

小分子靶向药物临床应用药学指引

(广东省药学会2024年3月18日发布)

前言

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,这对临床合理应用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^[1-3]。按照分子结构和大小,分子靶向药物主要分为两大类^[1]:(1)小分子靶向药物(small molecule targeted drugs),有固定的分子式、分子量,如激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂等;(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。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^[1,4],在实体肿瘤、血液恶性肿瘤、免疫介导的炎症性疾病等不同领域发挥作用^[1,4-7]。

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,我们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。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。下面将对相关药物从说明书适应症、指南推荐适应症和证据级别、超说明书适应症、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。

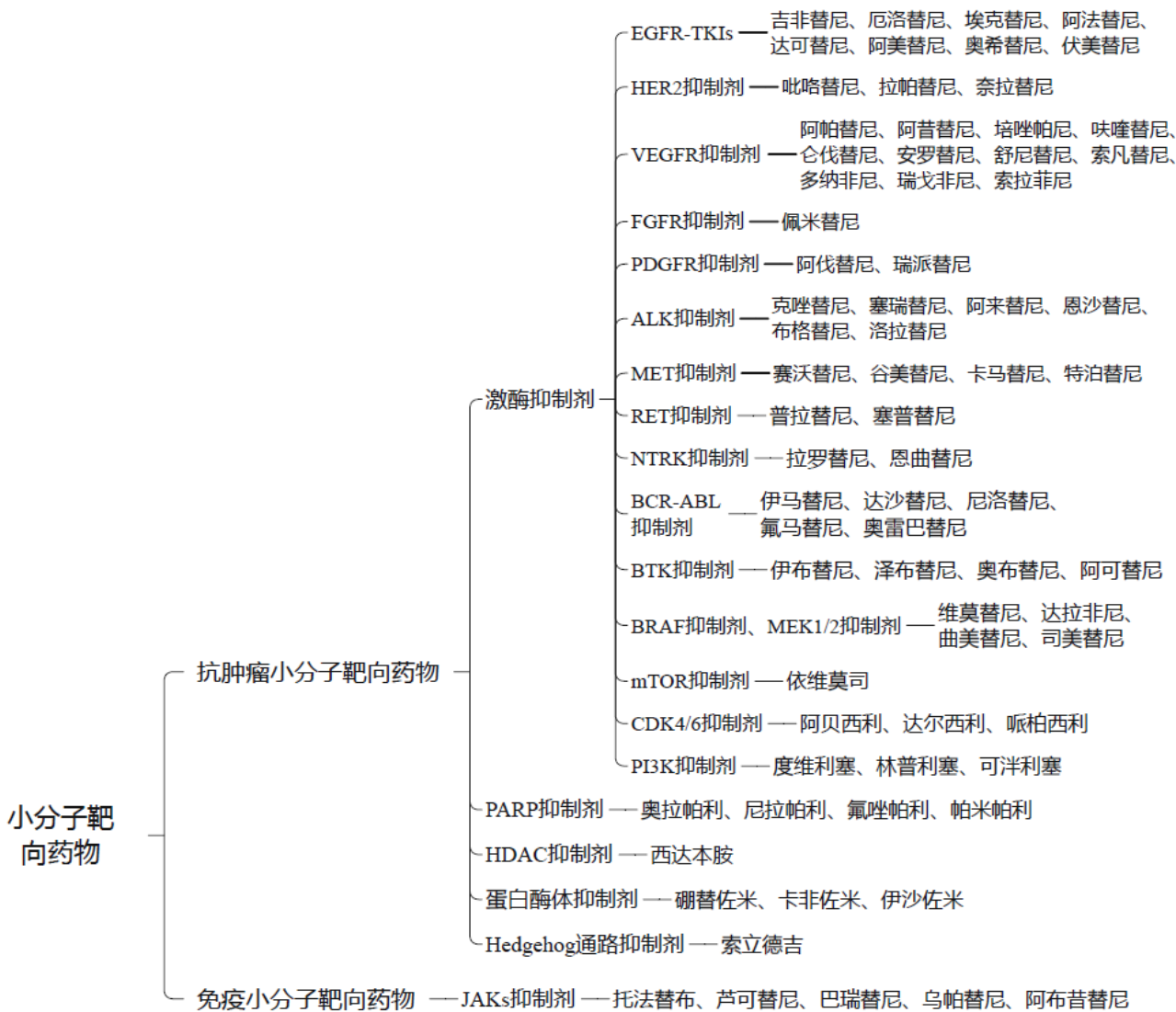


图 1 SMKIs 分类及代表药物

目录

前言	1
一、抗肿瘤小分子靶向药物	4
1. 蛋白激酶抑制剂	4
1.1 EGFR-TKIs	4
1.2 HER2（酪氨酸激酶）抑制剂	9
1.3 VEGFR 抑制剂	10
1.4 FGFR 抑制剂	15
1.5 PDGFR 抑制剂	15
1.6 ALK 抑制剂	16
1.7 MET 抑制剂	19
1.8 RET 抑制剂	19
1.9 NTRK 抑制剂	20
1.10 BCR-ABL（酪氨酸激酶）抑制剂	21
1.11 BTK 抑制剂	25
1.12 BRAF 抑制剂、MEK1/2 抑制剂	26
1.13 mTOR 抑制剂	29
1.14 CDK4/6 抑制剂	31
1.15 PI3K 抑制剂	32
2. PARP 抑制剂	34
3. HDAC 抑制剂	36
4. 蛋白酶体抑制剂	36
5. Hedgehog 通路抑制剂	38
二、免疫小分子靶向药物	39
1. JAKs 抑制剂	39
总结	42
说明	42
缩略语	42
参考文献	43
起草专家组	48

一、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^[1]，已成为非小细胞肺癌、肝细胞癌、结直肠癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、白血病等肿瘤治疗的重要策略^[8-13]。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，且不同的作用靶点适应症也不同^[1,2,14]。本指引根据作用靶点分为蛋白激酶抑制剂、聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂、HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂和Hedgehog通路抑制剂。

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 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)、B-Raf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，其信号通路的失调会导致肿瘤发生发展^[15,16]。TKIs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^[15,16]。在过去的二十多年里，具有单一或多个靶点的TKIs显著提高了肿瘤患者的生存率和生活质量^[8-13,17,18]。TKIs根据酶催化的底物(靶点)不同，又可分为表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)、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-TKIs, 简称ALK抑制剂)、ROS1抑制剂、MET抑制剂、RET抑制剂、NTRK抑制剂、BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂(BCR-ABL抑制剂)、Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂^[2,19]。

1.1 EGFR-TKIs

EGFR (epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,属于受体酪氨酸激酶家族下HER/ERBB受体家族,为HER1/ERBB1,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,从而激活下游主要三条信号通路:(1)MAPK通路;(2)JAK-STAT通路,促进核转运,刺激有丝分裂,导致细胞增殖和抑制凋亡;(3)PI3K-AKT通路,介导细胞存活。EGFR基因位于人第7号染色体的短臂(7p12-13),含有28个外显子。EGFR突变是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)一个最典型的驱动基因的突变。所以,EGFR-

TKIs主要的适应症是NSCLC。接受EGFR-TKIs治疗前需要进行基因的检测，只有EGFR敏感位点突变的患者，才能接受这类药物治疗。根据突变部位的不同，EGFR突变类型有四大类：外显子18点突变、外显子19缺失突变、外显子20点突变、外显子21点突变。其中最常见突变（经典突变）为外显子19缺失突变（19DEL）、外显子21点突变（21L858R）。其余的为少见突变（非经典突变）。2种经典突变再加上外显子18点突变(G719X)、外显子20点突变（S768I）和外显子21点突变（L861Q），这5种突变是EGFR-TKIs敏感突变类型，第一代、第二代、第三代EGFR-TKIs都有效。外显子20点突变（T790M）通常是第一代、第二代EGFR-TKIs耐药后患者的常见突变，第三代EGFR-TKIs对其有效。

