物的吸收	40 mg，1 日 1 次，空腹不与食物同服，在进食后至少 3 h 或进食前至少 1 h 服用	45 mg，1 日 1 次，空腹或与食物同服	110 mg，1 日 1 次，空腹或与食物同服	80 mg，1 日 1 次，空腹或与食物同服	80 mg，1 日 1 次，空腹服用
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP2C19、CYP3A4 酶	P-gp、BCRP	CYP2D6、CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4、CYP3A5 酶	CYP3A4 酶
主要不良反应	消化道反应；腹泻、口腔黏膜炎、口干；皮肤相关不良事件；皮疹、甲沟炎、毛发异常 (脱发、多毛等)；肝功能异常；心血管系统不良反应；Q-T 间期延长 (主要见于奥希替尼、阿美替尼)、LVEF 降低 (主要见于奥希替尼)；间质性肺炎、眼部异常表现							
监护要点 [#]	1. Ⅰ—Ⅱ级腹泻和皮疹一般出现在 1~3 周内，对症处理后可自行消失。2. 应定期检查肝功能，氨基转移酶轻、中度升高者慎用，使用中氨基转移酶明显升高者应考虑停药并及时就医。3. 如果存在心电图 Q-T 间期延长或心律失常的风险，应避免使用奥希替尼、阿美替尼；有心血管风险的患者，应考虑心功能监测。4. 出现急性或恶化的眼部炎症、流泪、光敏感、视力模糊、眼痛和 (或) 红眼等症状，应及时就医。5. 育龄期男性/女性服用期间应做好有效避孕措施，同时建议治疗期间及末次给药后至少 3 个月内停止哺乳。6. 吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼避免与减少胃酸的药物合用；与香豆素类抗凝血药合用时，需监测凝血指标；阿法替尼、吉非替尼慎与 P-gp 抑制剂合用；除阿法替尼、达可替尼外，与 CYP3A4、CYP1A2 抑制剂合用时考虑减量，与 CYP3A4 诱导剂合用时考虑增量							

注：“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023》；“^b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3. 2023)》；“^c”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer (Version 1. 2023)》；“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2023 年版)》；“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局；“—”表示无相关信息。

表 2 常用小分子 HER2 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	吡咯替尼	拉帕替尼	奈拉替尼
药品说明书适应证	HER2 基因阳性的复发或转移性 BC	HER2 基因阳性的复发或转移性 BC	HER2 基因阳性的早期 BC
指南推荐适应证和证据级别	HER2 基因阳性的复发或转移性 BC 的一线治疗；曲妥珠单抗敏感，Ⅲ级(2A) ^a ；曲妥珠单抗治疗失败，Ⅰ级(1A) ^a	1. HER2 基因阳性经曲妥珠单抗治疗失败的晚期 BC 的二线治疗；Ⅲ级(2B) ^a ；2. HER2 基因阳性的复发晚期 BC 的三线及以上治疗；Ⅲ级(2A) ^b	1. HER2 基因阳性 BC 的辅助强化二线治疗：曲妥珠单抗治疗后，Ⅰ级(1A) ^a ；曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗后，Ⅱ级(2A) ^a 。 2. HER2 基因过表达的晚期 BC 的一线治疗；Ⅲ级(2A) ^a ； 3. HER2 基因过表达 BC 的辅助治疗后续强化：Ⅰ级(1A) ^a
超说明书用药	—	雌激素受体(ER)基因阳性且 HER2 基因阳性的转移性 BC ^{b*}	—
检测靶点/基因 [#]	HER2 基因阳性	HER2 基因阳性	HER2 基因阳性
用法与用量	400 mg, 1 日 1 次, 餐后 30 min 内口服, 连续服用 21 d, 每 21 d 为 1 个周期	1 250 mg, 1 日 1 次, 餐前 1 h 或餐后 1 h 口服, 连续服用 21 d, 每 21 d 为 1 个周期	240 mg, 1 日 1 次, 随餐口服, 连续用药 1 年
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4/5 酶	CYP3A4 酶
不良反应	腹泻为主, 其他包括皮疹、氨基转移酶升高、恶心、呕吐、白细胞计数降低和食欲减退等		
监护要点 [#]	1. 关注患者排便性状和频率的变化, 发现大便秘结, 尽早开始治疗, 如选用洛哌丁胺或蒙脱石散; 如出现持续的Ⅲ级腹泻、或Ⅰ—Ⅱ级腹泻合并 0—Ⅱ级的恶心、呕吐、便血或脱水等时, 应尽早对症治疗。2. 开始治疗前应检查肝功能, 治疗期间至少每 2 个周期(6 周)应监测 1 次肝功能, 包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)等。3. 用药期间, 注意心电图 Q-T 间期延长及 LVEF 降低。4. 尽量避免与 CYP3A4 诱导剂或抑制剂联合使用		

注：“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 2023》；“^b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 4. 2023)》；“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局；“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2023 年版)》；“—”表示无相关信息。

Q-T 间期的药品有阿帕替尼、安罗替尼、索非替尼,应谨慎与延长 Q-T 间期的药物联合应用。培唑帕尼对 FMS 样酪氨酸激酶 3 基因的亲和力较低,可减低血液毒性。阿帕替尼、呋唑替尼、安罗替尼禁用于严重肾功能不全、严重肝功能不全的患者。

(1) VEGFR 抑制剂主要需要关注的不良反应:①心血管事件,如心肌缺血/心肌梗死、心力衰竭、高血压、Q-T 间期延长。高血压发生率高,其中仑伐替尼致高血压的发生率高达 45%,高血压可能与仑伐替尼治疗预后呈正相关。使用 VEGFR 抑制剂期间,应定期监测血压。舒尼替尼会引起血栓微血管病(4%),导致肾衰竭,应避免与贝伐珠单抗联合应用。培唑帕尼可引起静脉血栓(1%)。②出血,会影响血管生成导致出血,主要表现为轻度出血,如黏膜、皮肤出血(鼻出血、月经量增多等)和肿瘤相关出血。凝血功能异常、服用抗凝血药、大手术后 1 个月内的患者慎用,活动性出血患者不推荐使用。用药期间,注意监测凝血功能。③下颌骨坏死,主要发生于舒尼替尼(16%)、仑伐替尼,多出现在用药的 7~9 个月,需谨慎联合应用双磷酸盐,牙科手术等操作前至少停药 3 周。④蛋白尿,注意监测尿蛋白。⑤皮肤反应,如皮疹、手足皮肤反应。(2)其他不良反应:①影响伤口愈合,注意用药与择期手术之间的时间间隔。如索拉非尼应在术前停药 10 d 以上,舒尼替尼术前停药 3 周以上,瑞戈非尼术前停药 2 周以上,培唑帕尼、仑伐替尼术前停药 1 周以上,上述几种药物均在大手术后至少 2 周内不要使用。②代谢功能异常,可表现为甲状腺功能异常、高脂血症。舒尼替尼可致低血糖(22%)。③骨髓抑制,需检测血常规。④消化道不良反应,如腹泻、口腔黏膜炎。⑤肝功能异常。⑥声嘶。⑦感染,瑞戈非尼会增加感染的发生风险(32%),主要表现为尿路感染、鼻咽炎、肺炎、皮肤黏膜和全身真菌感染。

VEGFR 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 3。

1.1.4 FGFR 抑制剂:FGFR 是酪氨酸激酶家族的一个亚家族,参与细胞增殖、分化、迁移和生存等过程。成纤维细胞生长因子(FGF)与 FGFR 通过硫酸乙酰肝素蛋白聚糖结合,激活 FGFR 信号通路使 FGFR 二聚化,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路从而介导细胞增殖,或激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制细胞凋亡、促进细胞存活^[27]。FGFR 抑制剂可分为多靶点 FGFR 抑制剂和选择性 FGFR 抑制剂。多靶点 FGFR 抑制剂为第 1 代 FGFR 抑制剂,选择性较低,除了靶向 FGFR 外,还靶向 VEGFR 和 PDGFR 等。选择性 FGFR 抑制剂又可分为非共价 FGFR 抑制剂和共价 FGFR 抑制剂。佩米替尼是选择性非共价 FGFR 抑制剂,靶向 FGFR1-3,用于治疗既往经过至少一线系统性治疗失败的、伴 *FGFR2* 基因融合或重排的、手术不可切除的局部晚期、复发性或转移性胆管癌。FGFR 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 4。

1.1.5 PDGFR 抑制剂:PDGFR α 、PDGFR β 一般以单体形式存在,与 PDGF 结合后二聚化,介导一系列下游信号反应,包括 PI3K、磷脂酶 C- γ 、MAPK、信号传导及转录激活因子(STAT)等相关信号通路,进而促进肿瘤细胞增殖、转移以及促血管生成等^[28-29]。阿伐替尼的主要作用靶点为 *PDGFR α* 、*c-KIT* 基因,用于 *PDGFR α* 基因外显子 18 突变的不可切除或转移性 GIST;瑞派替尼的主要作用靶点为 *PDGFR α* 、*PDGFR β* 基因,用于晚期 GIST 成人患者的治疗。PDGFR 抑制剂的临床应用、用法与用

量等见表 5。

1.1.6 ALK 抑制剂:ALK 是受体酪氨酸激酶家族胰岛素受体亚族成员,最初是在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)中被发现,故而被命名。在 NSCLC 中,检出了 90 多个 *ALK* 基因的融合伴侣,最常见的融合类型是 *EML4-ALK*,占有 *ALK* 基因融合突变的 85%^[30-31]。棘皮动物微管相关蛋白样 4(*EML4*)与 *ALK* 基因定位于 2 号染色体短臂上,相隔较近,为 12 Mb,但两者方向相反。*EML4* 或 *ALK* 基因其中之一反向与对方连接即形成 *EML4-ALK* 融合基因,激活下游异常信号如 Ras-丝裂原活化蛋白激酶(RAS-ERK)、Janus 激酶(JAK)-STAT3 以及 PI3K-AKT 等,进而促进肿瘤细胞增殖和存活^[30-31]。目前,AKL 抑制剂在国内上市已有 3 代药物,包括第 1 代的克唑替尼,第 2 代的塞瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼和布格替尼,第 3 代的洛拉替尼。克唑替尼是首个被批准用于治疗 NSCLC 的 ALK 抑制剂,也可用于 *ROS1* 基因阳性或 *c-MET14* 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC,可显著延长患者的进展生存期,但会出现耐药。此后,第 2 代 ALK 抑制剂塞瑞替尼和阿来替尼主要用于接受克唑替尼治疗进展的或者对克唑替尼不耐受的 *ALK* 基因阳性 NSCLC 的二线及一线治疗,并显示出良好的生存获益。塞瑞替尼也可用于 *ROS1* 基因阳性的 NSCLC。第 3 代 ALK 抑制剂洛拉替尼对已知耐药突变具有更广泛覆盖范围,并且具有较强的血脑屏障透过能力,展现出了更长无进展生存期的临床疗效。

克唑替尼、塞瑞替尼是 P-gp 底物,塞瑞替尼、阿来替尼是 P-gp 抑制剂。洛拉替尼是中效 P-gp 诱导剂。克唑替尼难以穿过血脑屏障,塞瑞替尼、阿来替尼、洛拉替尼较克唑替尼更易穿透血脑屏障。ALK 抑制剂均主要经 CYP3A 酶代谢,克唑替尼、塞瑞替尼是 CYP3A 抑制剂。洛拉替尼是中效 CYP3A 诱导剂。使用期间,应注意与食物、药物的相互作用。阿来替尼与 CYP3A4 抑制剂/诱导剂合用时,不需要调整剂量。克唑替尼、塞瑞替尼会影响心电图 Q-T 间期。克唑替尼、塞瑞替尼和洛拉替尼应尽量避免与引起心动过缓的药物合用。(1)主要需要关注的不良反应:①肝功能异常;②胃肠道反应,如呕吐、腹泻;③眼异常,如视物模糊、飞蚊症、闪烁、视疲劳、复视等。(2)其他需要关注的不良反应:①骨髓抑制;②心血管不良反应,如心动过缓、Q-T 间期延长,应注意药物相互作用,定期监测心率、血压、心电图、电解质等;③肾功能损伤;④间质性肺炎;⑤阿来替尼具有光敏性,用药期间和停药后至少 7 d 内注意防晒;⑥阿来替尼可引起重度肌痛/CK 升高;⑦塞瑞替尼可引发胰腺炎;⑧塞瑞替尼和洛拉替尼会升高血糖,洛拉替尼会升高血脂。应定期监测不良反应,对发生的不良反应进行对症治疗,根据不良反应的分级,必要时调整剂量或停药。一般原则为,Ⅲ级以上不良反应需要剂量调整。

常用 ALK 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢等方面略有不同,见表 6。

1.1.7 MET 抑制剂:MET 是一种肝细胞生长因子酪氨酸激酶受体,由 *MET* 基因编码的蛋白为 c-MET。*MET* 基因外显子 14 跳跃突变是 c-MET 信号通路异常激活的主要类型,可导致 Y1003 和 c-Cbl 结构域的结合位点缺失使受体的泛素化降低,从而导致 MET 蛋白降解,使 MET 信号持续激活,最终导致肿

