

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.026

某院非小细胞肺癌患者小分子靶向药物使用合理性评价*

付婴子, 黄 婕, 吴丽芳, 高泉源

(厦门医学院附属第二医院药学部, 福建 厦门 361021)

摘要:目的 促进小分子靶向药物的临床合理应用。方法 回顾性分析某院2020年使用酪氨酸激酶抑制剂类(TKIs)小分子靶向药物的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的病历信息,制订《非小细胞肺癌小分子靶向药物专项评价表》,统计其中TKIs的使用情况,包括适应症、用法用量、抗肿瘤治疗联合用药等,并依据国家药品监督管理局(NMPA)和美国食品和药物管理局(FDA)药品说明书、相关指南、循证医学证据等级高的临床研究等评价其用药合理性。结果 共纳入患者1436例,用药不合理率为18.73%(269/1436),其中适应症不适宜106例次(7.38%)、遴选药品不适宜6例次(0.42%)、抗肿瘤治疗联合用药不适宜157例次(10.93%),105例次(7.31%)合并使用具有潜在不良相互作用的非抗肿瘤药物;非肿瘤专科患者TKIs类小分子靶向药物使用合理率为74.06%(177/239),低于肿瘤专科的82.71%(990/1197)。结论 该院NSCLC患者TKIs类小分子靶向药物的使用整体较规范,但也存在不合理用药现象,需临床药师持续干预与反馈,以促进其合理、规范使用。

关键词:非小细胞肺癌;靶向药物;酪氨酸激酶抑制剂;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0110-07

Rationality Evaluation of Using Small - Molecular Targeted Drugs in Patients with Non - Small Cell Lung Cancer in a Hospital

FU Yingzi, HUANG Jie, WU Lifang, GAO Quanyuan

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian, China 361021)

Abstract: Objective To promote the rational clinical use of small - molecular targeted drugs. **Methods** The medical records of patients with non - small cell lung cancer (NSCLC) using the small - molecular targeted drugs of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in a hospital in 2020 were retrospectively analyzed. The Special Evaluation Form of Small - Molecular Targeted Drugs for Non - Small Cell Lung Cancer was formulated to record the use of TKIs including indications, usage, dosage and combination of antitumor drugs, and the rationality of drug use was evaluated according to the drug instructions of the National Medical Products Administration (NMPA) and the Food and Drug Administration (FDA), relevant guidelines and clinical studies with high - level evidence of evidence - based medicine. **Results** A total of 1436 patients were included, with the irrational rate of drug use of 18.73% (269/1436), including 106 cases (7.38%) of unsuitable indications, six cases (0.42%) of unsuitable drug selection, 157 cases (10.93%) of unsuitable combination of antitumor drugs, and 105 cases (7.31%) of combination of non - antitumor drugs with potential adverse interactions. The rational rate of using small - molecular targeted drugs of TKIs in patients in the non - tumor specialty was 74.06% (177/239), which was lower than 82.71% (990/1197) in the tumor specialty. **Conclusion** The use of small - molecular targeted drugs of TKIs in the patients with NSCLC in this hospital is generally standardized, but there are still some cases with irrational drug use, which requires continuous intervention and feedback from clinical pharmacists to promote the rational and standardized use of these drugs.

Key words: non - small cell lung cancer; targeted drug; tyrosine kinase inhibitors; rational drug use

肺癌为中国发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤,其组织学类型包括非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中NSCLC占80%~85%^[1-2]。NSCLC的靶向药物临床应用广泛,不合理用药情况时有发生。不合理使用靶向药物不仅影响治疗获益,增加经济负担,还可能引起相关药品不良反应(ADR)。为规范包括靶向药物在内的抗肿瘤药物的临床应用,减少不合理用药,国家卫生健康委员会办公厅发布了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》[国家医函[2020]487号,简称《管理办法(试行)》],对抗肿瘤药物的合理使用提出了相应要求,包括