EGFR已成为NSCLC的重要治疗靶点，目前已开发出多种EGFR-TKIs并发展至第四代，改写了EGFR阳性NSCLC患者的诊疗指南。第一代EGFR-TKIs吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼与EGFR位点可逆性结合。三者之间在EGFR阳性NSCLC的疗效没有显著差异。第二代EGFR-TKIs阿法替尼和达可替尼，与EGFR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。第二代EGFR-TKIs比第一代在EGFR阳性NSCLC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^[20-22]。第三代EGFR-TKIs奥希替尼和阿美替尼与EGFR位点不可逆结合，特别针对EGFR T790M突变位点。因此，第三代EGFR-TKIs克服了部分第一、二代EGFR-TKIs的耐药性问题。相比第一代、第二代，第三代EGFR-TKIs对EGFR野生型抑制作用较差，所以皮疹发生程度减轻。第三代EGFR-TKIs为P-糖蛋白（P-gp）、乳腺癌耐药蛋白(Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)抑制剂，脑转移的患者优先推荐奥西替尼和埃克替尼^[23-25]。第四代正在研发中。

EGFR-TKIs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受体拮抗剂使用也需注意间隔一定的给药时间。阿法替尼、奥西替尼吸收不受胃内pH影响。大部分EGFR-TKIs主要经CYP3A4代谢，除阿法替尼、达可替尼外，EGFR-TKIs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，尽量延长给药间隔。达可替尼主要经CYP2D6代谢。奥西替尼、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。奥西替尼、阿美替尼联合使用Q-T间期延长药物时，Q-T间期延长风险进一步增加。主要需要关注的不良反应有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：腹泻、口腔黏膜炎。③肝功能检查异常。④低钾血症、低镁血症。其他需要关注的不良反应有①心血管系统：Q-T间期延长、左室射血分数（LVEF）。②肌肉骨骼：肌酸磷酸激酶（CPK）升高。③眼异常。④间质性肺炎。详细内容见表1。



表 1 EGFR-TKIs 药物的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	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
	第一代			第二代		第三代		
说明书 适应症	EGFR 突变 局部晚期或 转移 NSCLC	1. EGFR 突变 NSCLC 术后 辅助; 2. EGFR 突变局部晚期或 转移 NSCLC; 3. 存在 T790M 突变的经 EGFR-TKI 治疗失败晚期 NSCLC	1. EGFR 突变局部 晚期或转移 NSCLC; 2. 既往接受铂类治 疗局部晚期或转移 NSCLC; 3. II-IIIa EGFR 突变 NSCLC 术后辅助	1. EGFR 突变局 部晚期或转移 NSCLC; 2. 含铂化疗期间 或局部晚期或转 移鳞状 NSCLC	EGFR 19del 或 21 L858R 突变晚期或 转移 NSCLC	1. EGFR 19 del 或 21 L858R 突变晚期或 转移性 NSCLC; 2. 存在 T790M 突变 经 EGFR-TKI 治疗 失败晚期 NSCLC	1Ib-IIIa EGFR 19 del 或 21 L858R 突变 NSCLC; 2. EGFR 19 del 或 21 L858R 突变晚期或转移 NSCLC; 3. 存在 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败晚 期或转移 NSCLC	1. EGFR 19 del 或 21 L858R 突变晚期或 转移 NSCLC; 2. 存在 T790M 突变 经 EGFR-TKI 治疗失 败晚期或转移 NSCLC
指南推荐 适应症和 证据级别	EGFR 突变 局部晚期 NSCLC 一 线: I 级 (1A) ^a 、联合 化疗(2A) ^{a,b}	1. Ib-IIIa EGFR 突变 NSCL 一线 II 级 ^a ; 2. EGFR 突变局部晚期 NSCLC 一线 I 级(1A) ^{a,b} ; 3. EGFR 突变晚期 NSCLC 既往含铂化疗后维持治疗 II 级(2A) ^a ; 4. 晚期或转 PC 一线 ^c	1. EGFR 突变晚期 NSCLC I 级(1A) ^a ; 2. 既往接受铂类治 疗局部晚期 NSCLC 一线 I 级 ^a ; 3. II-IIIa 期伴 EGFR 突变 NSCLC 术后辅助一线 I 级 ^a	1. EGFR 突变的晚 期 NSCLC 一线 I 级(1A) ^a ; 2. 鳞状晚期 NSCLC 二线 II 级(1B) ^a	1. EGFR 突变 晚期 NSCLC 一线 I 级(1A) ^{a,b}	1. EGFR 突变晚期 NSCLC; 一线 I 级(1A) ^a ; 2. 存在 T790M 突变 经 EGFR-TKI 治疗 失败晚期或转移 NSCLC 二线 I 级 (1A) ^a	1. Ib-IIIa EGFR 突变 NSCLC 一线 I 级 ^a ; 2. EGFR 突变晚期 NSCLC 一线 I 级 ^{a,b} ; 3. 存在 T790M 突变经 EGFR-TKI 治疗失败晚 期或转移 NSCLC 二线 I 级 ^{a,b}	1. EGFR 突变晚期或 转移 NSCLC 一线 I 级 (1A) ^a ; 2. 存在 T790M 突变 经 EGFR-TKI 治疗失 败晚期 NSCLC ^a
超说明 书用药	—	晚期 PC ^{c,*}	—	—	—	—	EGFR 少见突变 (S768I、 L861Q 或 G719X 突变) 晚期或转移性 NSCLC ^b	—
检测靶点 /基因#	EGFR	1. NSCLC: EGFR; 2. PC: 无	EGFR	EGFR	EGFR 19del 或 21 L858R	EGFR 19del 或 21 L858R; 2. T790M	1. EGFR 19del 或 21 L858R; 2. T790M	1. EGFR 19del 或 21 L858R; 2. T790M
用法 用量	250mg qd, 空腹或与食 物同服	NSCLC: 150mg qd; 胰腺 癌: 100mg qd, 空腹(在饭 1h 或饭后 2h) 服用	125mg tid, 空腹或 与食物同服, 高热 量食物可能明显增 加药物的吸收	40mg qd, 空腹 不与食物同服。 在进食后至少 3h 或进食前至少 1h 服用	45mg qd, 空 腹或与食物 同服	110mg qd, 空腹或 与食物同服	80mg qd, 空腹或与食物 同服	80mg qd, 空腹服用

代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C19、CYP3A4	P-gp、BCRP	CYP2D6、CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4、CYP3A5	CYP3A4
主要不良反应	<p>消化道反应：腹泻、口腔黏膜炎、口干</p> <p>皮肤相关不良事件：皮疹、甲沟炎、毛发异常（脱发、多毛等）</p> <p>肝功能异常</p> <p>心血管系统：Q-T 间期延长（主要见于奥希替尼、阿美替尼）、左室射血分数下降（主要见于奥希替尼）</p> <p>间质性肺炎、眼部异常表现</p>							
监护要点#	<p>1. I-II 级腹泻与皮疹一般出现在 1-3 周内，对症处理后可自行消失。</p> <p>2. 应定期检查肝功能，肝氨基转移酶轻、中度升高者慎用，使用中肝酶明显升高者应考虑停药并及时就医。</p> <p>3. 如果存在心电图 Q-T 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。</p> <p>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/或红眼等症状及时就医。</p> <p>5. 育龄期男/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。</p> <p>6. 吉非替尼、厄洛替尼、达可替尼避免与减少胃酸药物合用；与香豆素类抗凝药合用需监测凝血指标；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 抑制剂合用考虑减量，与 CYP3A4 诱导剂共用考虑增量。</p>							

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南 2023》；b：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023)》；c：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer (Version 1.2023)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；*：美国食品和药物管理局；PC：胰腺癌；CYP：细胞色素氧化酶 P450；P-gp：P-糖蛋白；BCRP：乳腺癌耐药蛋白；19del：19 号外显子缺失突变；21 L858R：21 号外显子 L858R 置换