表 3 VEGFR 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点						
项目	阿帕替尼	阿昔替尼	培唑帕尼	呋唑替尼	仑伐替尼	安罗替尼
主要靶点	VEGFR2、PDGFR、c-KIT 基因	VEGFR1-3、c-KIT、PDGFR 基因	VEGFR1-3、FGFR1/3、PDGFR 基因	VEGFR 1-3 基因	VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR 基因	VEGFR1-3、c-KIT、PDGFRβ 基因
药品说明书适应症	1. 晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌; 2. 晚期 HCC	进展期肾细胞癌 (RCC)	晚期 RCC	转移性 CRC	晚期 HCC	1. 晚期或转移性 NSCLC; 2. 腺泡状软组织肉瘤 (STS)、透明细胞肉瘤和晚期 STS; 3. 进展或复发的小细胞肺癌; 4. 晚期或转移性甲状腺髓样癌 (MTC)
指南推荐适应症和证据级别	1. 晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌的三线及三线以上治疗; HER2 基因阳性, I 级 (2A) ^a ; HER2 基因阴性, I 级 (1A) ^a 。 2. 晚期 HCC: 一线治疗, I 级 (1A) ^b ; 二线治疗, I 级 (1A) ^b 和 II 级 (2A) ^b	1. 晚期透明细胞型 RCC (低、中、高) 的一线治疗 ^c 、二线治疗 ^c 和三线治疗 ^c ; 2. 晚期非透明细胞型 RCC 的一线治疗; III 级 ^c	1. 晚期透明细胞型 RCC: 一线治疗, I 级 ^c ; 二线治疗, II 级 ^c 。 2. 晚期非透明细胞型 RCC 的一线治疗; III 级 ^c 。 3. 晚期 STS 的后线治疗 ^a	转移性 CRC 的三线治疗: I 级 (1A) ^d	1. 晚期 HCC 的一线治疗: I 级 (1A) ^{be} 、联合帕博利珠单抗 III 级 (2B) ^b ; 后线治疗 ^e 。 2. 复发或晚期 RCC 的一线治疗 (1 类) ^f 和后线治疗 ^f 。 3. 复发性子宫内膜癌 (EC) 的一线治疗 (1 类) ^g 、后线治疗 (1 类) ^g 。 4. 复发或转移性分化型甲状腺癌 (DTC) 的一线治疗 (1 类) ^h	1. IV 期 EGFR 基因突变的 NSCLC 靶向及含铂双药失败的三线治疗, II 级 (2A) ^p ; ALK 融合三线治疗, III 级 (2A) ^p ; IV 期无驱动基因非鳞癌 NSCLC 的三线治疗, I 级 (1A) ^p ; 鳞癌 NSCLC 的三线治疗, II 级 (1B) ^p 。 2. 晚期 STS 的二线治疗, I 级 (1A) ⁱ ; 腺泡状 STS 的一线治疗, I 级 (2A) ⁱ 。 3. 小细胞肺癌的三线及以上治疗; I 级 (2A) ⁱ 。 4. 复发或转移性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 的一线治疗; II 级 (1B) ^b 。 5. 转移性/复发食管及食管胃交界部癌的二线及以上治疗; II 级 (鳞癌 2A) ^k 。 6. 转移性或不可切除透明细胞型 RCC (中、高危) 的一线治疗; III 级 ^c
超说明书用药用法与用量	— 1. 晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌: 850 mg, 1 日 1 次; 2. 晚期 HCC: 750 mg, 1 日 1 次	— 5 mg, 1 日 2 次	晚期 STS ^q * 800 mg, 1 日 1 次	— 5 mg, 每 21 d 给药 1 次, 停用 7 d	1. 晚期 RCC ^f *; 2. 晚期 EC ^g * 1. HCC: 体重 < 60 kg, 8 mg, 1 日 1 次; 体重 ≥ 60 kg, 12 mg, 1 日 1 次。 2. RCC: 18 mg, 1 日 1 次。 3. EC: 20 mg, 1 日 1 次。 4. DTC: 24 mg, 1 日 1 次	— 12 mg, 每 14 d 给药 1 次, 停用 7 d * 3 (21 d 为一个治疗周期)
代谢途径	CYP3A4、CYP2D6 酶	CYP3A4、CYP3A5 酶	CYP3A4、CYP1A2 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶、P-gp、BCRP	CYP1A2、CYP3A4/5 酶
药品名称	舒尼替尼	索凡替尼	多纳非尼	瑞戈非尼	索拉非尼	
主要靶点 [#]	VEGFR1-3、PDGFRα/β 基因	VEGFR1-3、FGFR-1 基因	VEGFR1-3、PDGFRα/β 基因	VEGFR1-3、PDGFR 基因	VEGFR2/3、PDGFRβ 基因	
药品说明书适应症	1. 晚期 RCC; 2. 经伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤 (GIST); 3. 不可切除的、转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤 (pNET)	局部晚期或转移、进展非功能性、分化良好胰腺或非胰腺神经内分泌瘤 (NET)	1. 未接受系统治疗的不可切除 HCC; 2. 晚期或转移性 RAIR-DTC	1. 转移性 CRC; 2. 晚期或转移性 GIST; 3. 接受索拉非尼治疗的 HCC	1. 不能手术的晚期 RCC; 2. 无法手术或转移性 HCC; 3. 复发或转移性 RAIR-DTC	
指南推荐适应症和证据级别	1. 晚期透明 RCC: 一线治疗, I 级 (1A) ^c ; 二线治疗, II 级 (2A) ^c 。 2. 晚期非透明 RCC 的一线治疗; 乳头状瘤, II 级 (2A) ^c ; 集合管癌/髓样癌, III 级 ^c 。 3. GIST 的一线治疗; I 级 (1 类) ^l 。 4. 晚期 pNET 的一线治疗; 分化良好, I 级 (1A 类) ^m ; 高分化进展期, III 级 (3 类) ^m	1. 低危 (G1)/中危 (G2) 胰腺神经内分泌瘤的一线治疗: I 级 (1A) ^m ; 2. G1/G2 胃肠道神经内分泌瘤的一线治疗; I 级 (1A) ^m ; 3. 肺或胸腺神经内分泌瘤的一线治疗: I 级 (1A) ^m	1. 晚期 HCC 的一线治疗: I 级 (1A) ^b ; 2. 复发或转移性 RAIR-DTC ^r	1. 转移性 CRC 的三线治疗: I 级 (1A) ^d ; 2. 转移性 GIST 的三线治疗; I 级 (1A) ^l ; 3. 晚期 HCC 的二线治疗: I 级 (1A) ^b	1. 晚期透明细胞型 RCC: 一线治疗, I 级 ^c ; 二线治疗, II 级和 III 级 ^c 。 非透明细胞型 RCC 的一线治疗; II 级 (2B) ^c 和 III 级 ^c 。 2. 晚期 HCC: 一线治疗, I 级 (1A) ^b 和 III 级 (2B) ^b ; 二线治疗, III 级 (2B) ^b 。 3. 复发或转移性 RAIR-DTC 的一线治疗: I 级 (1A) ⁿ	
超说明书用药用法与用量	— 1. GIST 和晚期 RCC: 50 mg, 1 日 1 次, 口服 4 周, 停用 2 周; 2. pNET: 37.5 mg, 1 日 1 次	— 300 mg, 1 日 1 次, 整粒吞服, 连续服药	— 1. HCC: 0.2 g, 1 日 2 次; 2. DTC: 0.3 g, 1 日 2 次	— 160 mg, 1 日 1 次, 连续服用 21 d, 停用 7 d (28 d 为一个治疗周期)	— 0.4 g, 1 日 2 次, 空腹或伴低脂、中脂饮食服用	
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4/5 酶	CYP3A4、UGT1A9 酶	CYP3A4、UGT1A9 酶	CYP3A4、UGT1A9 酶	
主要不良反应	高血压、手足综合征、蛋白尿、氨基转移酶升高、腹泻、恶心/呕吐、疲劳/乏力					
监护要点 [#]	1. 用药前和用药期间将血压 (收缩压/舒张压) 控制在 140/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 以内; 治疗期间需常规监测血压, 有临床症状可增加血压测量频率, 对于剂量暂停或停止治疗的患者常规监测血压可避免高血压危象。 2. 出现手足皮肤反应, 应采取对症处理, 包括加强皮肤护理, 保持皮肤清洁, 避免继发感染, 避免压力和摩擦, 发生感染时局部使用抗真菌药或抗菌药物治疗, 建议在皮肤科医师指导下使用。 3. 治疗期间要定期进行尿常规检查, 根据临床指征进行 24 h 的尿蛋白后续测定。 4. 在首次给药前和治疗前 3 个月, 应每月 1 次监测肝功能 (包括 ALT 和 AST 评估), 在治疗期间定期监测, 对氨基转移酶升高的患者需更频繁检测。 5. 可能导致腹泻, 用药期间, 注意评估是否有脱水或电解质失衡, 必要时考虑静脉补液, 使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散治疗; 严重时也可考虑预防性使用抗菌药物治疗, 并加用生长抑素。 6. 出现血脂异常的患者, 建议调整为低脂饮食; ≥2 级的高胆固醇血症 (总胆固醇 ≥ 7.75 mmol/L) 或 ≥2 级的高三酰甘油血症 (三酰甘油 ≥ 2.5 倍正常值上限), 应使用羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂等降血脂药物治疗					

注: “a”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南 2023》; “b”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肝癌诊疗指南 2022》; “c”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肾癌诊疗指南 2023》; “d”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2023》; “e”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular Carcinoma (Version 1.2023)》; “f”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (Version 4.2023)》; “g”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms (Version 2.2023)》; “h”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma (Version 2.2023)》; “i”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 骨与软组织肿瘤诊疗指南 2023》; “j”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 小细胞肺癌诊疗指南 2023》; “k”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 食管癌诊疗指南 2023》; “l”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2023》; “m”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 神经内分泌瘤诊疗指南 2021》; “n”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021》; “o”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (Version 1.2023)》; “p”表示来自《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023》; “q”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2023)》; “r”表示来自《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊疗指南 (第二版)》; “s”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2023 年版)》; “*”表示来自美国食品药品监督管理局; “—”表示无相关信息。

表 4 FGFR 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	佩米替尼
药品说明书适应证	FGFR2 基因融合或重排的晚期或转移性胆管癌
指南推荐适应证和证据级别	FGFR2 基因融合或重排的晚期或转移性胆道肿瘤的二线治疗;Ⅲ级(2A) ^a
检测靶点/基因	FGFR2 基因融合或重排
用法与用量	13.5 mg, 每 14 d 给药 1 次,停用 7 d(21 d 为 1 个治疗周期)
代谢途径	CYP3A4 酶
主要不良反应	高磷酸血症、脱发、腹泻、指(趾)甲毒性、疲乏、恶心、味觉倒错、口腔黏膜炎、便秘、口干、干眼症、关节痛、皮肤不良反应
监护要点 [#]	1. 定期监测患者是否出现高磷酸血症,当血清磷酸盐浓度>5.5 mg/dL 时,开始低磷饮食;对于血清磷酸盐浓度>7 mg/dL,请根据高磷酸血症的持续时间和严重程度,开始降磷治疗,并暂停、降低剂量或永久停用佩米替尼。2. 佩米替尼可导致视网膜色素上皮脱离,临床表现为视物模糊、飞蚊症或闪光幻觉。在服用佩米替尼前应进行眼科检查(包括光学相干断层扫描),并在服药前 6 个月,每 2 个月检查 1 次;服药 6 个月后,每 3 个月检查 1 次。如果发现视觉症状,立即就诊,并每 3 周复查 1 次,直至症状缓解。3. 应避免佩米替尼与 CYP3A 强效或中效抑制剂联合应用,如果无法避免联合应用,请按照药品说明书调整剂量

注:“a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南 2023》;“#”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

表 5 PDGFR 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	阿伐替尼	瑞派替尼
主要靶点	PDGFRα,c-KIT 基因	PDGFRα/β 基因
药品说明书适应证	PDGFRα 基因外显子 18 突变(包括 PDGFRα 基因 D842V 突变)不可切除或转移性 GIST	既往接受≥3 种 TKI 治疗的晚期 GIST
指南推荐适应证和证据级别	1. DGFRα 基因 D842V 突变的转移性 GIST 的一线治疗;Ⅱ级(2A) ^a ,转移性 GIST 的四线治疗;Ⅱ级(2A) ^a 。2. DGFRα 基因 D842V 突变的不可切除或转移性 GIST 的一线治疗(首选) ^b 。3. 晚期系统性肥大细胞增多症的一线治疗(首选) ^c	转移性 GIST 的二线治疗;Ⅲ级(3A) ^a ,转移性 GIST 经伊马替尼治疗失败的四线治疗;Ⅰ级(1A) ^a
检测靶点/基因 [#]	GIST,DGFRα 基因 D842V	—
用法与用量	300 mg,1 d 1 次,餐前 1 h 或餐后 2 h 空腹给药	150 mg,1 d 1 次,与食物同服和空腹服用
代谢途径	CYP3A4,CYP2C9 酶	CYP2C8 酶,P-gp,BCRP
主要不良反应	乏力、恶心呕吐、腹泻、水肿、皮疹、手足综合征、认知障碍等	
监护要点 [#]	1. 出现手足综合征,应采取对症处理,包括加强皮肤护理,保持皮肤清洁,避免继发感染,避免压力和摩擦,发生感染时局部使用抗菌药或抗菌药物治疗,建议在皮肤科医师指导下使用。2. 用药期间,注意心电图 Q-T 间期延长及 LVEF 降低,必要时需进行心脏超声检查。3. 治疗期间,应监测血压和心率,前 2 个月至每周监测 1 次,然后第 1 年内每月监测 1 次,此后定期监测。4. 可能导致腹泻,用药期间,注意评估是否有脱水或电解质失衡,必要时考虑静脉补液,使用洛哌丁胺、益生菌和蒙脱石散治疗;严重时也可考虑预防性使用抗菌药物治疗,并加用生长抑素。5. 使用阿伐替尼时,应密切监测患者发生颅内出血的风险,包括有血小板减少症、血管动脉瘤或在过去 1 年内有颅内出血或脑血管意外病史的患者。6. 认知性不良反应可通过暂停用药或减量用药来缓解;根据不良反应的严重程度,在认知情况得到改善后以原有剂量或减量剂量恢复用药,抑或永久停药。7. 建议有生育潜力的患者在使用期间采取有效的避孕措施	

注:“a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南 2023》;“b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Gastrointestinal Stromal Tumors (Version 1. 2023)》;“c”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2. 2022)》;“#”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“—”表示无相关信息。