应重视小分子靶向药物使用情况的监测及处方和医嘱的专项点评。某院收治的NSCLC患者的小分子靶向药物用量较大,本研究中开展了专项点评,以了解该院NSCLC靶向药物的使用情况,明确存在的超药品说明书用药情况及不合理用药问题,为临床合理使用该类药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用该院合理用药监测系统,收集2020年使用酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)类小分子靶向药物(包括吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼、克唑替尼、阿来

*基金项目:福建省厦门市医疗卫生指导性项目[3502Z20209165]。

第一作者:付婴子,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0592-6159575(电子信箱)447115041@qq.com。

替尼、安罗替尼)的全部NSCLC住院患者的病历信息。制订《非小细胞肺癌小分子靶向药物专项评价表》,记录病历号、年龄、性别、科室、医嘱医师、临床(病理)诊断、疾病分期、美国东部协作肿瘤组(ECOG)评分、抗肿瘤治疗用药情况等。本研究中共纳入使用小分子靶向药物的NSCLC患者1436例,男697例,平均年龄55岁;女739例,平均年龄57岁;ECOG评分为0~2分。

1.2 用药合理性评价

依据国家药品监督管理局(NMPA)药品说明书评价用药合理性,包括适应证、用法用量是否适宜。对于不符合NMPA药品说明书适应证的用药、抗肿瘤联合用药及其他特殊情况用药,根据美国食品和药物管理局(FDA)药品说明书、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)》(简称《指导原则》)^[3]、美国综合癌症网络(NCCN)2021 V7《非小细胞肺癌:临床实践指南》(简称《NCCN指南》)、中国临床肿瘤学会(CSCO)2021《非小细胞肺癌诊疗指南》(简称《CSCO指南》),以及循证医学证据等级高的临床研究等评价用药合理性,根据药品说明书中相互作用及药物相互作用相关文献评价使用的其他非抗肿瘤药物与靶向药物是否存在潜在不良相互作用,并结合临床及病理诊断、疾病分期、靶点检测情况、既往抗肿瘤治疗方案等进行评价。

1.3 统计学处理

采用Excel 2018软件整理病历资料。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶向药物临床使用情况

共1436例NSCLC患者临床使用TKIs。使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)1038例(72.28%),其中使用埃克替尼553例、奥希替尼347例、

吉非替尼121例、阿法替尼17例;使用间变性淋巴瘤激酶抑制剂(ALK-TKIs)138例(9.61%),其中使用阿来替尼78例、克唑替尼60例;使用c-ros原癌基因1酪氨酸激酶抑制剂(ROS1-TKIs)克唑替尼31例(2.16%);使用多靶点TKI安罗替尼229例(15.95%)。详见表1。

除3例使用奥希替尼的患者未行基因检测、4例使用阿法替尼的患者基因检测不存在表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变[仅存在人表皮生长因子受体2(HER2)突变]外,其余使用EGFR-TKIs、ALK-TKIs、ROS1-TKIs的患者均在用药前行靶点检测,并明确存在相关敏感基因突变。另有24例使用安罗替尼的患者为不存在EGFR、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS1等基因突变,但有检出其他该院无相应具有NMPA适应证的靶向药物的突变,包括HER2、Kirsten鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS)、转导重排基因(RET)、神经母细胞瘤病毒癌基因(NRAS)、磷脂酰肌醇-3激酶催化亚基 α 基因(PIK3CA)、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(BRAF)、间质-上皮细胞转化因子(MET)及神经营养因子受体酪氨酸激酶(NTRK)等。EGFR-TKIs存在较多临床或病理分期为早期的用药情况,其中吉非替尼I期和II期使用占31.40%(38/121),埃克替尼占8.68%(48/553);克唑替尼存在2例患者II期ALK阳性用药。详见表1。

2.2 靶向药物用药合理性评价

该院NSCLC患者TKIs的用法用量均符合药品说明书的推荐剂量和服用方法,未见超剂量使用情况,部分患者存在的减量使用也符合药品说明书规定的剂量调整原则,且未见重复给药现象。不合理用药主要体现在适应证不适宜、遴选药品不适宜、抗肿瘤治疗联合用药不适宜。符合NMPA药品说明书适应证用药的

表1 1436例NSCLC患者TKIs使用情况[例(%)]