1.2 HER2（酪氨酸激酶）抑制剂

HER2（human epidermal growth factor receptor-2）是人表皮生长因子受体2，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，*HER2*与*HER3*结合可以形成强效的信号单元—异源二聚体（*HER2-HER3*），进而激活PI3K-AKT信号通路，促使肿瘤细胞异常增殖^[26-28]。*HER2*是乳腺癌很关键的一个基因。目前国内获批的*HER2*抑制剂有拉帕替尼、奈拉替尼和吡咯替尼，均需要*HER2*阳性的患者才能使用。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，拉帕替尼常和卡培他滨联合治疗*HER2*过表达的晚期或转移性乳腺癌，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乳腺癌仍有效。与曲妥珠单抗表现出协同增效作用，增强曲妥珠单抗依赖的细胞介导的细胞毒作用，抑制对曲妥珠单抗耐药的癌细胞增长并促进凋亡。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。其中吡咯替尼是我国1.1类创新药。拉帕替尼和吡咯替尼均推荐和卡培他滨联合使用，拉帕替尼和吡咯替尼连续服用21天，卡培他滨连续服用14天，停7天，21天为一周期。

*HER2*抑制剂经CYP3A4代谢，是P-gp转运底物，应避免和CYP3A4强抑制剂、强诱导剂合用。最常见的不良反应是腹泻，主要表现为渗透性腹泻，提前预防和治疗可有效的控制腹泻的症状。常见的不良反应是药物性肝损伤、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、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点见表2。

表 2 HER2 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	吡咯替尼	拉帕替尼	奈拉替尼
说明书适应症	HER2 阳性复发或转移 BC	HER2 阳性复发或转移 BC	HER2 阳性早期 BC
指南推荐适应症和证据级别	HER2 阳性复发或转 BC 一线：曲妥珠敏感 III 级 (2A) ^a 、曲妥珠失败 I 级 (1A) ^a	1.HER2 阳性晚期 BC 曲妥珠单抗治疗失败 二线 III(2B) ^a ； 2.HER2 阳性复发晚期 BC 三线及以上(2A) ^b	1.HER2 阳性 BC 辅助强化治疗 二线：曲妥珠治疗后 I 级 (1A) ^a 、曲妥珠+帕妥珠单抗治疗后 II(2A) ^a ； 2.HER2 过表达晚期 B 一线 III(2A) ^a ； 3.HER2 过表达 BC 辅助治疗二线 (2A) ^a
超说明书用药	—	ER 阳性且 HER2 阳性转移性 BC ^{b,*}	—
检测靶点/基因 [#]	HER2 阳性	HER2 阳性	HER2 阳性
用法用量	400mg qd，餐后30min内口服，连续服用21d，每21d为1周期	1250mg qd，餐前1h或餐后1h口服，连续服用21d每21d为1周期，	240mg qd，随餐口服，连续用药一年
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4/5	CYP3A4
不良反应	腹泻为主，其他包括皮疹、肝酶升高、恶心、呕吐、白细胞降低和食欲减退等		
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 3 级腹泻、或 1~2 级腹泻伴并发症 0~2 级的恶心、呕吐、便血或脱水等)时，应立尽早对症治疗。 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)应监测一次肝功能，包括 ALT、AST 等。 3.用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及射血分数(LVEF)下降。 4.尽量避免与 CYP3A4 诱导剂或抑制剂联合使用。		

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南2023》；b：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 4.2023)》；*：美国食品药品监督管理局；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》；BC：乳腺癌；ER：雌激素受体

1.3 VEGFR 抑制剂

血管生成（angiogenesis）是一个涉及多种细胞、多种分子的复杂过程。在这一过程中，多种促血管生成因子和抗血管生成因子失衡，已有的毛细血管或毛细血管后静脉逐渐发展，形成新的血管。血管中携带的营养和氧是肿瘤生存、扩增以及迁移到身体其他部位的必需条件，因此血管生成在肿瘤的生长和转移过程中起着关键的作用^[29, 30]。抗血管生成抑制剂的作用靶点众多，目前上市的抗血管生成抑制剂主要靶点集中在促血管生成因子。其中，作用于血管内皮生长因子受体（VEGFR）、成纤维细胞生长因子受体（FGFR）和血小板衍生生长因子受体（PDGFR）的药物最受关注。

VEGF（vascular endothelial growth factor，血管内皮生长因子）是最有效的促血管生成因子之一，为小分子糖蛋白。哺乳动物VEGF主要包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PlGF等。VEGF在许多肿瘤中异常表达，形成异常的肿瘤血管。VEGF只有与特定的受体

VEGFRs (vascular endothelial growth factor receptor, 血管内皮生长因子受体) 的结合才能发挥生物学功能^[31]。目前, 鉴别克隆出的VEGFR家族主要包括VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR/Flk-1) 和VEGFR-3 (Flt-4) ^[31,32], 其中, VEGFR-2在肿瘤血管生成中起重要作用^[33]。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, 而瑞戈非尼和索拉非尼同时作用于VEGFR-2和VEGFR-3。VEGFR抑制剂除了抑制VEGFR, 还具有多个作用靶点, 为多靶点激酶抑制剂, 适应症广, 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酶抑制剂(CYP3A4、CYP2C9)。呋喹替尼主要以原型存在, 受CYP酶系影响较少。但呋喹替尼是BCRP/P-gp抑制剂, 与BCRP/P-gp底物应慎重联用。瑞戈非尼可能增加BCRP底物(如甲氨蝶呤、氟伐他汀及阿托伐他汀)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值的药物合并使用。仑伐替尼与其他药物的相互作用小。VEGFR抑制剂使用时应关注和食物、药物的相互作用。影响Q-T间期有阿帕替尼、安罗替尼、索菲替尼, 应谨慎与延长Q-T间期的药物联合使用。培唑帕尼对FIT-3的亲合力较低, 可减低血液毒性。阿帕替尼、呋喹替尼、安罗替尼禁用于严重肾功能不全、严重肝功能不全的患者。VEGFR抑制剂主要的需要关注的不良反应有: 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, 其中仑伐替尼高血压的发生率高达45%, 高血压可能与仑伐替尼治疗预后正相关。VEGFR抑制剂使用期间应定期进行血压监测。舒尼替尼会引起血栓微血管病(4%), 导致肾功能衰竭, 应避免与贝伐珠单抗联合使用。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)、肿瘤相关出血。凝血功能异常、服用抗凝药物、大手术后1个月内患者慎用, 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, 需谨慎联合使用双磷酸盐, 牙科手术等操作前至少停药三周。④蛋白尿: 注意尿蛋白监测。⑤皮肤反应: 如皮疹、手足皮肤反应。其他不良反应有: 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天以上, 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, 这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: 腹泻、口腔黏膜炎。⑤肝功能异常。⑥声嘶。⑦感染: 瑞戈非尼增加感染发生(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。见表3。