瘤的发生、发展^[32]。根据结构特征及与激酶的结合方式,MET 抑制剂可以分为 3 类,即 I 型 ATP 竞争性抑制剂、II 型 ATP 竞争性多靶点抑制剂和 III 型非 ATP 竞争性抑制剂,其中 I 型又分为 Ia 型和 Ib 型,Ib 型结合位点较少且异性较高,如赛沃替尼、谷美替尼、卡马替尼和特泊替尼^[33]。国内获批上市的 MET 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 7。

1. 1. 8 RET 抑制剂:RET 基因是由 1 143 个跨膜氨基酸残基组成的氨基酸激酶受体复合体,编码具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白受体^[34-36]。RET 酪氨酸激酶受体与配体结合后可刺激胞内区域磷酸化,触发下游的 PI3K-AKT、JAK-STAT、MAPK 等信号通路,可导致细胞增殖、迁移和分化^[34-36]。目前,国内上市的 RET 抑制剂有普拉替尼和塞普替尼,用于 RET 基因融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 和 MTC 的治疗,其临床应用、用法与用量等见表 8。

1. 1. 9 NTRK 抑制剂:NTRK 基因家族包括 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3,分别编码原肌球蛋白受体激酶(TRK)蛋白家族 TRKA、TRKB 和 TRKC。NTRK 基因融合突变是发生在 3' 区域在染色体内或染色体间重新排列,然后与融合伴侣基因的 5' 序列连接,产生处于持续活跃状态的 TRK 融合蛋白,从而导致肿瘤发生^[37-39]。拉罗替尼是 TRKA、TRKB、TRKC 的抑制剂,用于具有下列所有特征的晚期肿瘤,即携带 NTRK 基因融合、不存在已知的获得性耐药突变、并且没有其他满意的替代疗法(或治疗后进展)。恩曲替尼作为一种靶向 ROS1 和 NTRK 基因、且具有中枢神经系统抗肿瘤活性的新型强效 TKI,用于

NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤,以及 ROS1 基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC。NTRK 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 9。

1. 1. 10 BCR-ABL 抑制剂:慢性髓细胞性白血病(CML)常伴有特征性的费城染色体(Ph 染色体),由 9 号染色体上 ABL 原癌基因易位于 22 号染色体上 BCR 基因区域,形成 BCR-ABL 融合基因,促使机体产生过多异常的粒细胞导致 CML 的发生^[40-41]。BCR-ABL 抑制剂竞争性阻断 BCR-ABL 激酶与 ATP 位点结合,特异性抑制白血病相关信号转导通路的异常激活,进而抑制恶性肿瘤细胞的增殖^[42]。第 1 代 BCR-ABL 抑制剂伊马替尼受有机阳离子转运蛋白-1(OCT-1)基因多态性影响,从而影响肿瘤细胞对药物的摄取。17%的患者使用伊马替尼 5 年内会产生耐药。为解决伊马替尼耐药或不耐受问题,第 2 代 BCR-ABL 抑制剂达沙替尼、尼洛替尼和氟马替尼被开发上市,其亲和力更强,摄取不受 OCT-1 影响,克服了 ABL 激酶区域的大部分突变。达沙替尼是 BCR-ABL 酪氨酸激酶和 SRC 家族激酶的双重抑制剂。第 3 代 BCR-ABL 抑制剂奥雷巴替尼对 BCR-ABL 基因及包括 T315I 突变在内的多种 BCR-ABL 基因突变体有效,能够克服第 1、2 代 BCR-ABL 抑制剂的临床耐药问题。

伊马替尼的胃肠道反应比较重,建议进餐时服用,并饮一大杯水(250 mL),使胃肠道紊乱的风险降至最小。高脂饮食会增加尼洛替尼的药-时曲线下面积(AUC),使 AUC 增加了 80%,需空腹服用(餐前至少 1 h 或餐后至少 2 h)。尼洛替尼

表 6 ALK 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点						
项目	第 1 代:克唑替尼	第 2 代			第 3 代:洛拉替尼	
		塞瑞替尼	阿来替尼	恩沙替尼		
药品说明书适 应证	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC;2. <i>ROS1</i> 基因阳性的晚期 NSCLC	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期 NSCLC;2. <i>ALK</i> 基因阳性 经克唑替尼治疗失败的 晚期 NSCLC	<i>ALK</i> 基因突变的晚期 NSCLC	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期 NSCLC;2. <i>ALK</i> 基因阳性 经克唑替尼治疗失败的 晚期 NSCLC	<i>ALK</i> 基因突变的晚期 NSCLC	<i>ALK</i> 基因突变的晚期 NSCLC
指南推荐适应 证和证据 级别	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC 的一线治 疗; I 级(1A) ^{ab} ;2. <i>ROS1</i> 基因突变的晚期 NSCLC 的一线治疗; I 级 (3 类) ^{ab}	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC 的一线治 疗; I 级(1A) ^{ab} ;2. <i>ALK</i> 基因突变经克唑替尼治疗 失败的晚期 NSCLC 的二 线治疗; I 级 ^{ab}	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC 的一线治 疗; I 级(1A) ^{ab} ;2. <i>ALK</i> 基因突变经克唑替尼治疗 失败的晚期 NSCLC 的二 线治疗; I 级 ^{ab}	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC 的一线治 疗; I 级(1A) ^{ab} ;2. <i>ALK</i> 基因突变经克唑替尼治疗 失败的晚期 NSCLC 的二 线治疗; I 级 ^a	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或 转移性 NSCLC 的一线治 疗; I 级(1A) ^a ;2. <i>ALK</i> 基 因突变经克唑替尼治疗失 败的晚期 NSCLC 的二线 治疗; I 级 ^{ab}	1. <i>ALK</i> 基因突变的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗; I 级(1A) ^{ab} ; 2. <i>ALK</i> 基因突变经克唑替尼治疗 失败的晚期 NSCLC 的二线治疗; I 级 ^{ab}
超说明书用药	1. <i>ALK</i> 基因阳性的复发难 治 ALCL ^c ;2. <i>MET</i> 基因突 变的晚期 NSCLC ^{b *}	—	<i>ALK</i> 基因阳性的复发难 治 ALCL ^{**}	—	—	<i>ROS1</i> -TKI 治疗进展后 <i>ROS1</i> 基因 阳性的晚期 NSCLC ^{b *}
检测靶点/基因 [#]	<i>ALK</i> 或 <i>ROS1</i> 基因	<i>ALK</i> 基因	<i>ALK</i> 基因	<i>ALK</i> 基因	<i>ALK</i> 基因	<i>ALK</i> 基因
用法与用量	250 mg,1 日 2 次,口服, 与食物同服或不同服, 应整粒吞服	450 mg,1 日 1 次,口服, 每日在同一时间服用, 与食物同服	600 mg,1 日 2 次,口服, 随餐服用,整粒吞服	600 mg,1 日 1 次,口服, 每日同一时间服用,空腹 或与食物同服	前 7 d 为 90 mg,1 日 1 次, 口服,后增加至 180 mg, 1 日 1 次,与食物同服 或不同服,整粒吞服	100 mg,1 日 1 次,口服,与食物 同服或不同服,整片吞服
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4、CYP2C9、 CYP2D6、CYP2E1 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP2C8、CYP3A4 酶	CYP3A4、UGT1A4 酶
主要不良反应		消化道不良反应、氨基转移酶异常、疲乏、水肿、上呼吸道感染、头晕、神经病变等				消化道不良反应、氨基转移酶 异常、皮疹、贫血等
监护要点 [#]	1. 开始的最初 2 个月应每周检测 1 次肝功能,之后每个月检测 1 次肝功能。2. 先天性长 Q-T 间期综合征患者应尽可能避免使用;充血性心力衰竭、心动过缓、电解质异常或正在使用已知可延长 Q-T 间期的药物的患者,应定期监测心电图及电解质。3. 应在每月和出现临床指征时监测包括白细胞分类计数的全血细胞计数。4. 确诊患有间质性肺病/非感染性肺炎的患者应立即中断治疗,如果没有发现其他间质性肺病/非感染性肺炎的潜在病因,则应永久停药。5. 治疗开始之前监测空腹血清葡萄糖、脂肪酶和淀粉酶水平,之后根据临床指征定期监测					

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Non-Small Cell Lung Cancer(Version 3. 2023)》;“^c”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:T-Cell Lymphomas(Version 3. 2023)》;“^{*}”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“^{**}”表示来自美国食品药品监督管理局;“[#]”表示来自日本厚生劳动省;“—”表示无相关信息。

表 7 国内获批上市的 MET 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点				
项目	赛沃替尼	谷美替尼	卡马替尼	特泊替尼
药品说明书适应 证	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变的晚 期或转移性 NSCLC	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变的晚期 或转移性 NSCLC	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变的晚期 或转移性 NSCLC	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变的晚期或 转移性 NSCLC
指南推荐适应证和 证据级别	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变阳性 的晚期或转移性 NSCLC 的二线治 疗; I 级(3 类) ^a	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变阳性的 晚期或转移性 NSCLC(2A 类) ^b	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变阳性的晚 期或转移性 NSCLC:一线治疗,Ⅲ级 (3 类) ^a ;二线治疗,Ⅲ级(3 类) ^a	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳变阳性晚期或转移性 NSCLC:一线治疗,Ⅲ级(3 类) ^a ;二线治疗, Ⅲ级(3 类) ^a
检测靶点/基因 [#]	<i>MET</i> 基因外显子 14 跳跃突变阳性			
用法与用量	餐后立即服用。体重≥50 kg, 600 mg,1 日 1 次;体重<50 kg, 400 mg,1 日 1 次	300 mg,1 日 1 次,空腹口服,连续服药	400 mg,1 日 2 次,整片吞服	450 mg,1 日 1 次,随餐服用,整片吞服
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4、CYP2C8 酶
主要不良反应	恶心、水肿、疲乏、呕吐、食欲减退、低白蛋白血症、贫血、发热、腹泻、氨基转移酶升高、低磷血症、头痛、肌肉骨骼疼痛			
监护要点 [#]	1. 用药期间应定期监测肝功能,注意心电图 Q-T 间期延长以及间质性肺炎的发生。2. 建议有生育潜力的患者在使用期间和最后用药时采取有效的避孕措施。3. 避免与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂合用,或与 CYP3A4 抑制剂合用时考虑减量、与 CYP3A4 诱导剂合用时考虑增量			

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

表 8 RET 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点		
项目	普拉替尼	塞普替尼
药品说明书适应 证	1. 成人 <i>RET</i> 基因融合阳性的晚期或转移性 NSCLC;2. 成人或≥12 岁儿童 <i>RET</i> 基因突变 的晚期或转移性 MTC	1. 成人 <i>RET</i> 基因融合阳性的晚期或转移性 NSCLC;2. 成人或≥12 岁儿童 <i>RET</i> 基因突变的晚期或转移性 MTC
指南推荐适应证和证据 级别	1. <i>RET</i> 基因融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC:一线治疗,Ⅱ级(3 类) ^a ;二线治疗, I 级(3 类) ^a 。2. <i>RET</i> 基因突变的晚期或转移性 MTC; I 级(2A 类) ^b	1. <i>RET</i> 基因融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC:一线治疗, I 级 (3 类) ^a ;二线治疗, I 级(3 类) ^a 。2. <i>RET</i> 基因突变的晚期或转移性 MTC;Ⅲ级(2B 类) ^b
检测靶点/基因 [#]	<i>RET</i> 基因融合或突变阳性	
用法与用量	400 mg,1 日 1 次,空腹口服	整粒吞服;体重≥50 kg,160 mg,1 日 2 次;体重<50 kg,120 mg,1 日 2 次
代谢途径	CYP3A 酶	CYP3A 酶
主要不良反应	水肿、腹泻、疲劳、口干、高血压、腹痛、便秘、皮疹、恶心和头痛	
监护要点 [#]	1. 用药期间应定期监测肝功能,注意心电图 Q-T 间期延长以及间质性肺炎的发生。2. 建议有生育潜力的患者在使用期间采取有效的避孕措施。3. 避免与 PPI、 H ₂ 受体拮抗剂、CYP3A 强效抑制剂或局部作用的抗酸剂联合应用。如无法避免,与 PPI 合用时应与食物同服;在 H ₂ 受体拮抗剂服药前 2 h 服用;在局部作用 抗酸剂服药前 2 h 或服药后 2 h 服用;与 CYP3A 抑制剂合用时建议降低剂量服用	

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)甲状腺髓样癌诊疗指南 2022》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

表 9 NTRK 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	拉罗替尼	恩曲替尼
药品说明书适应证	<i>NTRK</i> 基因融合且不包括已知获得性耐药突变,患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者,以及无满意替代治疗或既往治疗失败的患者	1. <i>ROS1</i> 基因阳性的转移性 NSCLC; 2. <i>NTRK</i> 基因融合且不包括已知获得性耐药突变,患有局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患者,以及无满意替代治疗或既往治疗失败的患者
指南推荐适应证和证据级别	1. <i>NTRK</i> 基因融合突变的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗; I 级(3 类) ^a ; 2. <i>NTRK</i> 基因融合突变的晚期或转移性胆道肿瘤的一线治疗; I 级 ^b ; 3. <i>NTRK</i> 基因融合突变的铂敏感复发上皮性卵巢癌(EOC)、输卵管癌(FTC)或原发性腹膜癌(FPPC)的一线治疗(2B) ^c	1. <i>ROS1</i> 基因突变的阳性晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗; I 级(3 类) ^a ; 2. <i>NTRK</i> 基因融合突变的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗; I 级(3 类) ^a ; 3. <i>NTRK</i> 基因融合突变的晚期或转移性胆道肿瘤的一线治疗; I 级 ^b ; 4. <i>NTRK</i> 基因融合突变的铂敏感复发 EOC、FTC 或 FPPC 的一线治疗(2B) ^c
检测靶点/基因 [#]	<i>NTRK</i> 基因融合突变	<i>NTRK</i> 基因融合突变或 <i>ROS1</i> 基因阳性
用法与用量	成人:100 mg,1 d 2 次;儿童:100 mg/m ² ,1 d 2 次	整理吞服。成人:600 mg,1 d 1 次;年满 12 岁儿童:300 mg/m ² ,1 d 1 次
代谢途径	CYP3A4/5 酶	CYP3A4 酶
不良反应	ALT 升高、AST 升高、呕吐、便秘、疲乏、恶心、贫血、头晕和肌痛	
监护要点 [#]	1. 拉罗替尼可导致的神经系统反应包括头晕、步态障碍和感觉异常。多数神经系统反应发生于治疗的前 3 个月内,需根据症状的严重程度和持续性决定暂停用药、降低剂量还是永久停用。2. 在首次给药前和治疗前 3 个月应每月监测 1 次肝功能。在治疗期间定期监测,对氨基转移酶升高的患者进行更频繁的检测。3. 用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及 LVEF 降低。4. 建议有生育潜力的患者在使用期间采取有效的避孕措施。5. 应避免与 CYP3A4 或 P-gp 强效或中效诱导剂联合应用	