Tab.1 Use of TKIs in 1436 patients with NSCLC [case (%)]

评价指标	EGFR-TKIs				ALK-TKIs		ROS1-TKIs	多靶点TKIs	
	吉非替尼 (n=121)	埃克替尼 (n=553)	阿法替尼 (n=17)	奥希替尼 (n=347)	克唑替尼 (n=66)	阿来替尼 (n=78)	克唑替尼 (n=31)	安罗替尼 (n=229)	
疾病分期	I期	9(7.44)	35(6.33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	II期	29(23.97)	13(2.35)	0(0)	0(0)	2(3.33)	0(0)	0(0)	
	III期	21(17.36)	68(12.30)	0(0)	20(5.76)	1(1.67)	0(0)	3(9.68)	
	IV期	62(51.24)	437(79.02)	17(100.00)	327(94.24)	57(95.00)	78(100.00)	28(90.32)	
基因检测	EGFR(+)	121(100.00)	553(100.00)	13(76.47)	344(99.14)	0(0)	0(0)	59(25.76)	
	ALK(+)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	60(100)	78(100)	8(3.49)	
	ROS1(+)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	31(100.00)	
	其他	-	-	4(23.53)	-	-	-	-	24(10.48)
	阴性/未检测	0(0)	0(0)	0(0)	3(0.86)	0(0)	0(0)	0(0)	138(60.26)

注:其他包括HER2,KRAS,RET,NRAS,PIK3CA,BRAF,MET,NTRK等阳性;-代表未知。

Note:Others include HER2(+),KRAS(+),RET(+),NRAS(+),PIK3CA(+),BRAF(+),MET(+),NTRK(+) and so on.- indicates that the result of gene testing is unknown.

表2 1 436例NSCLC患者TKIs符合药品说明书适应证用药、不合理用药及非抗肿瘤药物联合用药不适宜分布[例次(%)]

Tab.2 Distribution of the use according to the indications of drug instructions, irrational use and unsuitable combination of non - antitumor drugs of TKIs used by 1 436 patients with NSCLC [case (%)]

药品名称	符合药品说明书 适应证用药	不合理用药			合并使用与靶向药物存在潜在不良 相互作用的非抗肿瘤药物	
		适应证不适宜	遴选药品不适宜	抗肿瘤治疗联合用药不适宜		
EGFR - TKIs	吉非替尼(n = 121)	83(68.60)	38(31.40)	1(0.83)	15(12.40)	22(18.18)
	埃克替尼(n = 553)	518(93.67)	35(6.33)	5(0.90)	42(7.59)	60(10.85)
	阿法替尼(n = 17)	13(76.47)	4(23.53)	0(0)	0(0)	0(0)
ALK - TKIs	奥希替尼(n = 347)	344(99.14)	3(0.86)	0(0)	50(14.41)	1(0.29)
	克唑替尼(n = 60)	58(96.67)	2(3.33)	0(0)	1(1.67)	1(0.29)
ALK - TKIs	阿来替尼(n = 78)	78(100.00)	0(0)	0(0)	9(11.54)	0(0)
	克唑替尼(n = 31)	31(100.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
多靶点TKIs	安罗替尼(n = 229)	205(89.52)	24(10.48)	0(0)	40(17.47)	21(9.17)

1 330例次(92.62%),其中使用埃克替尼、奥希替尼、阿来替尼、克唑替尼比例均超过90%,吉非替尼、阿法替尼、安罗替尼偏低。详见表2。

适应证不适宜106例次(7.38%),不合理用药情况包括吉非替尼用于I期、II期术后辅助治疗,埃克替尼用于I期术后辅助治疗;阿法替尼用于EGFR敏感突变阴性,仅存在HER2突变的患者;奥希替尼使用前未行基因检测;克唑替尼用于II期末手术患者的一线治疗;安罗替尼用于未行化学治疗(简称化疗)或仅行1种系统化疗后的患者,或用于有使用禁忌证的患者(如中央型肺鳞癌)。