表 3 VEGFR 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	阿帕替尼	阿昔替尼	培唑帕尼	呋喹替尼	仑伐替尼	安罗替尼
主要靶点	VEGFR2 PDGFR c-KIT	VEGFR1-3 c-KIT PDGFR	VEGFR1-3 FGFR1/3 PDGFR	VEGFR 1-3	VEGFR1-3 FGFR1-4 PDGFR	VEGFR1-3、 c-KIT、 PDGFR β
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 RCC	晚期 RCC	转移 CRC	晚期 HCC	1.晚期或转移 NSCLC； 2.腺泡状软组织肉瘤、透明细胞肉瘤和晚期软组织肉瘤； 3.进展或复发的小细胞肺癌； 4.晚期或转移 MTC
指南推荐适应症和证据级别	1.晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌三线及三线以上： <i>HER2</i> 阳性I级(2A) ^a ； <i>HER2</i> 阴性I级(1A) ^a ； 2.晚期 HCC 一线I级(1A) ^b 、二线I级(1A) ^b 和II级(2A) ^b	1.晚期透明细胞型 RCC(低、中、高) 一线 ^c 、二线 ^c 和三线 ^c ； 2.晚期非透明细胞型 RCC 一线 III级 ^c	1.晚期透明细胞型 RCC 一线I级 ^c 、二线II级 ^c ； 2.晚期非透明细胞型 RCC 一线 III级 ^c ； 3.晚期 STS 后线 ^q	转移CRC 三线 I级(1A) ^d	1.晚期HCC 一线 :I级(1A) ^{b,e} 、联合帕博利珠单抗III级(2B) ^b ；后线 ^e ； 2.复发或晚期 RCC 一线(1类) ^f 和后线 ^f ； 3.复发 EC 一线(1类) ^g 、后线(1类) ^g ； 4.复发转移 DTC 一线(1类) ^h	1.IV期 <i>EGFR</i> 突变 NSCLC 靶向及含铂双药失败 三线 II级(2A) ^a 、 <i>ALK</i> 融合三线III级(2A) ^a 、IV期无驱动基因非鳞癌 NSCLC 三线I级(1A) ^a 、鳞癌 NSCLC 三线II级(1B) ^a ；2.晚期 STS 二线I级(1A) ⁱ ；腺泡状 STS 一线I级(2A) ⁱ ；3.小细胞肺癌 三线及以上I级(2A) ^e ；4.复发转移 RAIR-DTC 一线II级(1B)；5.转移/复发食管及食管胃交界部癌 二线及以上II级(鳞癌 2A) ^k ；6.转移性或不可切除透明细胞型 RCC(中、高危)一线 III级 ^c
超说明书用药	—	—	晚期 STS ^{q,*}	—	1.晚期 RCC ^{f,*} ； 2.晚期 EC ^{g,*}	—
用法用量	1.晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌： 850 mg qd； 2.晚期 HCC: 750 mg qd	5mg bid	800mg qd	5mg q21d 停7d	1.HCC: 体重<60 kg 8mg qd； 体重≥60kg 12mg qd； 2.RCC: 18mg qd 3.EC: 20mg qd 4.DTC: 24mg qd	12mg, q14d 停7d (21d为治疗周期)。
代谢途径	CYP3A4、CYP2D6	CYP3A4、 CYP3A5	CYP3A4、 CYP1A2	CYP3A4	CYP3A4、P-gp、BCRP	CYP1A2、CYP3A4/5