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)胆道恶性肿瘤诊疗指南 2023》;“^c”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南 2023》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

和达沙替尼的水溶性依赖 pH,需避免与 PPI 和(或)H₂ 受体拮抗剂联合应用。H₂ 受体拮抗剂至少在服用尼洛替尼前 10 h 或服用后 2 h 服用。抗酸剂至少在服用尼洛替尼和达沙替尼前 2 h 或服用后 2 h 服用。BCR-ABL 抑制剂经 CYP3A4 酶代谢,注意与食物、药物的相互作用。(1)主要关注的不良反应:①心血管事件,包括心力衰竭、Q-T 间期延长、肺动脉高压;其中肺动脉高压主要发生于达沙替尼(1%),发生时间跨度大(<1 个月至 7 年),停药后多可好转。②水肿,主要表现为下肢水肿、眶周水肿,与剂量相关,建议监测体重。(2)其他不良反应:①出血,主要因为治疗后局部肿瘤组织血管破裂引起。②皮肤反应,可表现为皮疹、皮肤干燥、史-约综合征;伊马替尼使用期间需注意防晒,以避免发生光敏反应。③骨髓抑制,可表现为粒细胞减少、血小板减少、贫血等;对于 ≥Ⅲ级骨髓抑制,达沙替尼的发生率相对较高。④胰腺炎,主要发生于尼洛替尼(0.28%),注意急性、持续性的上腹部疼痛;尼洛替尼引起淀粉酶升高的发生率为 9%,需监测淀粉酶。

BCR-ABL 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 10。

1.1.11 BTK 抑制剂:BTK 属于 Tec 酪氨酸激酶家族,主要在 B 淋巴细胞的各个发育阶段表达,广泛参与 B 细胞增殖、分化和凋亡,同时参与 Fcγ 受体、细胞因子、趋化因子等信号通路,是 B 细胞及免疫调节的关键激酶^[43-44]。BTK 抑制剂主要与保守的非催化残基 C481 位点形成共价键强结合,导致 BTK 无法定位到其他蛋白的磷酸化位点,从而阻断 BCR 信号传导,主要治疗套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)等疾病。第 1 代 BTK 抑制剂伊布替尼选择性差,除了抑制 BTK 外,还会抑制同一家族其他激酶,存在脱靶效应。第 2 代 BTK 抑制剂泽布替尼、奥布替尼、阿可替尼等选择性好,脱靶效应低。

BTK 抑制剂均通过 CYP3A4 酶代谢,使用时需注意药物与食物的相互作用。(1)主要需要关注的不良反应:①出血,该类药物会影响血小板聚集。术前和术后暂停该类药物至少 3~7 d。对于轻微出血,需要停药 2~3 d;严重出血,建议输注血小板。伊布替尼应避免与抗凝血药、抗血小板药、非甾体抗炎药、维生素 E、鱼油等合用。②心血管事件,会诱发心房颤动,中位发病时间为 2.8 个月;可能升高血压,中位发病时间为 5.9 个

月。(2)其他不良反应:①感染,主要表现为呼吸道感染、皮肤感染、尿路感染、曲霉菌感染、乙型肝炎病毒(HBV)再激活;②继发恶性肿瘤,主要为非黑色素瘤皮肤癌,使用期间注意防晒;③骨髓抑制,可表现为粒细胞减少、血小板减少;④腹泻,主要发生于伊布替尼,中位发生时间为 21 d,一般 7 d 痊愈,可考虑晚上服药,有助于减少腹泻。

BTK 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 11。

1.1.12 BRAF 抑制剂、MEK1/2 抑制剂:鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1(*BRAF*)编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 MAPK 信号转导通路的一员,参与肿瘤细胞增殖、分化和凋亡等重要过程^[45]。90%的 *BRAF* 基因突变发生在第 15 位外显子上 1799 位置的腺嘌呤的核苷酸替换,这种错义突变导致在 600 位氨基酸残基处谷氨酸(E)取代缬氨酸(V)(*BRAF*^{V600E})。*BRAF* 基因突变激活 MAPK 信号通路,从而使肿瘤细胞获得更高的、不受调控的生长和转移等恶性转化能力^[45]。维莫非尼是 *BRAF*^{V600E} 突变的抑制剂,达拉非尼可抑制 *BRAF* 基因多种突变体,包括 *BRAF*^{V600E}、*BRAF*^{V600K} 和 *BRAF*^{V600D}。*BRAF* 抑制剂主要治疗 *BRAF*^{V600E} 突变阳性的不可切除或转移性的黑色素瘤和 NSCLC^[22]。

RAS 基因突变是 MAPK 通路另一条重要的突变,皮肤黑色素瘤 *RAS* 基因突变频率约 25%,以 *NRAS* 突变为主,但是目前缺乏针对 *RAS* 基因突变的药物,只能通过抑制下游的 MEK 来阻断 MAPK 信号通路。司美替尼、曲美替尼是 MEK1 和 MEK2 的可逆性抑制剂。通常 MEK 抑制剂和 *BRAF* 抑制剂联合应用,如达拉非尼与曲美替尼合用,可增加对 MAPK 信号通路的抑制,用于黑色素瘤、NSCLC 和甲状腺癌^[46]。

BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂为 P-gp 和 BCRP 的底物,在脑内的浓度仅为血浆浓度的 10%。达拉非尼、曲美替尼既是 P-gp 和 BCRP 的底物,又是抑制剂。维莫非尼、达拉非尼主要经 CYP 酶系代谢,曲美替尼主要经羧基酯酶水解。达拉非尼既是 CYP2C8/3A4 的底物,又是 CYP/UGT 酶系诱导剂(重复给药 3 d 发生诱导作用),联合用药需谨慎。维莫非尼影响心电图 Q-T 间期。*BRAF* 抑制剂和 MEK 抑制剂的不良反应广泛,累及多个系统。(1)主要需关注的不良反应:①皮肤毒性,*BRAF*、MEK 属于 EGFR 信号传导的下游,是表皮稳态的关键

表 10 BCR-ABL 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	第 1 代:伊马替尼	第 2 代			第 3 代:奥雷巴替尼
		达沙替尼	尼洛替尼	氟马替尼	
药品说明书适 应证	1. Ph ⁺ CML 的慢性期、加速期或急变期;2. 不能切除和(或)转移恶性 GIST;3. 儿童 Ph ⁺ 急性淋巴细胞白血病(ALL);4. 成人复发或难治的 Ph ⁺ ALL;5. 嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)和(或)慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)伴 <i>FIP1L1/PDGFRα</i> -融合;6. 成人骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病(MDS/MPD)伴有 <i>PDGFR</i> 基因重排;7. 无 <i>D816V c~Kit</i> 基因突变或未知 <i>c~Kit</i> 基因突变成人侵袭性系统性肥大细胞增生症(ASM);8. 不能切除、复发或转移性隆突性皮肤纤维肉瘤(DFSP);9. <i>Ki⁺</i> GIST 手术切除后复发的辅助治疗	成人对伊马替尼耐药或不耐受的 Ph ⁺ CML 慢性期、加速期和急变期(“急粒变”和“急淋变”)	成人既往治疗耐药或不耐受的 Ph ⁺ CML 慢性期或加速期	成人 Ph ⁺ CML 慢性期	成人任何抑制劑耐藥,伴有 <i>T315I</i> 基因突变的 Ph ⁺ CML 慢性期或加速期
指南推荐适应 证和证据 级别	1. Ph ⁺ CML 慢性期、加速期或急变期的一线治疗 ^a 。2. GIST 根治术后:新辅助一线治疗,Ⅰ级(2A)b;辅助治疗,一线 ^b ;高危风险,Ⅰ级(1A)和Ⅲ级(2类) ^b 。中危胃来源,Ⅱ级(2A) ^b ;中危非胃来源,Ⅰ级(2A) ^b 。不能切除和(或)发生转移的恶性 GIST:一线治疗,Ⅰ级(1A) ^b ;二线治疗,Ⅱ级(2A) ^b 。3. 儿童 Ph ⁺ ALL 的一线治疗(1类) ^c 。4. 复发的或难治 Ph ⁺ ALL 的一线治疗:Ⅰ级 ^a 。5. HES 和(或)CEL 伴有 <i>FIP1L1-PDGFRα</i> -融合的一线治疗 ^d 。6. ASM,无 <i>D816V c~Kit</i> 基因突变或未知 <i>c~Kit</i> 基因突变的一线治疗 ^e 。7. 不能切除、复发的或发生转移的 DFSP:一线治疗:Ⅲ级(3类) ^f	1. Ph ⁺ CML 慢性期:一线治疗,Ⅱ级 ^a ;二线治疗,Ⅰ级 ^a 。加速期和急变期的一线治疗:Ⅰ级 ^a 和Ⅱ级 ^a 。2. Ph ⁺ CML 的一线治疗:Ⅱ级 ^a 。3. Ph ⁺ ALL 的一线治疗:Ⅰ级(1A) ^a	Ph ⁺ CML 慢性期:一线治疗,Ⅰ级 ^a ;二线治疗,Ⅰ级。加速期:一线治疗,Ⅰ级和Ⅱ级 ^a 。急变期:一线治疗,Ⅲ级 ^a	Ph ⁺ CML 慢性期的 一线治 疗:Ⅰ级 ^a	伴有 <i>T315I</i> 基因突变的 Ph ⁺ CML 慢性期或加速期成年患者的后 线治疗:Ⅰ级 ^a
超说明书用药	1. 新诊断的 Ph ⁺ CML 慢性期(1~3 岁儿童) [*] ;2. 联合化疗治疗新诊断的 Ph ⁺ ALL(1~3 岁儿童) [*]	Ph ⁺ CML 慢性期(1 岁及以上儿童) [*]	—	—	—
检测靶点/基因 [#]	Ph ⁺ <i>PDGFR</i> 基因重排或 <i>c-Ki</i> 基因突变	Ph ⁺ 或 <i>BCR-ABL</i> 基因阳性	—	—	<i>T315I</i> 基因
用法与用量	随餐服用,并饮一大杯水。1. 成人 Ph ⁺ CML:慢性期 400 mg,1 日 1 次;急变和加速期 600 mg,1 日 1 次。无严重药品不良反应,增至 600 mg,1 日 1 次,或增至 800 mg,1 日 1 次。2. 成人 Ph ⁺ ALL:600 mg,1 日 1 次。3. 不可切除和(或)转移性 GIST:400 mg,1 日 1 次。无严重药品不良反应,增至 600 mg,1 日 1 次或 800 mg,1 日 1 次。辅助治疗,400 mg,1 日 1 次,持续时间至少为 36 个月。4. HES/CEL:100 mg,1 日 1 次。无不良反应发生,考虑增至 400 mg,1 日 1 次。5. ASM:400 mg,1 日 1 次。伴有嗜酸性粒细胞增多,100 mg,1 日 1 次。无不良反应发生,考虑增至 400 mg,1 日 1 次。6. MDS/MPD:400 mg,1 日 1 次。7. DFSP:400 mg,1 日 1 次;需要时剂量可增至 800 mg,1 日 1 次	1. Ph ⁺ CML 慢性期:起始 100 mg,1 日 1 次;未获益可增至 140 mg,1 日 1 次。2. Ph ⁺ CML 加速期、急变期:起始 70 mg,1 日 2 次;未获益可增至 90 mg,1 日 2 次	400 mg,1 日 2 次	600 mg, 1 日 2 次	40 mg,每 2 d 给药 1 次,口服,随餐服用
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶
主要不良反应	骨髓抑制、头痛、水肿、体重增加、消化不良、恶心、呕吐、肌肉痉挛、肌肉骨骼痛、腹泻、皮疹、疲劳和腹痛	骨髓抑制、水肿、胸腔积液、头痛、皮疹、腹泻、疲劳等			骨髓抑制、氨基转移酶异常、色素沉着、三酰甘油升高、蛋白尿
监护要点 [#]	1. 服药期间应定期检测血常规,第 1 个月每周进行 1 次全血细胞计数,第 2 个月每 2 周 1 次,此后根据临床需要定期进行(如每 2~3 个月 1 次)。2. 定期称重和监测患者是否有液体滞留的体征和症状。3. 监测有心脏病或心脏风险因素或有肾衰竭史的患者,评估和治疗任何有心脏或肾衰竭体征或症状的患者。4. 在治疗前监测肝功能,开始治疗后每月监测 1 次,或根据临床需要监测。当出现实验室检查异常时,应中断伊马替尼的治疗和(或)减少剂量。5. 用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及 LVEF 降低,必要时需进行心脏超声检查。6. 该类药物可引起低磷血症、肿瘤溶解综合征,用药期间应注意检查电解质。7. 建议密切检测使用 BCR-ABL 抑制剂的儿童骨骼生长和发育。8. 不推荐联合 CYP3A4 强效抑制剂或延长 Q-T 间期的药物;如无法避免,则应对不良反应进行密切监测				

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃肠间质瘤诊疗指南 2023》;“^c”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)儿童及青少年白血病诊疗指南 2023》;“^d”表示来自《嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)》;“^e”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2. 2022)》;“^f”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Dermatofibrosarcoma Protuberans (Version 1. 2022)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局;Ph⁺为 Ph 染色体阳性;“—”表示无相关信息。