遴选药品不适宜6例次(0.42%),主要为患者在使用吉非替尼或埃克替尼过程中出现肿瘤广泛进展,但仍继续原靶向治疗,未及时调整治疗方案。本研究中使用TKIs的NSCLC患者的ECOG评分为0~2分,体质状况均为可耐受靶向治疗,且无重度肝、肾功能不全及妊娠期患者或儿童使用TKIs的情况,部分患者因靶向药物所致严重ADR作停药或调整剂量处理。

抗肿瘤治疗联合用药不适宜157例次(10.93%),不适宜情况包括安罗替尼联合化疗、联合EGFR - TKIs(如奥希替尼)或ALK - TKIs(如阿来替尼),奥希替尼、埃克替尼联合系统化疗或联合抗肿瘤血管生成治疗药物(包括贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑素、安罗替尼),吉非替尼联合含铂双药或贝伐珠单抗用于术后辅助治疗或联合抗肿瘤血管生成治疗药物用于IV期患者的一线治疗,克唑替尼联合培美曲塞用于IV期ALK融合阳性患者的一线治疗。

2.3 非抗肿瘤药物联合用药不适宜

NSCLC患者的靶向治疗过程中,受肺部感染、血栓、胃部不适等疾病影响,常需合并使用与部分靶向药物具有潜在不良药物相互作用的其他药物,如伏立康唑、华法林、质子泵抑制剂(PPI)等。由于药物相互作用的复杂性,很多相互作用都是潜在的,并非明确的配伍

禁忌,临床实际用药中,患者不可避免地存在这种可能有潜在不良相互作用的合并用药,但合并用药后不一定会发生ADR。故本研究中仅将此作为观察指标,不纳入不合理用药。105例次(7.31%)合并使用与靶向药物存在潜在不良相互作用的非抗肿瘤药物。详见表2。

2.4 肿瘤专科与非肿瘤专科靶向药物使用情况

肿瘤专科与非肿瘤专科患者分别为1 197例(83.36%)和239例(16.64%),NSCLC小分子靶向药物在非肿瘤专科的使用合理率为74.06%(177/239)。详见表3。

表3 肿瘤专科与非肿瘤专科患者靶向药物不合理用药情况分布[例(%)]

Tab.3 Distribution of irrational use of targeted drugs in patients in the tumor specialty and non - tumor specialty [case (%)]

不合理用药	肿瘤专科(n = 1 197)		非肿瘤专科(n = 239)		χ^2 值	P值
	例数	占比(%)	例数	占比(%)		
适应证不适宜	76	6.35	30	12.55	11.213	0.002
遴选药品不适宜	1	0.08	5	2.09	19.316	0.001
抗肿瘤治疗联合用药不适宜	130	10.86	27	11.30	0.039	0.821

3 讨论

3.1 不合理用药情况

3.1.1 适应证不适宜

EGFR - TKIs使用前应明确患者存在EGFR敏感突变,而在点评中发现存在少数未行靶点检测或EGFR敏感突变阴性的用药情况。《指导原则》指出,对于NSCLC相关的EGFR - TKIs,ALK - TKIs,ROS1 - TKIs等有明确靶点的药物,须在靶点检测后方可使用。

EGFR - TKIs辅助靶向治疗尚处于探索阶段。《NCCN指南》对于NSCLC术后辅助靶向治疗仅推荐IB - IIIA期手术完全切除(R0切除),具有EGFR敏感突变,且既往接受过系统化疗或不适合含铂基础化疗时,可使用奥希替尼辅助靶向治疗;但未推荐奥希替尼辅助靶向治疗用于IA期术后患者,也未推荐其他EGFR - TKIs

用于术后辅助靶向治疗。而《CSCO指南》对于Ⅰ期患者未推荐用于辅助靶向治疗,但推荐适宜手术的Ⅱ期及可手术ⅢA - ⅢB期,行根治性手术后并EGFR敏感突变阳性患者,术后予奥希替尼(辅助化疗后)或埃克替尼辅助靶向治疗(Ⅰ级推荐);另外,将术后吉非替尼或厄洛替尼辅助靶向治疗作为Ⅱ级推荐,用于可手术ⅢA - ⅢB期,行根治性手术后并EGFR敏感突变阳性患者。虽然《NCCN指南》《CSCO指南》对术后辅助靶向治疗的推荐意见存在差异,但吉非替尼用于Ⅰ期、Ⅱ期和埃克替尼用于Ⅰ期患者术后辅助靶向治疗国内外指南均未明确,为不合理用药。