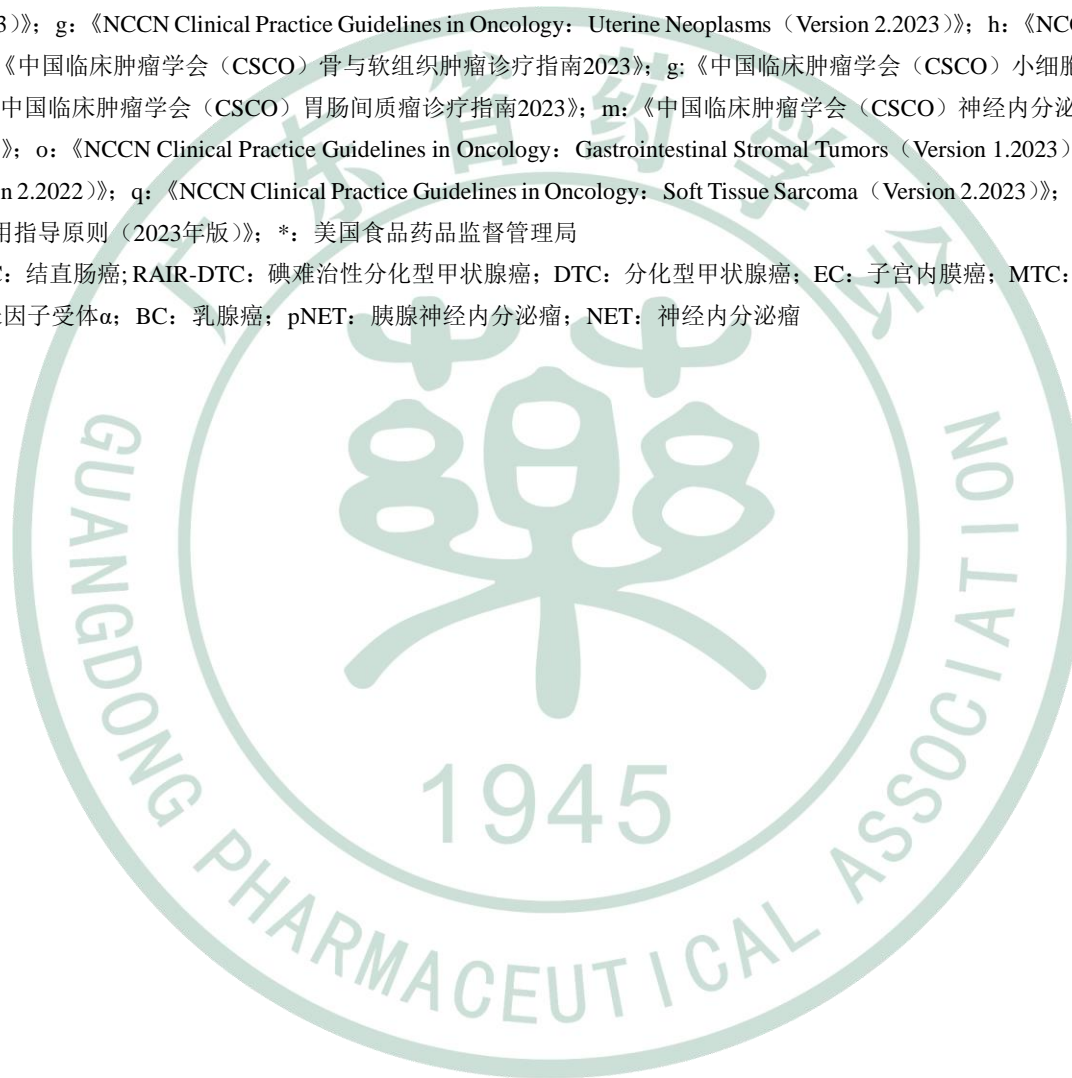
主要不良反应和监护要点同续表

表 3 VEGFR 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点（续表）

药品名称	舒尼替尼	索凡替尼	多纳非尼	瑞戈非尼	索拉菲尼
主要靶点#	<i>VEGFR1-3</i> <i>PDGFRα/β</i>	<i>VEGFR1-3</i> <i>FGFR-1</i>	<i>VEGFR1-3</i> <i>PDGFRα/β</i>	<i>VEGFR1-3</i> <i>PDGFR</i>	<i>VEGFR2/3</i> <i>PDGFRβ</i>
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 GIST; 3.不可切除的, 转移性高分化进展期 pNET	局部晚期或转移、进展非功能性、分化良好胰腺或非胰腺 NET	1.未接受系统治疗不可切除 HCC; 2.晚期或转移 RAIR-DTC	1.转移 CRC; 2.晚期或转移 GIST 3. 接受索拉菲尼治疗 HCC	1.不能手术晚期 RCC; 2.无法手术或转移 HCC; 3.复发或转移 RAIR-DTC
指南推荐适应症和证据级别	1.晚期透明 RCC 一线 I 级(1A) [°] 、二线 II 级((2A) [°] 2.晚期非透明 RCC 一线: 乳头状癌 II 级((2A) [°] 、集合管癌/髓样癌 III 级 [°] ; 3. GIST 一线 I 级(1 类) ^l 4.晚期 pNET 一线: 分化良好 I 级(1A 类) ^m 、高分化进展期 III(3 类) ^m	1.G1/G2 胰腺 一线 I 级(1A) ^m ; 2.G1/G2 胃肠道一线 I 级(1A) ^m 、3.肺或胸腺一线 I 级(1A) ^m	1.晚期 HCC 一线 I 级(1A) [°] 2. 复发或转移 RAIR-DTC [°]	1.转移 CRC 三线 I 级(1A) ^d ; 2.转移 GIST 三线 I 级(1A) ^l ; 3.晚期 HCC 二线 I 级(1A) ^b	1.晚期透明细胞型 RCC 一线 I 级 [°] , 二线 II 级和 III 级 [°] ; 非透明细胞型 RCC 一线 II 级(2B) [°] 和 III 级 [°] 2.晚期 HCC 一线 I 级(1A) ^b 和 III 级(2B) ^b , 二线 III 级(2B) ^b 3.复发或转移 RAIR-DTC 一线 I 级(1A) ⁿ
超说明书用药	—	—	—	—	晚期 GIST [°]
用法用量	1. GIST 和晚期 RCC: 50mg qd 口服 4 周 停 2 周; 2. pNET: 37.5mg, qd	300mg qd, 整粒吞服, 连续服药	HCC: 0.2g bid DTC: 0.3g bid	160mg, qd, 连续服用 21d 停 7d (28d 为 1 治疗周期)	0.4g bid, 空腹或伴低脂、中脂饮食服用
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4/5	CYP3A4、UGT1A9	CYP3A4、UGT1A9	CYP3A4、UGT1A9
主要不良反应	高血压、手足综合征、蛋白尿、转氨酶升高、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控制在 140/90 mmHg 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, 避免高血压危象。 2.出现手足皮肤反应, 应采取对症治疗处理, 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生素治疗, 建议在皮肤专科医师指导下使用。3.治疗期间要定期尿常规检查, 根据临床指征进行 24h 的尿蛋白后续测定。4.在首次给药前和治疗前 3 个月应每月一次监测肝功能(包括 ALT 和 AST 评估), 在治疗期间定期监测, 对转氨酶升高的患者进行更频繁检测。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抗生素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 (≥7.75mmol/L) 或 ≥2 级的高甘油三酯血症 (≥2.5 倍 ULN), 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：《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2023》；b：《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肝癌诊疗指南2022》；c：《中国临床肿瘤学会（CSCO）肾癌诊疗指南2023》；d：《中国临床肿瘤学会（CSCO）结直肠癌诊疗指南2023》；e：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular Carcinoma (Version 1.2023)》；f：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (Version 4.2023)》；g：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms (Version 2.2023)》；h：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma (Version 2.2023)》；i：《中国临床肿瘤学会（CSCO）骨与软组织肿瘤诊疗指南2023》；j：《中国临床肿瘤学会（CSCO）小细胞肺癌诊疗指南2023》；k：《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南2023》；l：《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南2023》；m：《中国临床肿瘤学会（CSCO）神经内分泌瘤诊疗指南2021》；n：《中国临床肿瘤学会（CSCO）分化型甲状腺癌诊疗指南2021》；o：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (Version 1.2023)》；p：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2.2022)》；q：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2023)》；r：《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》；*：美国食品药品监督管理局

RCC：肾细胞癌；HCC：肝细胞癌；CRC：结直肠癌；RAIR-DTC：碘难治性分化型甲状腺癌；DTC：分化型甲状腺癌；EC：子宫内膜癌；MTC：甲状腺髓样癌；STS：软组织肉瘤；GIST：胃肠间质瘤；PDGFR α ：血小板衍生生长因子受体 α ；BC：乳腺癌；pNET：胰腺神经内分泌瘤；NET：神经内分泌瘤



1.4 FGFR 抑制剂

FGFR (fibroblast growth factor receptors) 为成纤维细胞生长因子受体, 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。FGF与FGFR通过硫酸乙酰肝素蛋白聚糖结合, 激活FGFR信号通路, 随后FGFR二聚化, 再通过多条细胞内信号通路进行信号级联, 激活MAPK通路从而介导细胞增殖, 或激活PI3K-AKT-mTOR通路抑制细胞凋亡促进细胞存活^[34, 35]。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抑制剂为第一代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。由于多靶点FGFR抑制剂的全身毒性, 更多的选择性非共价FGFR抑制剂被开发出来^[34, 35]。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*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。见表4。

表 4 FGFR 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	佩米替尼
说明书适应症	<i>FGFR2</i> 融合或重排的晚期或转移胆管癌
指南推荐适应症和证据级别	<i>FGFR2</i> 融合或重排的晚期或转移性胆道肿瘤 二线 III级(2A) ^a
检测靶点/基因	<i>FGFR2</i> 融合或重排
用法用量	13.5mg q14d 停7d (21d为治疗周期)
代谢途径	CYP3A4
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>5.5mg/dl时, 开始低磷饮食。对于血清磷酸盐浓度>7mg/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(包括干涉光视网膜断层扫描), 并在服药前6个月, 每2个月检查一次; 6个月后, 每3个月检查一次。如果发现视觉症状, 立即就诊, 并每3周复查一次直至症状缓解。 3.应避免佩米替尼与CYP3A 强效或中效抑制剂联合使用, 如果无法避免联合使用, 请按照说明书调整剂量。

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

1.5 PDGFR 抑制剂

PDGFR (platelet-derived growth factor receptors) 是血小板衍生生长因子受体, 具有 α 和 β 亚基, 一般PDGFR α 、PDGFR β 以单体形式存在。PDGFR单体与PDGF结合后二聚化, 形

成同分异构体 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、PDGFR- $\alpha\beta$ 和 PDGFR- $\beta\beta$ ，介导一系列下游信号反应。PDGF 主要通过自分泌或旁分泌的形式引起 PDGFR 单体的二聚化以及胞内结构域多个酪氨酸残基的自磷酸化，产生 SH2 结合位点，引起一系列的下流信号转导，包括 PI3K、磷脂酶 C- γ 、MAPK 及 STAT 等相关通路，进而促进肿瘤细胞增殖、转移以及促血管发生等^[36-38]。见表 5。

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

药品名称	阿伐替尼	瑞派替尼
主要靶点	PDGFR α 、c-KIT	PDGFR $\alpha\beta$
说明书适应症	PDGFR α 外显子 18 突变（包括 PDGFRA D842V 突变）不可切除或转移 GIST	既往接受 ≥ 3 种 TKIs 治疗晚期 GIST
指南推荐适应症和证据级别	1. DGFRA D842V 突变转移 GIST 一线 II级((2A) ^a ; 转移性 GIST 四线II级(2A) ^a 2. DGFRA D842V 突变不可切除或转移 GIST 一线(首选) ^b 3. 晚期系统性肥大细胞增多症 一线(首选) ^c	转移 GIST 二线III级(3A) ^a ; 转移 GIST 经伊马替尼治疗失败 四线I级(1A) ^a
检测靶点/基因 [#]	GIST: DGFRA D842V	—
用法用量	300mg qd, 餐前1h或餐后2h空腹给药	150mg qd, 与食物同服和空腹服用
代谢途径	CYP3A4、CYP2C9	CYP2C8、P-gp、BCRP
主要不良反应	乏力、恶心呕吐、腹泻、水肿、皮疹、手足综合症、认知障碍等	
监护要点 [#]	<ol style="list-style-type: none"> 1. 出现手足综合征，应采取对症治疗处理，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生素治疗，建议在皮肤专科医师指导下使用。 2. 用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及射血分数(LVEF)下降，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个月至少每周监测一次，然后第1年内每月监测一次，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抗生素治疗并加用生长抑素。 5. 阿伐替尼应当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一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: 《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南2023》；b: 《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastrointestinal Stromal Tumors (Version 1.2023)》；c: 《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2.2022)》；#: 《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》；GIST: 胃肠间质瘤；PDGFR α : 血小板衍生生长因子受体 α