调节剂,BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的皮肤不良反应发生率高,临床表现多样,可表现为皮疹(BRAF 抑制剂主要表现为斑丘疹;MEK 抑制剂主要表现为痤疮样皮疹)、光敏反应(注意防晒)、手足皮肤反应(尿素软膏+避免摩擦/热源)、角化棘皮瘤、皮肤鳞状细胞癌等。②全身性反应,如疲乏、发热、寒战等,达拉非尼与曲美替尼联合应用时发热、寒战的发生率特别高,可达 63%。③肌肉关节疼痛。(2) 还需关注的不良反应:①头痛。②消化道反应,如腹泻、便秘等。③肝功能异常。④粒细胞减少。⑤血糖升高。⑥胰腺炎,如有不明原因的腹痛,应注意监测脂肪酶、血清淀粉酶。⑦心血管反应,达拉非尼、达拉非尼+曲美替尼会引起出血;达拉非尼可增加静脉血栓发生风险;达拉非尼+曲美替尼可诱发心肌病;达拉非尼+曲美替尼可升高血压。⑧眼异常,如维莫非尼和达拉非尼引起葡萄膜炎;曲美替尼引起视网膜色素上皮脱离、视网膜脉络阻塞。⑨维莫

非尼可增加放射毒性风险。⑩葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏患者使用达拉非尼存在潜在风险。

BRAF 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 12。

1. 1. 13 mTOR 抑制剂:mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,属于 PI3K 相关激酶(PIKK)蛋白家族。在细胞因子、激素和抗原等因素的刺激下,活化的 PI3K 能将 3,4,5-三磷酸化磷脂酰肌醇(PIP3)活化,PIP3 通过与 AKT 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)的 PH 结构域结合,并通过 PDK1 磷酸化 AKT 的苏氨酸位点,从而激活 AKT 并导致 mTOR 过表达。持续过度激活的 mTOR 信号将导致细胞代谢水平升高、细胞持续的生长和增殖、细胞寿命延长甚至细胞永生,这可以直接或间接诱发恶性肿瘤、代谢和衰老有关的疾病,而抑制这种状态可以有效治疗 mTOR 过度激活引起的恶性肿瘤^[47-48]。依维莫司是一种口服的 mTOR 选择性抑制剂,可用于 BC、pNET、非

表 11 BTK 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点				
项目	第 1 代:伊布替尼	第 2 代		
		泽布替尼	奥布替尼	阿可替尼
药品说明书适应证	1. 既往接受过 1 种治疗的 MCL;2. 单药用于 CLL/小淋巴瘤淋巴瘤(SLL);3. 既往至少接受过 1 种治疗的华氏巨球蛋白血症(WM)、不适合化学免疫治疗的 WM;联合利妥昔单抗用于 WM	1. 既往至少接受过 1 种治疗的 MCL;2. 既往至少接受过 1 种治疗的 CLL/SLL;3. 既往至少接受过 1 种治疗的 WM	1. 既往至少接受过 1 种治疗的 MCL;2. 既往至少接受过 1 种治疗的 CLL/SLL	1. 既往至少接受过 1 种治疗的 MCL;2. 既往至少接受过 1 种治疗的 CLL/SLL
指南推荐适应证和证据级别	1. MCL:初治,单药 I 级 ^a ,联合其他治疗 I 级 ^a 和 II 级 ^a ;复发难治, I 级 ^a 。2. CLL/SLL:初治,单药 I 级 ^b ,联合利妥昔单抗 III 级 ^b ;复发难治, I 级 ^b 和 II 级 ^b 。3. WM 的一线治疗: I 级 ^b	1. MCL:初治,单药 I 级 ^a ,联合其他治疗 I 级 ^a 和 II 级 ^a ;复发难治, I 级 ^a 。2. CLL/SLL:初治,单药 I 级 ^b ,联合利妥昔单抗 III 级 ^b ;复发难治, I 级 ^b 和 II 级 ^b 。3. WM 的一线治疗: I 级 ^b	1. MCL:初治, II 级 ^a ;复发难治, II 级 ^a 。2. CLL/SLL:初治,单药 II 级 ^b ,联合利妥昔单抗 III 级 ^b ;复发难治, I 级 ^b 和 II 级 ^b	1. MCL:初治,联合奥妥珠单抗 I 级 ^a 。2. CLL/SLL:初治,联合奥妥珠单抗 I 级 ^b ;复发难治, I 级 ^b
检测靶点/基因 [#]	CLL: <i>del</i> (17p)和(或) <i>TP53</i> 基因	CLL: <i>del</i> (17p)和(或) <i>TP53</i> 基因	—	—
用法与用量	1. MCL:560 mg,1 日 1 次;2. CLL/SLL 和 WM:420 mg,1 日 1 次	160 mg,1 日 2 次	150 mg,1 日 1 次	100 mg,1 日 2 次
代谢途径	CYP3A 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶
不良反应	中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、腹泻、骨骼肌肉疼痛、恶心、皮疹、青肿、疲乏、发热和出血等			
监护要点 [*]	1. 服药期间应定期检测血常规,第 1 个月每周进行 1 次全血细胞计数,第 2 个月每 2 周 1 次,此后根据临床需要定期进行(如每 2~3 个月 1 次)。2. 监测患者血压,并酌情开始或调整抗高血压药。3. 在用药前,用药后定期对患者进行心律失常和心力衰竭的临床监测;出现心律失常症状(如心悸、头晕、晕厥、胸痛)或新发呼吸困难的患者,应进行心电图检查。4. 治疗期间应密切监测患者是否发生感染的症状和体征;患有活动性、慢性或反复感染的患者在接受治疗前,应仔细评估治疗的风险和获益。5. 育龄期男性/女性服药期间应做好有效避孕措施,同时建议治疗期间及末次给药后至少 3 个月内停止哺乳。6. 联合应用 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时应谨慎,应避免与 CYP3A4 强效抑制剂或诱导剂联合应用			

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2023》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“—”表示无相关信息。

表 12 BRAF 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点				
项目	维莫非尼	达拉非尼	曲美替尼	司美替尼
药品说明书适应证	<i>BRAF</i> V600 基因突变阳性的不可切除或转移性恶性黑色素瘤(MM)	1. <i>BRAF</i> V600E/K 基因突变阳性的不可切除或转移性 MM;2. <i>BRAF</i> V600E/K 基因突变阳性的 III 期 MM 的辅助治疗	1. <i>BRAF</i> V600 基因突变阳性的不可切除或转移 MM;2. <i>BRAF</i> V600 基因突变阳性 MM 的术后辅助治疗	≥3 岁伴有症状、无法手术的丛状神经纤维瘤的 I 型神经纤维瘤病儿童患者
指南推荐适应证和证据级别	1. 皮肤 MM 的辅助治疗:一线治疗, II 级(2A) ^a ;无脑转移的转移性或不可切除的 III 或 IV 期皮肤 MM 的一线治疗, II 级(2A) ^a ;脑转移播散性 IV 期皮肤 MM 的一线治疗, II 级(2A) ^a 。2. 肢端 MM 的辅助治疗:一线治疗, II 级(2A) ^a ;无脑转移的转移性或不可切除的 III 或 IV 期肢端 MM 的一线治疗, II 级(2A) ^a ;脑转移播散性 IV 期肢端 MM 的一线治疗, II 级(2A) ^a 。3. 不可切除或者 IV 期黏膜 MM 的一线治疗: I 级(2A) ^a 。4. <i>BRAF</i> V600 基因突变阳性的不可切除或转移性 MM 的一线(1 类)和二线治疗 ^b 。5. <i>BRAF</i> V600 基因突变阳性的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗(1 类) ^c	1. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗: I 级(3 类) ^c ;2. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的不可切除或转移性 MM 的一线治疗: I 级(1 类) ^a ;3. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的 III 期 MM 完全切除辅助治疗:一线治疗, I 级(1 类) ^a ;4. <i>BRAF</i> V600E 基因突变的晚期或转移性胆道肿瘤的二线治疗: II 级(2A) ^a ;5. <i>BRAF</i> V600E 基因突变的局部晚期或转移性间变性甲状腺癌的一线治疗(首选) ^b	1. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗: I 级(3 类) ^c ;2. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的不可切除或转移性 MM 的一线治疗: I 级(1 类) ^a ;3. <i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的 III 期 MM 完全切除辅助治疗:一线治疗, I 级(1 类) ^a ;4. <i>BRAF</i> V600E 基因突变的晚期或转移性胆道肿瘤的二线治疗: II 级(2A) ^a ;5. <i>BRAF</i> V600E 基因突变的局部晚期或转移性间变性甲状腺癌的一线治疗(首选) ^b	无法手术的丛状神经纤维瘤的 I 型神经纤维瘤病 ^{c,f}
超说明书用药	<i>BRAF</i> V600 基因突变阳性的晚期或转移性 NSCLC ^{cd} *	<i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的晚期或转移性间变性甲状腺癌 ^{b*}	<i>BRAF</i> V600E 基因突变阳性的晚期或转移性间变性甲状腺癌 ^{b*}	—
检测靶点/基因 [#]	<i>BRAF</i> V600 基因突变阳性	<i>BRAF</i> V600E/K 基因突变阳性	<i>BRAF</i> V600 基因突变阳性	—
用法与用量	960 mg,1 日 2 次,进餐或空腹服用	150 mg,1 日 2 次,餐前 1 h 前或餐后 2 h 后服用,给药间隔约 12 h,需联合曲美替尼治疗	2 mg,1 日 1 次,与达拉非尼合用,每日相同时间服用	25 mg/m ² ,1 日 2 次,空腹口服,给药前 2 h 或给药后 1 h 禁食禁饮料(除水以外)
代谢途径	CYP3A4、CYP1A2 酶	CYP2C8、CYP3A4 酶	乙酰化或(和)单加氧化	CYP3A4 酶、BCRP、P-gp
主要不良反应	皮疹、光敏反应、脱发、关节肌肉痛、恶心、腹泻、呕吐等	葡萄膜炎、非皮肤恶性肿瘤、皮肤角化、头痛等;与曲美替尼合用:发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等	与曲美替尼合用:发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等	心肌痛、腹泻、皮炎、丘疹、视力模糊、CK 升高
监护要点 [*]	1. 在治疗期间和重新开始使用时,可能会发生过敏反应和其他严重过敏反应。2. 对于电解质异常尚未纠正、Q-Tc 间期>500 ms、Q-T 间期延长或服用已知延长 Q-T 间期药物的患者,不要开始治疗。定期评估心电图和电解质水平(包括钾、镁和钙),或根据临床指示更频繁地进行评估。3. 在治疗开始前和治疗期间每月监测肝功能,或按临床指征监测。4. 注意接受达拉非尼治疗出现新原发恶性肿瘤,如皮肤鳞状细胞癌。与曲美替尼合用时,可能发生关键部位或器官的症状性出血的大出血。5. 妊娠期禁止使用维莫非尼,不建议哺乳期使用。6. 在开始使用司美替尼治疗之前,应进行全面的眼科评估,并在治疗期间定期评估,以及在出现新的或恶化的视觉变化时进行评估。7. 在开始使用司美替尼治疗前应测定血清 CK 水平,并在治疗期间遵医嘱定期监测;如果出现 CK 升高,评估患者是否患有横纹肌溶解或是否存在其他原因			

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Melanoma;Cutaneous(Version 2.2023)》;“^c”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》;“^d”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Non-Small Cell Lung Cancer(Version 3.2023)》;“^e”表示来自《I 型神经纤维瘤病多学科诊治指南(2023 版)》;“^f”表示来自《Consensus-based best practice guidelines for the management of spinal deformity and associated tumors in pediatric neurofibromatosis type 1—Screening and surveillance, surgical intervention, and medical therapy(2023)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“*”表示来自美国食品药品监督管理局;“—”表示无相关信息。

功能性 NET、晚期 RCC、成人肾血管平滑肌脂肪瘤的治疗。依维莫司经 CYP3A4 酶代谢,是 P-gp 的底物,应避免与 CYP3A4 和(或)P-gp 转运强效抑制剂,包括西柚汁合用;与 CYP3A4 和(或)P-gp 中效抑制剂、强诱导剂联合应用时,需调

整剂量。(1) 主要需要关注的不良反应:①间质性肺病(19%),发生时间一般在开始治疗后2~6个月,主要表现为干咳、发热和呼吸困难,使用过程中注意监测肺功能,进行影像学检查。依维莫司引起的间质性肺病大多是可逆的,糖皮质激素是治疗的首选药物。②血管神经性水肿(7%),依维莫司应避免与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物合用,以免增加血管神经性水肿的风险。③口腔炎(7%),常在用药第1周迅速出现,大多数患者4~5 d可自行痊愈。治疗以

表 13 mTOR 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	依维莫司
药品说明书适应证	1. 既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败的晚期 RCC;2. 不可切除、晚期转移、分化良好的进展期 pNET;3. 不能切除、晚期转移、分化良好的进展期非功能性胃肠道或肺源 NET;4. 需治疗但不适于手术的结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤(TSC-SEGA);5. 不需立即手术治疗的结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤(TSC-AML)
指南推荐适应证和证据级别	1. 晚期 RCC:二线治疗 ^a ;三线治疗,Ⅲ级 ^a 。2. 进展期 pNET 的一线治疗:Ⅰ级(1A) ^b 。3. 非功能性胃肠道或肺源性 NET 的一线治疗:Ⅰ级(1A) ^b 。4. TSC-SEGA 的一线治疗:Ⅰ级 ^c 。5. TSC-AML 的一线治疗:Ⅰ级 ^{de}
超说明书用药	1. ER 基因阳性,HER2 基因阴性的 BC ^{fg} ;TSC 相关部分性癫痫的辅助治疗 [*]
用法与用量	10 mg,1 d 1 次,每日同一时间服用,整片吞服
代谢途径	CYP3A4 酶,P-gp
主要不良反应	口腔炎、皮疹、疲劳、腹泻、感染、恶心、食欲减退、贫血、味觉障碍、周围水肿、高血糖
监护要点 ^h	1. 建议患者服药期间定期随诊监测血糖、血脂、肝功能及肺部 CT。多数依维莫司相关非感染性肺炎无临床症状,如患者出现呼吸系统表现且需要药物干预,建议中断依维莫司治疗并考虑糖皮质激素治疗至症状缓解。患者缓解后建议以低剂量依维莫司重新开始治疗。2. 在开始治疗之前,要完成对原有的侵袭性真菌感染的治疗,监测感染的迹象和症状。当需要同时使用皮质类固醇或其他免疫抑制剂时,要预防耶氏孢子菌肺炎。3. 避免同时使用 ACEI 与依维莫司,可能增加血管神经性水肿(如呼吸道或舌头肿胀,伴或不伴呼吸障碍)的风险,若发生血管神经性水肿,应永久停用依维莫司。4. 在开始服用依维莫司片之前监测肾功能,之后每年监测 1 次。对于有额外肾衰竭风险因素的患者,至少每 6 个月监测 1 次肾功能。5. 注意患者口腔炎的发生,必要时使用地塞米松无乙醇口服液漱口,或其他局部治疗。6. 处理严重和(或)不可耐受的不良反应时,可能需要暂时减少给药剂量和(或)中断治疗