HER2突变作为少见突变,其靶向治疗药物仍较少。《NCCN指南》仅推荐恩美曲妥珠单抗及Fam-trastuzumab deruxtecan - nxki用于HER2突变的转移性NSCLC患者的治疗。而《CSCO指南》对于HER2突变的Ⅳ期NSCLC一线治疗未行靶向治疗推荐,仅将吡咯替尼作为此类患者的后线治疗推荐(Ⅲ级推荐)。阿法替尼通过与EGFR(ErbB1),HER2(ErbB2),HER4(ErbB4)的激酶区域共价结合,不可逆地抑制酪氨酸激酶自磷酸化,导致ErbB信号下调而发挥药理作用,且可抑制HER2过表达细胞系的体外增殖^[4-6]。临床前研究显示,阿法替尼可能对HER2突变或过表达有效;但现有阿法替尼用于HER2突变NSCLC的临床研究及病例报道显示,阿法替尼用于HER2突变患者时,缓解率较低且疗效较差,不足以支持阿法替尼用于HER2突变患者的治疗^[7-10]。本研究中纳入患者阿法替尼使用量相对较少,但存在较大比例用于EGFR敏感突变阴性、仅存在HER2突变病例的现象。

克唑替尼和阿来替尼均适用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。研究发现,存在早期(Ⅱ期)未行手术切除、ALK阳性病例行克唑替尼靶向治疗的现象。《NCCN指南》《CSCO指南》均未推荐ALK-TKI用于Ⅱ期患者的靶向治疗。

安罗替尼适用于既往至少接受过2种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。《CSCO指南》推荐,安罗替尼用于2个化疗方案失败后的三线治疗。本研究中发现,存在较多将后线推荐用药安罗替尼提前使用的不合理用药现象,主要为将安罗替尼用于驱动基因阳性、靶向治疗失败后或驱动基因阴性,未行化疗或仅行1种系统化疗的患者。安罗替尼为多靶点TKI,可抑制血管内皮细胞生长因子受体1(VEGFR1)、VEGFR2、VEGFR3,肥大/干细胞生长因子受体(c-Kit),血小板衍生生长因子受体β(PDGFRβ)等的激酶活性^[11];而拮抗VEGF引起的血管内皮细胞完整性受损及凝血功能障碍均可致出血^[12]。HAN等^[13]研究显示,安罗替尼主要出血事件为咯血,且存在咯血

致死事件,故禁用于中央型肺鳞癌及其他有大咯血风险的患者。本研究中发现,仍存在极少数将安罗替尼用于中央型肺鳞癌的病例。

抗肿瘤靶向治疗与患者的生存获益息息相关,且靶向药物普遍价格较高;无指征超药品说明书适应证用药不仅影响患者的生存获益,也会带来较大的经济负担。故临床药师进行审方及点评时应首先关注患者是否具有使用某种靶向药物的指征。

3.1.2 遴选药品不适宜

接受第1,2代EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者,50%~60%继发T790M耐药突变^[14-15],而奥希替尼适用于T790M突变阳性的患者。《NCCN指南》《CSCO指南》对于第1,2代EGFR-TKIs靶向治疗出现广泛进展的NSCLC患者,若再活检存在EGFR T790M突变,则推荐行奥希替尼靶向治疗,而不应继续使用原靶向药物;如无法行奥希替尼治疗,应更换为含铂两药系统化疗。本研究中发现,存在使用吉非替尼或埃克替尼出现疾病广泛进展,再活检T790M突变阳性的患者,继续原药治疗,而未更换治疗方案的不合理用药情况。患者在使用第1,2代EGFR-TKIs出现广泛进展后继续原靶向治疗,不仅会降低获益,还可能带来更多ADR。恶性肿瘤的治疗是持续的,故需临床药师关注治疗过程,当患者出现疾病变化时应及时协助临床医师为患者制订更规范、适宜的治疗方案。