1.6 ALK 抑制剂

ALK (anaplastic lymphoma kinase)为间变性淋巴瘤激酶，最初是在间变性大细胞淋巴瘤中被发现，故而被命名，是受体酪氨酸激酶家族胰岛素受体亚族成员。ALK 参与融合基因与多种肿瘤的发生相关。在 NSCLC 中，可检出了 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 融合突变的 85%^[39, 40]。EML4 (chinoderm microtubule associated

protein like 4, 棘皮动物微管相关蛋白样 4)与 *ALK* 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* 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-ERK*、*JAK-STAT3* 以及 *PI3K-AKT* 等。中国约 4.9%NSCLC 患者 *EMLK-ALK* 表达。^[39,40] *EML4-ALK* 融合蛋白的形成可导致信号的激活与失调, 进而提高肿瘤细胞增殖和存活^[39,40]。*AKL* 抑制剂发展到目前已有第三代药物在国内上市, 其中包括第一代的克唑替尼, 第二代的塞瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼和布格替尼, 第三代的洛拉替尼。*ALK* 抑制剂使用前需要进行 *ALK*、*ROS1* 和 *c-MET* 基因检测, 均可用于 *ALK* 基因阳性的晚期 NSCLC。克唑替尼是第一个被批准用于治疗 NSCLC 的 *ALK* 抑制剂, 也可用于 *ROS1* 阳性或 *c-MET14* 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC, 可显著提高患者的进展生存期, 但会出现耐药。此后, 第二代 *ALK* 抑制剂塞瑞替尼与阿来替尼主要用于接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受 *ALK* 阳性 NSCLC 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* 阳性 NSCLC。第三代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, 应注意和食物、药物的相互作用。阿来替尼和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。主要的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。其他需要关注的不良反应有①骨髓抑制。②心血管: 心动过缓、Q-T间期延长, 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天内注意防晒。⑥阿来替尼可引起重度肌痛/CPK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, 3级以上不良反应需要剂量调整。常用*ALK*抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢等方面略有不同, 见表6。

表 6 ALK 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	克唑替尼	塞瑞替尼	阿来替尼	恩沙替尼	布格替尼	洛拉替尼
	第一代	第二代			第三代	
说明书适应症	1.ALK 突变晚期或转移 NSCLC; 2.ROS1 晚期 NSCLC	1.ALK 突变晚期 NSCLC; 2.ALK 阳性经克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC	ALK 突变晚期 NSCLC	1.ALK 突变晚期 NSCLC; 2.ALK 阳性经克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC	ALK 突变晚期 NSCLC	ALK 突变晚期 NSCLC
指南推荐适应症和证据级别	1.ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线I级(1A) ^{a,b} ; 2. ROS1 突变晚期 NSCLC 一线I级(3类) ^{a,b}	1.ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线I级(1A) ^{a,b} ; 2.ALK 突变, 克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC 癌 二线 I级 ^{a,b}	1. ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线I级(1A) ^{a,b} ; 2.ALK 突变, 克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC 二线I级 ^{a,b}	1.ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线I级(1A) ^{a,b} ; 2.ALK 突变, 克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC 二线I级 ^a	1.ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线 I级(1A) ^a ; 2.ALK 突变, 克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC 二线I级 ^{a,b}	1.ALK 突变晚期或转移性 NSCLC 一线I级(1A) ^{a,b} ; 2.ALK 突变, 克唑替尼治疗失败晚期 NSCLC 二线 I级 ^{a,b}
超说明书用药	1.ALK 阳性复发难治 ALCL ^c 2.MET 突变晚期 NSCLC ^{b,*}	—	ALK 阳性复发难治 ALCL [※]	—	—	ROS1-TKI 治疗进展后 ROS1 阳性晚期 NSCLC ^{b,*}
检测靶点/基因 [#]	ALK 或 ROS1	ALK	ALK	ALK	ALK	ALK
用法用量	250 mg bid口服, 与食物同服或不同服, 应整粒吞服	450 mg qd 口服, 每天在同一时间服用, 与食物同时服用	600 mg bid口服, 随餐服用, 整粒吞服	600 mg qd口服, 每天同一时间服用, 空腹或食物同服	前7 d为90 mg qd口服, 后增加至180 mg qd, 与食物同服或不同服, 整粒吞服	100 mg qd口服, 与食物同服或不同服, 整片吞服
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C8、CYP3A4	CYP3A4、UGT1A4
主要不良反应	消化道不良反应、肝酶异常、疲乏、水肿、上呼吸道感染、头晕、神经病变等					消化道不良反应、肝酶异常、皮疹、贫血等
监护要点 [#]	1.开始的最初 2 个月应每周检测一次肝功能, 之后每月肝功检测一次。2.先天性长 Q-T 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, 之后根据临床指征定期监测。					

注: a:《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023》; b:《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023)》; c:《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: T-Cell Lymphomas (Version 3.2023)》; #:《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》; *:美国食品药品监督管理局; ※:日本厚生劳动省; ALCL:间变性大细胞淋巴瘤

1.7 MET 抑制剂

MET (mesenchymal epithelial transition factor, 间质上皮转化因子) 基因位于人类7号染色体长臂 (7q21-31), 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。c-MET是一种具有自主磷酸化的跨膜受体, 其正常表达促进组织分化和修复, 异常表达促进肿瘤细胞增殖和转移。*MET*外显子14跳跃突变是c-MET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, 最终导致肿瘤的发生发展^[41, 42]。根据结构特征及与激酶的结合方式, MET抑制剂又可以分为三类: 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^[41, 42]。国内获批上市MET抑制剂的临床应用及用法用量见表7。

表 7 MET 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	赛沃替尼	谷美替尼	卡马替尼	特泊替尼
说明书适应症	<i>MET</i> 外显子 14 跳变晚期或转移 NSCLC	<i>MET</i> 外显子 14 跳变晚期或转移 NSCLC	<i>MET</i> 外显子 14 跳变晚期或转移 NSCLC	<i>MET</i> 外显子 14 跳变晚期或转移 NSCLC
指南推荐适应症和证据级别	<i>MET</i> 外显子 14 跳变阳性晚期或转移性 NSCLC 二线I级 (3类) ^a	<i>MET</i> 外显子 14 跳变阳性晚期或转移性 NSCLC (2A类) ^b	<i>MET</i> 外显子 14 跳变阳性晚期或转移性 NSCLC 一线III级(3类) ^a 、二线III级(3类) ^a	<i>MET</i> 外显子 14 跳变阳性晚期或转移性 NSCLC 一线III级(3类) ^a 、二线III级(3类) ^a
检测靶点/基因 [#]	<i>MET</i> 外显子 14 跳变阳性			
用法用量	餐后立即服用, 体重≥50kg 600mg qd; 体重<50kg, 400mg qd	300mg qd, 空腹口服, 连续服药	400mg bid, 整片吞服	450 mg qd, 随餐服用, 整片吞服
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4、CYP2C8
主要不良反应	恶心、水肿、疲乏、呕吐、食欲减退、低蛋白血症、贫血、发热、腹泻, 肝酶升高, 低磷血症、头痛、肌肉骨骼疼痛			
监护要点 [#]	1.用药期间应定期进行肝功能监测, 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抑制剂合用考虑减量、与CYP3A4诱导剂共用考虑增量。			

注: a: 《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2023》; b: 《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2023 版)》; #: 《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2023 年版)》; ALCL: 间变性大细胞淋巴瘤

1.8 RET 抑制剂

RET (rearranged during transfection, 转染重排基因) 基因位于人10号染色体的长臂 (10q11.2),

由1143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^[43-45]。*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^[43-45]。*RET*基因与多种伴侣基因发生融合后，引发跨膜糖蛋白受体非配体依赖性激活，逃避配体调控，胞内酪氨酸激酶出现自我磷酸化，胞内信号传递增强，导致细胞增殖，出现癌变转化。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的NSCLC和甲状腺髓样癌的治疗，其临床应用、用法用量见等内容见表8。