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)肾癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)神经内分泌瘤诊疗指南 2021》;“^c”表示来自(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Central Nervous System Cancers (Version 1. 2023));“^d”表示来自(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Kidney Cancer (Version 1. 2023));“^e”表示来自《结节性硬化症相关肾血管平滑肌脂肪瘤诊疗与管理专家共识 2020 年》;“^f”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》;“^g”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Breast Cancer (Version 4. 2023)》;“^h”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局。

1.1.14 周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂:细胞周期 G₁、S、G₂、M 循环驱动受着 CDK 影响。不同的 CDK 结合相应类型的细胞周期蛋白,推动细胞周期中每个间期的过渡^[49]。CDK4/6 抑制剂通过与 CDK4 和 CDK6 的 ATP 位点结合,使 ATP 的磷酸基团无法传递给下游的视网膜母细胞瘤蛋白,导致其无法通过磷酸化释放转录因子 E2F 进而阻断其转录下游基因,从而阻滞细胞周期从 G₁ 期到 S 期的进程而抑制肿瘤细胞增殖^[50]。CDK4/6 抑制剂哌柏西利、阿贝西利和达尔西利主要用于激素受体(HR)基因阳性、HER2 基因阴性的局部晚期或转移性 BC 患者。

CDK4/6 抑制剂主要经 CYP3A4 酶代谢,使用时需注意与食物、药物的相互作用。(1) 主要需要关注的不良反应:①间质性肺病;②腹泻,阿贝西利还可抑制 CDK9,相比之下腹泻发生率高(90%),一般发生于用药后 6~8 d。(2) 其他不良反应:①骨髓抑制,如粒细胞减少、血小板减少、贫血。粒细胞减少(≥3 级)方面,哌柏西利(56%)比阿贝西利(19%)更常见。②肝毒性。③静脉血栓,主要发生于阿贝西利(5%)。

CDK4/6 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 14。

1.1.15 PI3K 抑制剂:PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,具有磷脂酰肌醇激酶活性的同时,也具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。PI3K 信号位于酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体(GPCR)和三磷酸鸟苷酶的下流,可调节代谢、增殖和迁移等一系列细胞活动。PI3K 抑制剂种类很多,根据作用机制不同,大致可分为广谱型 PI3K 抑制剂(pan-PI3K)、亚型特异性 PI3K 抑制剂和靶

局部使用糖皮质激素、局部使用非甾体抗炎药、局部麻醉为主。口腔炎的发生与疗效呈正相关。(2) 其他不良反应:①感染(50%),使用中应注意监测体温、血常规。依维莫司有免疫抑制的作用,有可能引起 HBV 再激活。②影响伤口愈合,围手术期慎用,手术前至少停药 1 周,在大手术后至少停药 2 周。③代谢异常,表现为血糖升高(50%),三酰甘油升高(73%)。

mTOR 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 13。

向 PI3K/mTOR 双重抑制剂 3 大类^[51]。度维利塞是国内首款获批的 PI3K-δ/γ 双靶点抑制剂,林普利塞是 PI3K-δ 高选择性抑制剂,可泮利塞是 PI3K-α/δ 双重抑制剂。目前,上述 3 种 PI3K 抑制剂主要用于复发或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者。

度维利塞和可泮利塞主要经 CYP3A4 酶代谢,使用时需注意药物的相互作用。需要关注的不良反应:(1) 全身反应,如乏力、发热;(2) 神经系统不良反应,如头痛;(3) 呼吸系统不良反应,如咳嗽;(4) 消化系统不良反应,如腹泻或结肠炎、恶心、腹痛、呕吐;(5) 血液及淋巴系统不良反应,如中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症;(6) 肌肉骨骼不良反应,如肌肉骨骼疼痛;(7) 皮肤/皮下组织不良反应,如皮疹、黏膜炎。

PI3K 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 15。

1.2 PARP 抑制剂

PARP 是一类将 ADP-核糖基团转移至靶标蛋白从而影响各种细胞过程的蛋白质超家族,在维持基因组稳定性和调节信号通路等方面发挥着重要的作用。正常的细胞会通过同源重组修复,但是对于同源重组修复(HRR)缺陷肿瘤细胞[如乳腺癌易感基因(BRCAm)]将无法通过同源重组修复,导致 DNA 复制过程中双链损伤、双链断裂,最终 DNA 损伤累积引起细胞死亡^[52]。PARP 抑制剂奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利主要用于治疗卵巢癌、FTC 和 FPPC,美国批准了奥拉帕利可用于胰腺癌和前列腺癌(PCA)的治疗。奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利主要用于 BRCA 基因突变的相关肿瘤,没有 BRCA 基因突变的相关肿瘤可以

表 14 CDK4/6 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	阿贝西利	达尔西利	哌柏西利
药品说明书适应证	1. 联合内分泌治疗用于 HR 基因阳性、HER2 基因阴性、淋巴结阳性,高复发风险且 Ki-67≥20%的早期 BC 的辅助治疗;2. 与芳香化酶抑制剂联合应用作为绝经后 HR 基因阳性、HER2 基因阴性的局部晚期或转移 BC 的初始内分泌治疗;3. 与氟维司群联合用于既往接受内分泌治疗后出现进展的 HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期或转移性 BC	1. 与氟维司群联合用于既往接受内分泌治疗后出现进展的 HR 基因阳性、HER2 基因阴性的复发或转移性 BC;2. 联合芳香化酶抑制剂用于 HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期或转移性 BC	HR 基因阳性、HER 基因阴性的局部前期或转移性 BC,与芳香化酶抑制剂联合应用作为绝经后期女性初始内分泌治疗
指南推荐适应证和证据级别	1. HR 基因阳性、HER2 基因阴性、淋巴结阳性,高复发风险且 Ki-67≥20%的 BC 辅助治疗:一线治疗, I 级和 II 级 ^a ;2. HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期 BC 的内分泌治疗:一线治疗, I 级(1A) ^a ;3. HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期或转移性 BC:一线治疗(1 类) ^a 、二线治疗(1 类) ^a	HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期 BC 的内分泌治疗:一线治疗,未经内分泌治疗, II 级(1A) ^a ;芳香化酶抑制剂(AI)治疗失败, I 级(1A) ^a ;他莫昔芬(TAM)治疗失败, II 级(1B) ^a	HR 基因阳性、HER2 基因阴性的晚期 BC 的内分泌治疗:一线治疗, I 级(1A) ^a
检测靶点/基因	HR 基因阳性、HER2 基因阴性	HR 基因阳性、HER2 基因阴性	HR 基因阳性、HER2 基因阴性
用法与用量	150 mg,1 日 2 次,整片吞服,可空腹或随餐服用	150 mg,1 日 1 次,服药前后 1 h 禁食,口服 21 d 停用 7 d,28 d 为 1 个治疗周期	125 mg,1 日 1 次,随餐服用,口服 21 d 停用 7 d,28 d 为 1 个治疗周期
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶
主要不良反应	腹泻、中性粒细胞减少	腹泻、中性粒细胞减少、疲劳、流感样症状、食欲减退	
监护要点 [*]	1. 定期监测血常规和肝功能,在治疗前、治疗最初 2 个月每 2 周 1 次,之后 2 个月每月 1 次。2. 关注患者排便性状和频率的变化,发现大便异常,尽早开始治疗,如选用洛哌丁胺或蒙脱石散。如出现持续的 III 级腹泻、或 I—III 级腹泻合并 0—II 级的恶心、呕吐、便血或脱水等时,应尽早对症治疗。3. 注意间质性肺疾病/肺炎发生,应仔细监测早期症状(发热、咳嗽、呼吸困难等)和胸部 X 线检查。4. 避免伴随使用 CYP3A 强效抑制剂,考虑将强效抑制剂替换为 CYP3A 弱效抑制剂或没有抑制作用的其他伴随用药		

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

表 15 PI3K 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	度维利塞	林普利塞	可洋利塞
药品说明书适应证	既往接受过至少 2 种系统性治疗的复发或难治性 FL 成人患者	既往接受过至少 2 种系统性治疗的复发或难治性 FL 成人患者	既往接受过至少 2 种系统性治疗的复发或难治性 FL 成人患者
指南推荐适应证和证据级别	1. 复发或难治性 FL(FL1-3a 级);二线、三线或后续治疗, II 级(2A) ^a ;2. 复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL);III 级(3 类) ^a ;3. 复发或难治性 CLL;无 <i>del</i> (17p)/ <i>TP53</i> 基因突变, III 级(2A);伴 <i>del</i> (17p)/ <i>TP53</i> 基因突变, II 级(2A) ^a	复发或难治性 FL(FL1-3a 级);二线、三线或后续治疗, II 级(2A) ^a ;2. 复发或难治性 PTCL;III 级(3 类) ^a	复发或难治性 FL(FL1-3a 级);二线、三线或后续治疗, II 级(2A) ^a
超说明书用药	已接受至少 2 次前期疗法的复发/难治性 CLL/SLL 成年患者 [*]	—	—
用法与用量	25 mg,1 日 2 次,整粒吞服,28 d 为 1 个周期	80 mg,1 日 1 次,餐前或餐后口服	60 mg,静脉滴注,第 1、8、15 日使用,28 d 为 1 个周期
代谢途径	CYP3A4 酶	—	CYP3A4 酶
主要不良反应	乏力、发热、食欲减退、中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少、腹泻或结肠炎、上呼吸道感染、肺炎水肿、肌肉骨骼疼痛、头痛、皮疹等		
监护要点 [*]	1. 用药期间,关注和监测可能导致致死和严重的不良反应发生:感染、腹泻/结肠炎、皮肤反应和肺炎。2. 治疗期间和治疗结束后,应预防肺孢子菌肺炎,直至 CD4 ⁺ T 淋巴细胞绝对计数>200 μL;治疗期间,可考虑预防性使用抗病毒药,以防止巨细胞病毒感染及再激活。3. 使用度维利塞和可洋利塞时,应避免与强效 CYP3A4 诱导剂联合应用;当与强效 CYP3A4 抑制剂联合应用时,度维利塞胶囊的剂量应降低至 1 次 15 mg,或根据药品说明书调整剂量。4. 妊娠期妇女使用度维利塞和可洋利塞时可能对胎儿造成伤害,建议暂停母乳喂养,同时建议具有生育能力的女性和拥有具有生育能力的患者采用有效的避孕措施。5. 建议启动林普利塞治疗前行胸部 CT 检查。治疗过程中密切关注呼吸系统症状的变化,若出现新发症状或原有症状加重,应停止林普利塞治疗,并立即就医进行鉴别诊断,查找病原学证据,同时开始经验性用药		

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局;“—”表示无相关信息。

用尼拉帕利。

奥拉帕利主要通过 CYP3A 酶代谢,治疗期间应避免使用葡萄柚,避免与强效 CYP3A 抑制剂和诱导剂合用,如确需合用,奥拉帕利需减量。尼拉帕利主要通过羧酸酯酶代谢,相互作用比较少。PARP 抑制剂的不良反应主要分为血液学不良反应和非血液学不良反应。常见的血液学不良反应为贫血、血小板减少、中性粒细胞减少,使用期间需监测血常规。常见的非血液学不良反应为胃肠道不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等,睡前服用可以减少恶心的发生。

PARP 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 16。

1.3 HDAC 抑制剂

组蛋白乙酰转移酶可催化赖氨酸残基的乙酰化,中和赖氨酸残基的正电荷,使染色质松弛,进而开启基因表达;而 HDAC 可逆转这一过程,通过去乙酰化导致染色质凝聚,形成一种抑制基因转录的异染色质结构。HDAC 抑制剂可增加染色质组蛋白的乙酰化水平来引发染色质重塑,并由此产生针对多条信号传递通路基因表达的改变,进而抑制肿瘤细胞周

期、诱导肿瘤细胞凋亡,同时对机体细胞免疫具有整体调节活性,诱导和增强自然杀伤细胞(NK 细胞)和抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)介导的肿瘤杀伤作用^[53]。该类药物有西达本胺,其临床应用、用法与用量等见表 17。

1.4 蛋白酶体抑制剂

泛素-蛋白酶体通路(UPP)是生物体内蛋白质降解的重要通路,负责降解体内 80%~90%的蛋白质,特别是降解错误折叠的、受损的、老化的蛋白质。26 S 蛋白酶体是 UPP 的核心成分,在多发性骨髓瘤的发病和增殖中起着关键作用,骨髓瘤细胞依赖蛋白酶体产生高周转率的免疫球蛋白,促进细胞存活和增殖,抑制细胞死亡^[54]。当蛋白酶体被抑制后,细胞内大量的异常蛋白质不能被降解,从而阻断核因子 κB 激活、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制 DNA 修复酶、抑制骨髓瘤和骨髓基质细胞黏附等^[55-57]。蛋白酶体抑制剂有硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米,主要用于多发性骨髓瘤的治疗。