3.1.3 抗肿瘤治疗联合用药不适宜

NSCLC患者TKIs治疗面临的耐药问题亟待研究和解决。为延缓TKIs耐药的出现,目前常采用联合治疗策略,包括TKIs联合化疗、抗血管生成治疗及免疫治疗等。现有循证医学证据支持的联合治疗并未包括全部的TKIs及抗血管生成治疗药物,而局限于其中几个。因此,在非后线治疗特别是辅助治疗及一线治疗时,对于尚无高质量临床研究证据支持及指南推荐的联合用药,不可随意尝试。无循证证据支持的联合用药,不仅会增加患者的治疗费用,而且会提高ADR的发生率及发生强度。

本研究中发现,Ⅲ期NSCLC术后辅助治疗患者存在给予吉非替尼联合化疗或贝伐珠单抗的情况。对于行根治性手术的ⅢA - ⅢB期患者,术后病理检测为EGFR敏感突变,《NCCN指南》《CSCO指南》均不推荐行辅助靶向治疗联合化疗或抗肿瘤血管生成治疗药物;其中,《CSCO指南》的推荐包括术后奥希替尼(辅助化疗后)或埃克替尼辅助治疗(1A类,Ⅰ级推荐),术后吉非替尼或厄洛替尼辅助治疗(1B类,Ⅱ级推荐)。降低根治性手术后的复发风险是提高患者治愈率的重要因素,在选择辅助治疗方式时,不可盲目选择尚无高质量临床研究证据支持的联合治疗方案。

国内外指南对EGFR-TKIs联合化疗的推荐差异较大。《CSCO指南》将吉非替尼或厄洛替尼联合化疗一般健康状态(PS)为0~1作为Ⅱ级推荐,用于Ⅳ期EGFR敏感突变NSCLC患者的一线治疗。在CALGB 30406研究中,厄洛替尼联合卡铂和紫杉醇组与单药厄洛替尼组的中位无进展生存期(PFS)分别为6.6个月和5.0个月($P=0.1988$),且联合治疗组ADR发生率和严重程度均更高,并未显示TKI联合化疗较单药TKI更具优势^[16]。故《NCCN指南》并不推荐EGFR-TKI联合化疗用于Ⅳ期EGFR敏感突变的NSCLC患者。结合国内外指南,判定埃克替尼或奥希替尼联合化疗用于Ⅳ期EGFR敏感突变阳性NSCLC一线治疗为无高级别循证医学证据支持的联合用药不适宜。

而对于ALK-TKIs联合化疗用于Ⅳ期ALK融合突变NSCLC一线治疗,《NCCN指南》《CSCO指南》均未作推荐,但仍存在极少数此类不合理联合用药情况。

抗血管生成药物包括VEGF/血管内皮生长因子受体(VEGFR)的大分子单克隆抗体(如贝伐珠单抗、雷莫芦单抗)、小分子TKI(如安罗替尼、阿帕替尼)及抑制形成血管的内皮细胞迁移的重组人血管内皮抑制素等。研究显示,EGFR与VEGFR可通过共同的下游信号通路发挥作用^[17],双重阻断EGFR与VEGFR可能具有协同抑制肿瘤细胞生长的作用^[18]。关于EGFR-TKIs联合抗血管生成治疗,《NCCN指南》《CSCO指南》的推荐仅为厄洛替尼联合贝伐珠单抗或雷莫芦单抗(仅《NCCN指南》)用于Ⅳ期EGFR敏感突变的非鳞NSCLC一线治疗;而对于其他EGFR-TKIs(如吉非替尼、埃克替尼、奥希替尼)、其他抗肿瘤血管生成药物(如重组人血管内皮抑制素、安罗替尼),由于临床研究证据不足,均未作推荐。