表 8 *RET* 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	普拉替尼	塞普替尼
说明书适应症	1.成人 <i>RET</i> 基因融合阳性晚期或转移NSCLC; 2.成人或≥12岁儿童 <i>RET</i> 突变晚期或转移MTC	1.成人 <i>RET</i> 基因融合阳性晚期或转移NSCLC; 2.成人或≥12岁儿童 <i>RET</i> 突变晚期或转移MTC
指南推荐适应症和证据级别	1. <i>RET</i> 基因融合局部晚期或转移性NSCLC 一线II级(3类) ^a 、二线I级(3类) ^a ; 2. <i>RET</i> 突变晚期或转移MTC I级(2A类) ^b	1. <i>RET</i> 基因融合局部晚期或转移性NSCLC 一线I级(3类) ^a 、二线I级(3类) ^a ; 2. <i>RET</i> 突变晚期或转移MTC III级(2B类) ^b
检测靶点/基因 [#]	<i>RET</i> 基因融合或突变阳性	
用法用量	400mg qd, 空腹口服	整粒吞服: 体重≥50kg 160mg bid; 体重<50kg, 120mg bid
代谢途径	CYP3A	CYP3A
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.用药期间应定期进行肝功能监测，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.避免与质子泵抑制剂、H ₂ 受体拮抗剂、CYP3A强效抑制剂或局部作用的抗酸剂联合使用。如无法避免，与质子泵抑制剂联用时应与食物同服；在H ₂ 受体拮抗剂服药前2h服用；在局部作用抗酸剂服药前2h或服药后2h服用；与CYP3A抑制剂联用建议降低剂量服用。	

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

1.9 NTRK 抑制剂

原肌球蛋白受体激酶A、B和C（TRKA、TRKB和TRKC）属于细胞表面受体酪氨酸激酶（RTK）家族，分别由神经生长因子受体酪氨酸激酶1、2和3（*NTRK1*、*NTRK2*和*NTRK3*）基因编码。RTK作为神经生长因子受体，通过其下游靶蛋白的磷酸化，调节细胞的增殖、分化、代谢和凋亡。*NTRK*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^[46-48]。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：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*、且具有中枢神经系统抗肿瘤活性的新一代强效TKI，用于*NTRK*融

合阳性局部晚期或转移性实体瘤，以及*ROS1*阳性的局部晚期或转移性NSCLC。见表9。

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

药品名称	拉罗替尼	恩曲替尼
说明书适应症	<i>NTRK</i> 融合基因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> 阳性转移性 NSCLC； 2. <i>NTRK</i> 融合基因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患者，无满意替代治疗或既往治疗失败患者。
指南推荐适应症和证据级别	1. <i>NTRK</i> 融合突变晚期或转移 NSCLC 一线I级(3类) ^a 2. <i>NTRK</i> 融合突变晚期或转移胆道肿瘤 一线I级 ^b 3. <i>NTRK</i> 融合突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 一线其他药物(2B) ^c	1. <i>ROS1</i> 突变阳性晚期或转移 NSCLC 一线I级(3类) ^a 2. <i>NTRK</i> 融合突变晚期或转移 NSCLC 一线I级(3类) ^a 3. <i>NTRK</i> 融合突变晚期或转移胆道肿瘤 一线I级 ^b 4. <i>NTRK</i> 融合突变的铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 一线其他药物(2B) ^c
检测靶点/基因 [#]	<i>NTRK</i> 融合突变	<i>NTRK</i> 融合突变或 <i>ROS1</i> 阳性
用法用量	成人：100mg bid；儿童：100mg/m ² bid	整理吞服，成人：600mg qd； 年满12岁儿童：300mg/(m ² 次) qd
代谢途径	CYP3A4/5	CYP3A4
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在治疗的前3个月内，需根据这些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个月应每月一次监测肝功能，在治疗期间定期监测，对转氨酶升高的患者进行更频繁检测。3.用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及射血分数(LVEF)下降。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使用。	

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南2023》；b：《中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》；c：《中国临床肿瘤学会（CSCO）卵巢癌诊疗指南2023》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》；EOC：上皮性卵巢癌；FTC：输卵管癌；FPPC：原发性腹膜癌

1.10 BCR-ABL（酪氨酸激酶）抑制剂

BCR-ABL 为 22 号染色体断裂簇位点基因（breakpoint cluster region）/9 号染色体原癌基因（*abelson murine leukemia viral oncogene homolog*）。慢性髓细胞性白血病（*chronic myelogenous leukemia, CML*）常伴有特征性的费城染色体（Ph 染色体），它由 9 号和 22 号染色体发生断裂易位形成 *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^[49, 50]。*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^[51]，进而抑制癌细胞的增殖，同时由于其高选择性，降低了对正常细胞的毒性和不良反应。第一代 *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，影响预后。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，第二代 *BCR-ABL* 抑制剂达沙替尼、尼洛替尼和氟马替尼被开发上市，它们亲和力更强，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 SRC/ABL1 双重抑制剂。第三代 BCR-ABL 抑制剂奥雷巴替尼对 BCR-ABL 及包括 T315I 突变在内的多种 BCR-ABL 突变体有效，能够克服一、二代 BCR-ABL 抑制剂的临床耐药问题。

伊马替尼胃肠道反应比较重，建议进餐时服用，并饮一大杯水（250ml），以使胃肠道紊乱的风险降到最小。高脂饮食会增加尼洛替尼的 AUC（血药浓度时间曲线下面积）高达 80%，需空腹服用（饭前至少 1 小时之前或饭后至少 2 小时之后）。尼洛替尼和达沙替尼的水溶性依赖 pH，需避免与质子泵抑制剂和/或 H₂ 受体拮抗剂联合使用。H₂ 受体拮抗剂至少在服用尼洛替尼前 10 小时或服用后 2 小时服用。抗酸剂至少在服用尼洛替尼和达沙替尼前 2 小时或服用后 2 小时服用。BCR-ABL 抑制剂经 CYP3A4 代谢，注意和食物、药物的相互作用。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 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。其他不良反应有：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、Stevens-Johnson 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。≥3 级骨髓抑制达沙替尼发生率相对较高。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发生率为 9%，需监测淀粉酶。以上提及的 BCR-ABL 抑制剂的临床应用、用法用量、用法用量、代谢特点等见表 10。

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

药品名称	伊马替尼	达沙替尼	尼洛替尼	氟马替尼	奥雷巴替尼
	第一代	第二代			第三代
说明书适应症	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+ALL；4.成人复发或难治的 Ph+ALL；5.HES 和/或 CEL 伴 <i>FIP1L1/PDGFRα</i> -融合；6.成人MDS/MPD伴有 <i>PDGFR</i> 重排；7.无 <i>D816V</i> c~ <i>Kit</i> 突变或未知 c~ <i>Kit</i> 突变成人 ASM；8.不能切除、复发或转移 DFSP；9. <i>Kit</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	成人任何抑制剂耐药，伴有 <i>T315I</i> 突变的 Ph+CML 慢性期或加速期
指南推荐适应症和证据级别	1.Ph+CML 慢性期、加速期或急变期 一线 ^a ；2.GIST 根治术后新辅助一线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 和中危非胃来源I级(2A) ^b ；不能切除和/或发生转移的恶性 GIST 一线 I级(1A) ^b 、二线 II级(2A) ^b ；3.儿童 Ph+ALL 一线(1类) ^c ；4.复发的或难治 Ph+ALL 一线 I级 ^a ；5.HES 和/或 CEL 伴有 <i>FIP1L1~PDGFRα</i> -融合 一线 ^d ；6.ASM，无 <i>D816V</i> c~ <i>Kit</i> 突变或未知 c~ <i>Kit</i> 基因突变 一线 ^e ；7.不能切除，复发的或发生转移的 DFSP 一线 III级(3类) ^f	1.Ph+CML 慢性期 一线 II级 ^a 、二线I级 ^a ；加速期和急变期 一线I级 ^a 和II级 ^a ； 2. Ph+CML 一线II级 ^a ； 3. Ph+ALL 一线 I级(1A) ^a	1.Ph+CML 慢性期 一线I级 ^a ，二线I级；加速期 一线I级和II级 ^a ；急变期 一线 III级 ^a	1.Ph+CML 慢性期 一线I级 ^a	1.伴有 <i>T315I</i> 突变的 Ph+CML 慢性期或加速期成年患者 后线I级 ^a
超说明书用药	1.新诊断 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#	<i>Ph</i> ⁺ 、 <i>PDGFR</i> 重排或 <i>c-Kit</i> 突变	<i>Ph</i> ⁺ 或 <i>BCR-ABL</i> 阳性	—	—	<i>T315I</i>
用法用量	随餐服用，并饮一大杯水。 1.成人 Ph+CML：慢性期 400mg qd，急变和加速期 600mg qd。无严重药物不良反应，增加到 600mg qd，或增加到 800mg qd。2.成人 Ph+ALL 600mg qd。3.不可切除和/或转移 GIST：400mg qd；无严重药物不良反应增加到 600mg qd 或 800mg qd。辅助治疗 400mg qd，持续时间至少为 36 个月。 4.HES/CEL 患者：100mg qd；无不良反应发生，考虑增至 400mg qd。 5.ASM：400mg qd；伴有 EOS 增多 100mg qd；无不良反应发生，考虑增至 400mg qd。6.MDS/MPD：400mg qd。7.DFSP：400mg qd；需要时剂量可升至 800mg qd。	1.Ph+CML 慢性期：起始 100mg qd；未获益可增至 140 mg qd。2. Ph+CML 加速期、急变期：起始 70mg bid；未获益可增至 90mg bid。	400mg bid	600mg bid	40mg，每两天一次，口服，随餐服用
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4