伊沙佐米在高脂饮食下的生物利用度会下降约 30%,所以应空腹给药。该类药物应避免与 CYP3A4 强诱导剂合用;与

表 16 PARP 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点				
项目	奥拉帕利	尼拉帕利	氟唑帕利	帕米帕利
药品说明书适应证	1. 胚系乳腺癌易感基因(<i>gBRCA</i>)或体系乳腺癌易感基因(<i>sBRCA</i>)突变的晚期 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗;2. 铂敏感的复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗	1. 晚期 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗;2. 铂敏感的复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗	1. 铂敏感的复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗;2. <i>gBRCA</i> 基因突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC	<i>gBRCA</i> 基因突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC
指南推荐适应证和证据级别	1. Ⅲ—Ⅳ期 <i>gBRCA</i> 或 <i>sBRCA</i> 基因突变的 EOC、FTC 或 FPPC 的一线维持治疗;Ⅰ级(2A) ^a 和Ⅱ级(1A) ^a ;2. 铂敏感的复发性 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗:一线治疗,Ⅰ级(2A) ^a ;3. 既往接受过新辅助或辅助化疗, <i>gBRCA</i> 基因突变的 <i>HER2</i> 基因阴性 BC 的辅助治疗:一线治疗(1类) ^b ;4. <i>BRCA</i> 基因突变的 <i>HER2</i> 基因阴性 BC(1类) ^b ;5. <i>BRCA1/2</i> 基因突变的转移性 PC 的一线维持治疗(1类) ^b ;6. <i>BRCA1/2</i> 基因突变的转移性 PCA 的后线治疗(1类) ^c	1. Ⅲ—Ⅳ期 EOC、FTC 或 FPPC 的一线维持治疗;Ⅰ级(2A) ^a ;2. 铂敏感的复发性 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗:一线治疗,Ⅰ级(2A) ^a ;3. Ⅲ—Ⅳ期 EOC、FTC 或 FPPC 的一线维持治疗(1A) ^a	1. <i>BRCA</i> 基因突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 的维持治疗:一线治疗,Ⅱ级 ^a ;2. <i>gBRCA1/2</i> 基因突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 的一线治疗;Ⅲ级 ^a	<i>gBRCA1/2</i> 基因突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 的一线治疗;Ⅲ级 ^a
超说明书用药	1. 转移性 PCA ^{c,*} ;2. <i>BRCA</i> 基因突变的 <i>HER2</i> 基因阴性 BC [*]	—	—	—
检测靶点/基因 [#]	<i>BRCA1/2</i> 基因(一线)	—	<i>BRCA1/2</i> 基因(后线治疗)	<i>BRCA1/2</i> 基因(后线治疗)
用法与用量	300 mg,1 d 2 次	1. EOC:体重<77 kg 或血小板计数<15 000/ μ L,200 mg,1 d 1 次;体重 $\geq$ 77 kg 且血小板计数 $\geq$ 50 000/ μ L,300 mg,1 d 1 次。2. 复发性 EOC;300 mg,1 d 1 次	150 mg,1 d 2 次	60 mg,1 d 2 次
代谢途径	CYP3A 酶	羧酸酯酶	CYP3A4 酶	CYP3A、CYP2C8 酶
主要不良反应	血液学:中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症;胃肠道:恶心、呕吐、腹泻、食欲减退;其他:上呼吸道感染、味觉障碍疲乏、关节痛、肌痛和头痛等			
监护要点 [*]	1. 注意骨髓增生异常综合征/急性髓细胞性白血病的发生,建议患者使用 PARP 抑制剂治疗的第 1 个月应每周监测全血细胞计数,治疗的第 1 年应每月监测,之后定期监测。如有必要,建议进行骨髓分析和血液样本的细胞遗传学检查。2. 治疗期间应监测血压和心率,前 2 个月至少每周监测 1 次,然后第 1 年内每月监测 1 次,此后定期监测。密切监测有心血管疾病的患者(尤其是冠状动脉性心脏病、心律失常和高血压患者),如有必要,应采用抗高血压药和调整剂量的方式控制血压。3. 出现呼吸困难,咳嗽和发热等新的或恶化的呼吸道症状,或发生影像学异常,请中断该药治疗并立即评估引起症状的原因。如果确诊为肺炎,请停止该药治疗并采取适当治疗。4. 该类药物可有胚胎/胎儿致畸性和(或)致死性,治疗期间和服用最后一剂药物后 6 个月内采取有效避孕措施。5. 奥拉帕利和氟唑帕利不推荐与 CYP3A 强效或中效抑制剂联合应用,如果必须联合应用 CYP3A 强效抑制剂,需减量			

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1. 2023)》;“^c”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Pancreatic Adenocarcinoma (Version 1. 2023)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“^{*}”表示来自美国食品药品监督管理局;“—”表示无相关信息。

表 17 HDAC 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点	
项目	西达本胺
药品说明书适应证	1. 复发或难治性 PTCL;2. <i>HR</i> 基因阳性、 <i>HER2</i> 基因阴性、绝经后、经内分泌治疗复发、晚期或转移性 BC
指南推荐适应证和证据级别	1. PTCL 的一线治疗;Ⅰ级(1A) ^a 。2. <i>HR</i> 基因阳性、 <i>HER2</i> 基因阴性 BC;TAM 治疗失败,一线治疗,Ⅱ级(1A) ^b ;非曲类 AI 治疗失败,一线治疗,Ⅱ级(1A) ^b ;CKD4/6 抑制剂治疗失败,一线治疗,Ⅱ级(2A) ^b
用法与用量	30 mg,每 2 周给药 1 次,服药间隔不应少于 3 d(如周一和周四),餐后 30 min 服用
代谢途径	CYP3A4 酶
主要不良反应	血液系统:血小板减少症、白细胞/中性粒细胞减少症、血红蛋白降低;全身性:乏力、发热;胃肠道不良反应:腹泻、恶心和呕吐;代谢及营养系统:食欲减退、低钾血症和低钙血症;以及头晕、皮疹等
监护要点 [*]	1. 在使用该药治疗前和治疗期间,应定期进行血液检查,密切监测患者的状况。2. 注意可能发生间质性肺疾病,应监测患者的早期症状(发热、咳嗽、呼吸困难等)和胸部 X 线检查。3. 可能发生 Q-T 间期延长、心律失常等,因此在服用西达本胺之前和期间,应根据需要进行心功能检查(心电图、超声心动图等)和电解质检查(钾、钙等),仔细监测患者的状况。如有必要,应纠正电解质水平(钾、钙等)

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

CYP3A4 强抑制剂合用时,需要密切监测药物的不良反应。(1)主要不良反应为周围神经病变,主要表现为手足麻木、肢体远端感觉异常或疼痛,常发生于用药后 2~3 个月。皮下给药可减轻硼替佐米的周围神经病变。蛋白酶体抑制剂导致的周围神经病变具有可逆性,但部分患者停药后症状仍会持续数月或数年。可使用甲钴胺营养神经、神经病理性止痛药对症处理。(2)其他不良反应:①外周水肿;②皮肤反应,主要表现为皮疹;③胃肠道反应,如便秘、腹泻、呕吐;④骨髓抑制,如粒细胞减少、血小板减少、贫血;⑤肺损伤,发生于硼替佐米和卡非佐米,一般发生于用药后 2 周内,主要表现为咳嗽、胸闷、呼吸衰竭,影像学表现为双肺弥漫性渗出性改变,可给予糖皮质激素治疗;⑥低血压:发生于硼替佐米。

蛋白酶体抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 18。

1.5 Hedgehog 信号通路抑制剂

Hedgehog(HH)信号参与调控细胞的增殖、生存和分化,负责神经管、中轴骨、头发及牙齿的形成,在哺乳动物的胚胎发育以及形态发生过程中发挥着重要作用。在大多数成年组织中,*HH* 基因处于抑制状态,仅参与部分组织的维持和修复,但在基底细胞癌、髓母细胞瘤及 BC 等多种恶性肿瘤中异常活跃。因此,针对 Hedgehog 信号通路研发的药物可以阻断特定肿瘤生长^[58]。目前,国内批准的 Hedgehog 信号通路抑制剂为索立德吉,主要用于局部晚期基底细胞癌的治疗,其临床应用、用法与用量等见表 19。

2 免疫小分子靶向药物

IMiD 是一组慢性和高致死性疾病,涉及不当或过度的免疫反应,伴随着细胞因子失调、急性或慢性炎症。IMiD 的药物

表 18 蛋白酶体抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	硼替佐米	卡非佐米	伊沙佐米
药品说明书适应证	1. 联合美法仑和泼尼松(MP 方案)用于既往未经治疗的且不适合大剂量化疗和骨髓移植的多发性骨髓瘤,或至少接受过 1 种或 1 种以上治疗后复发的多发性骨髓瘤。2. 联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松,用于既往未经治疗的并且不适合接受造血干细胞移植的 MCL;或用于复发或难治性 MCL	与地塞米松联合用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤	与来那度胺和地塞米松联合应用,治疗已接受过至少 1 种既往治疗的多发性骨髓瘤
指南推荐适应证和证据级别	1. 新诊断多发性骨髓瘤:一线治疗,Ⅰ级(1 类) ^a ;维持治疗,一线治疗,Ⅰ级(2A) ^a 、Ⅱ级(2A) ^a 。2. 复发或难治性 MCL 的一线治疗:Ⅱ级(2B) ^b 。3. 原发性系统性淀粉样变性的一线治疗,Ⅰ级(1A) ^a	新诊断多发性骨髓瘤:一线治疗,Ⅱ级(2A) ^a ;维持治疗,一线治疗,Ⅱ级(2A) ^a	新诊断多发性骨髓瘤:一线治疗,Ⅱ级(2A) ^a ;维持治疗,一线治疗,Ⅰ级(1 类) ^a
超说明书用药	原发性系统性淀粉样变性 ^c *	—	—
用法与用量	皮下注射或者静脉注射,1 次 1.3 mg/m ² ,每周 1~2 次;具体剂量和疗程根据疾病状态和患者的耐受程度调整	皮下注射或者静脉注射,1 次 20~27 mg/m ² ,1 周 1 次;根据疾病和患者耐受程度调整剂量和疗程	在 28 d 治疗周期的第 1、8 和 15 日服药,即每周 1 次,1 次口服 4 mg。在进餐前至少 1 h 或进餐后至少 2 h 服用
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶、转运蛋白	CYP3A4 酶、转运蛋白
主要不良反应	血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐、腹泻、周围神经病变、疲乏、皮肤毒性		
监护要点 [#]	1. 在用药前、用药后定期对患者进行心律失常和心力衰竭的监测。出现心律失常症状(如心悸、头晕、晕厥、胸痛)或新发呼吸困难的患者,应进行心电图检查,处理心律失常和心力衰竭。2. 在首次给药前和治疗前 3 个月应每月 1 次监测肝功能(包括 ALT 和 AST),在治疗期间定期监测,对氨基转移酶升高的患者进行更频繁的检测。3. 应监测患者的神经病变症状,如灼热感、感觉过敏、感觉减弱、感觉异常、神经性疼痛或虚弱。出现新的或恶化的周围神经病变的患者,可能需要降低剂量和(或)停药。4. 用药期间需要监测血常规,出现Ⅲ级血液学毒性及以上时注意剂量调整。5. 有胚胎、胎儿毒性,有生育能力的女性正在治疗时应避免妊娠		

注:“^a”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2023》;“^b”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》;“^c”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 2. 2023)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》;“*”表示来自美国食品药品监督管理局;“—”表示无相关信息。

表 19 Hedgehog 通路抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点

项目	索立德吉
药品说明书适应证	成人手术或放射治疗后复发的局部晚期基底细胞癌
指南推荐适应证和证据级别	成人手术或放射治疗后复发的局部晚期基底细胞癌的系统治疗 ^a
用法与用量	200 mg,1 d 1 次,餐后 2 h 至下一餐前 1 h 服用,整粒吞服
代谢途径	CYP3A4 酶
主要不良反应	肌肉痉挛、肌肉骨骼疼痛、脱发、味觉障碍、恶心、腹泻、腹痛、呕吐、食欲减退、贫血、血清 CK 和肌酐水平异常等
监护要点 [#]	1. 在使用伊莫德吉治疗前、治疗期间和有肌肉症状出现时,定期监测患者血清 CK 和肌酐水平。对于出现骨骼肌肉不良反应且血清 CK 水平升高>2.5 倍正常值上限的患者,至少每周检测 1 次血清肌酐和 CK 水平,直至临床症状消失。建议开始使用伊莫德吉治疗的患者关注发生肌肉相关不良反应风险。2. 妊娠期妇女服用本品可能导致胚胎-胎儿死亡或重度出生缺陷。有生育能力的女性在服用本品期间至治疗结束后 20 个月内,不得妊娠或计划妊娠

注:“^a”表示来自《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer (Version 1. 2023)》;“[#]”表示来自《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023 年版)》。

治疗在过去 20 年取得了快速的发展,从广谱类的免疫调节剂到特异性制剂,再到靶向药物的使用,其策略包括靶向广泛的细胞因子和其受体、炎症细胞运输和细胞调节配受体,以及细胞耗竭等^{〔59-60〕}。近年来,JAK 抑制剂通过作用于 JAK 和 STAT 信号通路参与了多种免疫疾病的临床治疗,如特应性皮炎(AD)、类风湿关节炎(RA)、炎症性肠病以及骨髓增生性肿瘤等。