多项临床研究结果显示,相较于厄洛替尼单药治疗,厄洛替尼联合贝伐珠单抗治疗改善PFS的效果更佳,但客观缓解率(ORR)无显著差异,且严重不良事件的发生率显著提高^[19-20]。美国的一项Ⅱ期临床研究显示,厄洛替尼联合贝伐珠单抗相比厄洛替尼单药并未显示出生存优势,PFS及总生存期(OS)均无显著差异,ORR差异不大^[21]。关于奥希替尼联合贝伐珠单抗用于T790M突变阳性的NSCLC的Ⅱ期临床研究也未显示出联合治疗相较于奥希替尼单药的优势^[22-23]。故联合治疗,特别是尚无指南推荐或高级别临床研究证据支持的联合治疗需要进一步的研究证实,且联合治疗的毒性相比单药治疗更明显。

3.2 合并使用具有潜在不良相互作用的非抗肿瘤药物

靶向药物与抑酸药物合用的现象普遍,主要为PPI。TKIs的理化性质为弱碱性,抑酸剂会使胃内的pH升高,影响药物在胃内的溶解,使药物的生物利用度发

生变化,最终导致TKIs的疗效变化,也可能增加ADR。一项回顾性研究显示,抑酸药与舒尼替尼同时服用,可明显缩短患者的PFS^[24]。厄洛替尼与PPI的相互作用已被MICROMEDEX药物信息数据库定义为严重级别,合用时须权衡利弊。吉非替尼药品说明书提示,与升高胃pH值的药物合用,可能降低疗效。但奥希替尼与阿来替尼药品说明书均明确指出,可与改变胃内pH值的药物合用,无限制。而埃克替尼、阿法替尼、克唑替尼、安罗替尼药品说明书无相关说明。本研究中发现,吉非替尼与抑酸药合用较普遍。埃克替尼是CYP2C9和CYP3A4的强效抑制剂,安罗替尼对CYP2C9和CYP2C19具有中等强度抑制作用。华法林的代谢清除主要经CYP2C9,埃克替尼及安罗替尼均可能导致华法林代谢清除减少,使国际标准化比值(INR)升高及出血风险增加。本研究中,存在华法林与埃克替尼或安罗替尼合用的情况,但未观察到患者INR异常升高或出血的情况。伏立康唑是CYP3A4强效抑制剂,与吉非替尼、塞瑞替尼、克唑替尼合用会导致TKIs的暴露量增加,而使ADR增加,应尽量避免合用^[25]。本研究中存在1例合并使用伏立康唑和克唑替尼的患者,但并未发生严重ADR,这可能与伏立康唑用药疗程较短有关。奥希替尼和伏立康唑均可能使QT间期延长,合并用药时,若发生尖端扭转型室速,具有致命风险。故使用奥希替尼的患者应尽量避免与伏立康唑合用。靶向治疗常存在合并用药,而靶向药物普遍上市时间较短,药物相互作用复杂,临床医师对药物相互作用的研究关注较少,药师可发挥药专业知识优势,加强关注并及时干预,避免和减少潜在不良药物相互作用的发生。

3.3 肿瘤专科与非肿瘤专科不合理用药分析

本研究结果显示,NSCLC小分子靶向药物在非肿瘤专科的使用合理率为74.06%(177/239),低于肿瘤专科的82.71%(990/1197),这可能与非肿瘤专科医师对抗肿瘤药物使用的循证医学证据掌握不佳有关。《管理办法(试行)》规定,抗肿瘤药物临床应用应实行分级管理,上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物及价格昂贵、经济负担沉重的抗肿瘤药物应作为限制使用级管理;且医疗机构应根据医师的专业、职称、培训及考核情况、技术水平、医疗质量等确定其处方权限。抗肿瘤药物不同于其他治疗药物,具有其特殊性,故医疗机构应加强非肿瘤专科医师的抗肿瘤治疗管理。

3.4 促进合理用药的措施

该院围绕抗肿瘤靶向药物存在的不合理用药问题,采取了系列措施,以促进临床合理使用,减少无循证医学证据支持的不合理用药现象的发生。1)与相关临床医师沟通,了解医师对存在不合理用药问题的看法及观点,并对部分问题较多的科室进行行政干预。