JAK 是一种非受体型蛋白酪氨酸激酶,由 7 个同源结构域(JH)组成,可与跨膜 1 型和 2 型细胞因子受体结合,介导多种细胞因子和生长因子的细胞反应;这些介质在免疫防御和免疫介导性疾病中起重要作用^{〔59-60〕}。JAK 包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2,其中 JAK1 在细胞因子信号转导中具有较为广泛的作用,而 JAK2 突变后可引起血液系统疾病,JAK3 仅与 γ 共链相关联并介导白细胞介素的信号传导^{〔61〕}。白细胞介素、干扰素、红细胞生成素、促血小板生成素、巨噬细胞集落刺激因子等多种细胞因子与相应受体结合后启动 JAK-STAT 信号通路,造成人体不同部位的炎症反应,临床表现为多种自身 IMID。JAK-STAT 信号通路功能广泛,参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。由于 JAK 家族的每个成员都发挥着多种作用,通过抑制 JAK 可阻止血液系统疾病、RA、相关肿瘤等疾病的发生。第 1 代 JAK 抑制剂有托法替布、芦可替尼和巴瑞替尼,由于 JAK 家族介导多种细胞因子的信号传导,不同的受体与不同的 JAK

相关,因此,全面抑制 JAK 家族会带来多种不良反应。以乌帕替尼和阿布昔替尼为代表的第 2 代 JAK 抑制剂提高了对特定 JAK 亚型的选择性抑制,避免了由于抑制其他亚型激酶带来的不良反应,在保持药物对特定疾病疗效的同时降低了不良反应发生风险。

JAK 抑制剂的临床应用、用法与用量等见表 20。

3 结论

本指引主要介绍了小分子靶向药物的分类、药品说明书适应证、指南推荐适应证和证据级别、超说明书用药、检测靶点/基因、使用方法、主要不良反应、监护要点等临床药学服务内容,以期为临床提供规范化、同质化、精细化的药物服务,对相关药品的遴选提供一定的参考,促进小分子靶向药物的临床合理应用。本指引所涉及药物的具体剂量调整、不良反应和监护要点等不能详尽列举,仍需逐步完善,希望未来能构建一个完整的小分子靶向药物临床应用药学相关的工作和知识体系。

4 说明

本指引涵盖了截至 2023 年 12 月 30 日我国已批准的小分子靶向药物(含通过一致性评价的仿制药)的临床应用药学服务的内容。本指引适用于进行小分子靶向药学服务的医疗机构。文件内容通过规范引文构成本文件。其中,标注日期的引用文件,仅限该日期对应的版本适用于本指引;不标注日期的

表 20 JAK 抑制剂的临床应用、用法与用量、药物代谢、不良反应和监护要点					
项目	第 1 代			第 2 代	
	托法替布	芦可替尼	巴瑞替尼	乌帕替尼	阿布昔替尼
药品说明书适应证	中度至重度活动性 RA	1. 中危或高危原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化(PPV-MF)或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化(PET-MF);2. 治疗疾病相关脾肿大或疾病相关症状	1. 中度至重度活动性 RA; 2. 重度斑秃	1. 中度至重度活动性 RA;2. 成人活动性银屑病关节炎;3. 成人和>12 岁儿童中重度 AD	成人中度至重度 AD
指南推荐适应证和证据级别	1. 中度至重度活动性 RA; 2B ^{de} ;2. 成人活动性银屑病关节炎 ^{de} ;3. 难治性溃疡性结肠炎(UC) ^j	PMF 的一线治疗;低危/中危伴有明显症状, I 级 ^k ;伴显著脾大, I 级 ^k ;伴髓外造血, II 级 ^k ;伴门静脉高压, II 级 ^k 。高危/极端危的造血干细胞移植候选者, II 级 ^k ;非造血干细胞移植候选者, I 级 ^k 。加速期或急变期, II 级 ^k 。二线治疗及进展期: II 级 ^k	1. 中度至重度活动性 RA ^{de} ; 2. 成人中度至重度 AD ^{ab}	1. 中度至重度活动性 RA ^{de} ;2. 成人中度至重度 AD ^{abc} ;3. 成人活动性银屑病关节炎 ^{de} ;4. 难治性活动性强直性脊柱炎(AS) ^b ;5. 难治性 UC ^j	成人中度至重度 AD ^{abc}
超说明书用药	1. 银屑病关节炎 ^{ef*} ; 2. 多关节型特发性关节炎 [*]	移植物抗宿主病 ^{1*}	新型冠状病毒感染 ^{m*}	1. 难治性活动性 AS ^{hi*} ;2. 难治性 UC ^{j*}	—
用法与用量	5 mg,1 日 2 次	1. 血小板(PLT)为 1×10 ⁵ /mm ³ ~2×10 ⁵ /mm ³ , 15 mg,1 日 2 次;PLT>2×10 ⁵ /mm ³ ,20 mg,1 日 2 次;2. PLT 为 5×10 ⁴ /mm ³ ~1×10 ⁵ /mm ³ , 最大起始剂量为 5 mg,1 日 2 次	2 mg,1 日 1 次;应答不足,4 mg,1 日 1 次	1. AD:15 mg,1 日 1 次;应答不足增至 30 mg,1 日 1 次。2. 关节炎:15 mg,1 日 1 次	100 mg,1 日 1 次;应答不足增至 200 mg,1 日 1 次(<12 周)
代谢途径	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶	CYP3A4 酶
主要不良反应	感染:上呼吸道感染、带状疱疹、肺炎、尿路感染;血液系统:贫血、中性粒细胞减少、出血、血小板增加;皮肤:痤疮、毛囊炎;神经系统:头痛、眩晕;以及血脂升高、高血压、氨基转移酶升高				
监护要点 ^a	1. 治疗期间和治疗后应密切监测患者是否出现感染的症状和体征。患有活动性、慢性或反复感染的患者,在接受治疗前,应仔细评估治疗的风险和获益。2. 在接受 JAK 抑制剂治疗炎症性疾病的患者中曾观察到淋巴瘤和其他恶性肿瘤。且与肿瘤坏死因子抑制剂相比,观察到恶性肿瘤(不包括非黑色素瘤皮肤癌)的发生率更高。3. JAK 抑制剂增加了主要心血管问题、恶性肿瘤、静脉血栓栓塞、严重感染和任何原因导致的死亡的风险。对于有肺栓塞和静脉血栓栓塞的患者,应谨慎使用 JAK 抑制剂;对可能有静脉血栓栓塞、恶性肿瘤或主要心血管风险的患者群体,应减少剂量。4. 使用巴瑞替尼治疗与血脂参数的升高有关,包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇,应定期进行血脂参数监测评估。根据高脂血症的临床管理指南,对患者进行评估和诊治。他汀类药物治疗后,低密度脂蛋白胆固醇可降至治疗前水平。5. 监测实验室指标(中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血红蛋白、氨基转移酶、血脂)、病毒激活、结核、免疫接种等,如有必要,根据药品说明书进行剂量调整				

注:“a”表示来自《中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)》;“b”表示来自《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议》;“c”表示来自《2022 欧洲指南:特应性湿疹(皮炎)—第 I 部分:系统治疗》;“d”表示来自《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》;“e”表示来自《2021 ACR 指南:类风湿关节炎的治疗》;“f”表示来自《中国关节病型银屑病诊疗共识(2020)》;“g”表示来自《2019 EULAR 建议:银屑病关节炎的药物疗法(更新版)》;“h”表示来自《2019 ACR/SAA 建议:强直性脊柱炎和非放射学中轴型脊柱关节炎的治疗(更新版)》;“i”表示来自《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识(2020 版)》;“j”表示来自《ACG 临床指南:成人克罗恩病的管理》;“k”表示来自《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南 2023》;“l”表示来自《造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识(2018)》;“m”表示来自《A living WHO guideline on drugs for covid-19》;“*”表示来自药品说明书;“*”表示来自美国食品药品监督管理局;“—”表示无相关信息。

引用文件,其最新版本指南适用于本指引。

共识编写专家组
顾问专家
郑志华(广东省药学会)、陈 孝(中山大学附属第一医院)、李亦蕾(南方医科大学南方医院)
执笔专家
林桃燕(南方医科大学南方医院)、郑 萍(南方医科大学南方医院)
专家组成员(按姓氏汉语拼音首字母排序)
陈 杰(中山大学附属第一医院)、冯 茹(南方医科大学南方医院)、简晓顺(广州医科大学附属肿瘤医院)、黎小妍(中山大学附属第六医院)、李 娟(南方医科大学南方医院)、刘 韬(中山大学肿瘤防治中心)、仇志坤(广东药科大学附属第一医院)、王若伦(广州医科大学附属第二医院)、魏 理(广州医科大学附属第一医院)、伍俊妍(中山大学附属孙逸仙纪念医院)、喻鹏久(广州医科大学附属第一医院)、杨 晨(中国人民解放军南部战区总医院)、曾英彤(广东省人民医院)

参考文献

[1] BEDARD P L, HYMAN D M, DAVIDS M S, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology

[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1078-1088.
[2] ZHONG L, LI Y S, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 201.
[3] JUNG S M, KIM W U. Targeted immunotherapy for autoimmune disease[J]. Immune Netw, 2022, 22(1): e9.
[4] ALU A, LEI H, HAN X J, et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 138.
[5] CAPORALI R, GERMINARIO S, KACSÁNDI D, et al. Start RA treatment—biologics or JAK-inhibitors? [J]. Autoimmun Rev, 2024, 23(1): 103429.
[6] YOU H X, XU D, ZHAO J L, et al. JAK inhibitors: prospects in connective tissue diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 59(3): 334-351.
[7] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
[8] HUANG A, YANG X R, CHUNG W Y, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 146.
[9] LI F R, LIN Y P, LI R, et al. Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer: current and evolving approaches[J].

- Front Pharmacol, 2023, 14; 1165666.
- [10] YE F, DEWANJEE S, LI Y H, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 105.
- [11] WANG L, QIN W, HUO Y J, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 15.
- [12] BHANSALI R S, PRATZ K W, LAI C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 29.
- [13] DU Z F, LOVLY C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 58.
- [14] KLECZKO E K, HEASLEY L E. Mechanisms of rapid cancer cell reprogramming initiated by targeted receptor tyrosine kinase inhibitors and inherent therapeutic vulnerabilities[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 60.
- [15] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2023 update [J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106552.
- [16] FELIP E, HIRSH V, POPAT S, et al. Symptom and quality of life improvement in LUX-lung 8, an open-label phase III study of second-line afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung after first-line platinum-based chemotherapy[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(1): 74-83. e11.
- [17] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [18] PAZ-ARES L, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with *EGFR* mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-lung 7 trial[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 270-277.
- [19] YANG J C H, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12): 1288-1296.
- [20] NIE K K, ZHANG Z F, ZHANG C L, et al. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in *EGFR* T790M mutated non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 121: 5-11.
- [21] WANG H P, ZHANG L, HU P, et al. Penetration of the blood-brain barrier by avitinib and its control of intra/extra-cranial disease in non-small cell lung cancer harboring the T790M mutation[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 1-6.
- [22] HYMAN D M, PIHA-PAUL S A, WON H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers[J]. Nature, 2018, 554(7691): 189-194.
- [23] KUNTE S, ABRAHAM J, MONTERO A J. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Cancer, 2020, 126(19): 4278-4288.
- [24] CHIOCCIOLI M, MARSILI S, BONACCINI C, et al. Insights into the conformational switching mechanism of the human vascular endothelial growth factor receptor type 2 kinase domain[J]. J Chem Inf Model, 2012, 52(2): 483-491.
- [25] MATSUMOTO S, MIYAMOTO N, HIRAYAMA T, et al. Structure-based design, synthesis, and evaluation of imidazo [1, 2-b] pyridazine and imidazo [1, 2-a] pyridine derivatives as novel dual c-Met and VEGFR2 kinase inhibitors [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(24): 7686-7698.
- [26] LU N, GAO Y, LING Y, et al. Wogonin suppresses tumor growth *in vivo* and *VEGF*-induced angiogenesis through inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR2[J]. Life Sci, 2008, 82(17/18): 956-963.
- [27] ROSKOSKI R Jr. The role of fibroblast growth factor receptor (*FGFR*) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder[J]. Pharmacol Res, 2020, 151: 104567.
- [28] CORTEZ E, GLADH H, BRAUN S, et al. Functional malignant cell heterogeneity in pancreatic neuroendocrine tumors revealed by targeting of *PDGF*-DD[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(7): E864-E873.
- [29] RAHME G J, ZHANG Z H, YOUNG A L, et al. PDGF engages an E2F-USP1 signaling pathway to support ID2-mediated survival of proneural glioma cells[J]. Cancer Res, 2016, 76(10): 2964-2976.
- [30] SODA M, CHOI Y L, 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.
- [31] LEI Y, LEI Y, SHI X, et al. EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2022, 24(2): 277.
- [32] DRILON A, CAPPUZZO F, OU S H I, et al. Targeting *MET* in lung cancer: will expectations finally be MET? [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(1): 15-26.
- [33] COLEMAN N, HARBERY A, HEUSS S, et al. Targeting un-*MET* needs in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2022, 164: 56-68.
- [34] SUBBIAH V, YANG D, VELCHETI V, et al. State-of-the-art strategies for targeting *RET*-dependent cancers[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(11): 1209-1221.
- [35] SALVATORE D, SANTORO M, SCHLUMBERGER M. The importance of the *RET* gene in thyroid cancer and therapeutic implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(5): 296-306.
- [36] TAKEUCHI K, SODA M, TOGASHI Y, et al. *RET*, *ROS1* and *ALK* fusions in lung cancer[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 378-381.
- [37] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(12): 731-747.
- [38] VAISHNAVI A, LE A T, DOEBELE R C. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy [J]. Cancer Discov, 2015, 5(1): 25-34.
- [39] AMATU A, SARTORE-BIANCHI A, SIENA S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types[J]. ESMO Open, 2016, 1(2): e000023.
- [40] KALIDAS M, KANTARJIAN H, TALPAZ M. Chronic myelogenous leukemia[J]. JAMA, 2001, 286(8): 895-898.
- [41] REN R B. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(3): 172-183.
- [42] HOCHHAUS A, KREIL S, CORBIN A S, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy [J]. Leukemia, 2002, 16(11): 2190-2196.
- [43] WANG E, MI X L, THOMPSON M C, et al. Mechanisms of resistance to noncovalent bruton's tyrosine kinase inhibitors[J]. N Engl J Med, 2022, 386(8): 735-743.

(下转第1302页)