2)及时制订医院的抗肿瘤药物分级管理目录,并进行相关培训,对需要抗肿瘤药物处方权限的医师进行考核,对考核合格的医师根据职称授予相应处方权,并运用信息系统进行医嘱医师的权限划分和管理。3)应用合理用药监测系统对抗肿瘤药物进行管控,靶向药物开具医嘱前均须药师审批,审批通过方可开具,杜绝无指征及无高级别循证医学证据支持的用药行为,拓宽了临床药师在该院抗肿瘤治疗药物干预的范围,不局限于所在临床科室。

参考文献

- [1] CHEN WQ, ZHENG RS, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [2] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783 - 791.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家健康委办公厅关于引发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)的通知[EB/OL]. (2021-12-27)[2022-01-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.
- [4] KWAK E. The role of irreversible HER family inhibition in the treatment of patients with non - small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2011, 16(11): 1498 - 1507.
- [5] SOLCA F, DAHL G, ZOEPHEL A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(2): 342 - 350.
- [6] SUZAWA K, TOYOOKA S, SAKAGUCHI M, et al. Antitumor effect of afatinib, as a human epidermal growth factor receptor 2 - targeted therapy, in lung cancers harboring HER2 oncogene alterations[J]. Cancer Sci, 2016, 107(1): 45 - 52.
- [7] DE GRÈVE J, TEUGELS E, GEERS C, et al. Clinical activity of Afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2 / neu [J]. Lung Cancer, 2012, 76(1): 123 - 127.
- [8] MAZIÈRES J, PETERS S, LEPAGE B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: Epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16): 1997 - 2003.
- [9] 赵明芳, 刘云鹏, 邓伟. HER2 突变非小细胞肺癌患者的临床特征和疗效[J]. 循证医学, 2014, 14(1): 48 - 51.
- [10] MAZIDERES J, BARLESI F, FILLERON T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2 - targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort[J]. Annals of Oncology, 2016, 27(2): 281 - 286.
- [11] LIN BY, SONG XM, YANG DW, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via, suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1[J]. Gene, 2018, 654: 77 - 86.
- [12] ELICE F, RODEGHIERO F. Side effects of anti - angiogenic drugs[J]. Thromb Res, 2012, 129(Suppl 1): S50 - S53.
- [13] HAN BH, LI K, WANG QM, et al. Effect of Anlotinib as a Third - Line or Further Treatment on Overall Survival of Patients With Advanced Non - Small Cell Lung Cancer: The ALTER 0303 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncology, 2018, 4(11): 1569 - 1575.
- [14] MA CY, WEI SZ, SONG Y. T790M and acquired resistance of EGFR TKI: a literature review of clinical reports[J]. J Thorac Dis, 2011, 3(1): 10 - 18.
- [15] OHASHI K, MARUVKA YE, MICHOR F, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor - resistant disease[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1070 - 1080.
- [16] JÄNNE PA, WANG X, SOCINSKI MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2063 - 2069.
- [17] GRIDELLI C, MAIONE P, ROSSI A, et al. The role of bevacizumab in the treatment of non - small cell lung cancer: current indications and future developments [J]. Oncologist, 2007, 12(10): 1183 - 1193.
- [18] CIARDIELLO F, CAPUTO R, DAMIANO V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4): 1546 - 1556.
- [19] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR - positive advanced non - squamous non - small - cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open - label, randomized, multicenter, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(5): 625 - 635.
- [20] ZHOU Q, XU CR, CHENG Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR - mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS - CTONG1509): A multicenter phase 3 study[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1279 - 1291.
- [21] STINCHCOMBE TE, JÄNNE PA, WANG XF, et al. Effect of Erlotinib Plus Bevacizumab vs Erlotinib Alone on Progression - Free Survival in Patients With Advanced EGFR - Mutant Non - Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncology, 2019, 5(10): 1448 - 1455.
- [22] AKAMATSU H, TOI YK, HAYASHI H, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in Patients With EGFR T790M - Mutated Non - Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Epidermal Growth Factor Receptor - Tyrosine Kinase Inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncology, 2021, 7(3): 386 - 394.
- [23] SOO RA, HAN JY, DAFNI U, et al. A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second - line targeted treatment in advanced NSCLC with