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、肝酶异常、色素沉着、高甘油三酯升高、蛋白尿
监护要点#	<p>1.服药期间应定期检测血常规，第一个月每周进行一次全血细胞计数，第二个每两周一次，此后根据临床需要定期进行(如每 2-3 个月一次)。</p> <p>2.定期称重和监测患者是否有液体潴留的体征和症状。</p> <p>3.监测有心脏疾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脏衰竭体征或症状的患者。</p> <p>4.在开始治疗前监测肝功能，开始治疗后每月监测一次，或根据临床需要监测。当出现实验室异常时，应中断伊马替尼的治疗和/或减少剂量。</p> <p>5.用药期间注意心电图 Q-T 间期延长及射血分数(LVEF)下降，必要时需进行心脏超声检查。</p> <p>6.此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。</p> <p>7.建议密切检测使用 BCR-ABL 抑制剂的儿童骨骼生长和发育。</p> <p>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，则应对毒性反应进行密切监测。</p>		

注： a: 《中国临床肿瘤学会（CSCO）恶性血液病诊疗指南 2023》； b: 《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南 2023》； c: 《中国临床肿瘤学会（CSCO）儿童及青少年白血病诊疗指南 2023》； d: 《嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识（2017年版）》； e: 《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Mastocytosis (Version 2.2022)》； f: 《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Dermatofibrosarcoma Prutuberans (Version 1.2022)》； #: 《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023年版）》； *: 美国食品药品监督管理局
 GIST: 胃肠道间质瘤； Ph+: 费城染色体阳性； CML: 慢性髓性白血病； ALL: 急性淋巴细胞白血病； HES: 嗜酸性粒细胞增多综合征； CEL: 慢性嗜酸性粒细胞白血病； PDGFR: 血小板衍生生长因子受体； MDS/MPD: 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性疾病； ASM: 侵袭性系统性肥大细胞增生症； DFSP: 隆突性皮肤纤维肉瘤； EOS: 嗜酸性粒细胞（eosinophilia）

1.11 BTK 抑制剂

BTK (Bruton's tyrosine kinase) 为布鲁顿酪氨酸激酶, 属于Tec酪氨酸激酶家族, 是一种胞质蛋白。BTK基因染色体定位为Xq21.3~Xq22, 主要在B淋巴细胞的各个发育阶段表达, 对B细胞受体信号通路起非常关键的作用, 广泛参与B细胞增殖、分化和调亡, 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^[52,53]。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, 从而发挥抑制作用, 即抑制Y233的自磷酸化过程, 使得SH2结构域无法识别自身磷酸化状态, 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、慢性淋巴细胞白血病等疾病。第一代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, 会导致更多的不良反应。第二代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代谢, 使用时需注意药物与食物的相互作用。主要需要关注的不良反应为: ①出血: 此类药物会影响血小板聚集。术前和术后暂停此类药物至少3-7天。对于轻微出血, 需要停药2-3天, 严重出血建议输注血小板。伊布替尼应避免与抗凝血、抗血小板药物、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2.8月。可能升高血压, 中位发病时间5.9月。其他不良反应有: 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、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21天, 一般7天痊愈, 可考虑晚上服药有助于减少腹泻。见表11。

表 11 BTK 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	伊布替尼	泽布替尼	奥布替尼	阿可替尼
	第一代	第二代		
说明书适应症	1.既往接受过一种治疗的MCL; 2.单药用于CLL/SLL; 3.既往至少接受过一种治疗WM、不适合化学免疫治疗WM; 联用利妥昔单抗用于WM	1.既往至少接受过一种治疗的MCL; 2.既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL; 3.既往至少接受过一种治疗的WM	1.既往至少接受过一种治疗的MCL; 2.既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL	1.既往至少接受过一种治疗的MCL; 2.既往至少接受过一种治疗的CLL/SLL
指南推荐适应症和证据级别	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 一线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 一线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 (17p)</i> 和/或 <i>TP53</i>	CLL: <i>del (17p)</i> 和/或 <i>TP53</i>	—	—
用法用量	1.MCL: 560mg qd 2.CLL/SLL和WM: 420mg qd	160mg bid	150mg qd	100mg bid
代谢途径	CYP3A	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
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，第一个月每周进行一次全血细胞计数，第二个月每两周一次，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物。 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(例如心悸、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.治疗期间应该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之前，应当仔细评估治疗的风险和获益。 5.育龄期男/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.联合使用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使用。			

注: a:《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南2023》; b:《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2023》; #:《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》; MCL: 套细胞淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤; WM: 华氏巨球蛋白血症

1.12 BRAF 抑制剂、MEK1/2 抑制剂

RAS/RAF/MAPK属于酪氨酸激酶受体下游的信号传导通路，在调控正常细胞生长和恶性肿瘤转化中起着重要的作用。经典的通路包括了RAS、RAF、MEK和ERK蛋白，任何一个蛋白的功能异常可能导致下游蛋白异常激活。*BRAF*基因位于染色体7q34，编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是RAF家族成员。*BRAF*作为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^[54,55]。90%的*BRAF*突变发生在第15位外显子上1799位置的腺嘌呤的核苷酸

的替换,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)($BRAF^{V600E}$)。此位点的氨基酸残基被取代后使得激酶处于持续激活、磷酸化的状态。 $BRAF$ 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^[30, 54, 55]。中国黑色素瘤患者 $BRAF^{V600}$ 突变率25.5%。维莫非尼是 $BRAF^{V600E}$ 突变的抑制剂,达拉非尼可抑制 $BRAF$ 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^[26]。 RAS 突变是MAPK通路另一条重要的突变,皮肤黑色素瘤 RAS 突变频率约25%左右,以 $NRAS$ 突变为主,但是目前缺乏针对 RAS 突变的药物,只能通过抑制下游的丝裂原活化蛋白激酶(MEK)来阻断MAPK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 $BRAF$ 抑制剂联合使用,如达拉非尼和曲美替尼联用,可增加对MAPK通路的抑制,用于黑色素瘤、NSCLC和甲状腺癌^[56]。 $BRAF$ 抑制剂和MEK抑制剂使用前均要进行 $BRAF^{V600E}$ 的基因检测。

$BRAF$ 抑制剂和MEK抑制剂为P-gp和BCRP的底物,脑中浓度不及血浆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底物,又是CYP/UGT酶系诱导剂(重复给药3天发生诱导作用),联合用药需谨慎。维莫非尼影响Q-T间期。 $BRAF$ 抑制剂和MEK抑制剂不良反应广泛,累及多个系统。主要需关注的不良反应有:①皮肤毒性: $BRAF$ 、MEK属于EGFR信号传导的下游,是表皮稳态的关键调节剂, $BRAF$ 抑制剂和MEK抑制剂皮肤副作用发生率高,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,达拉非尼和曲美替尼联合使用时发热、寒战发生率特别高,可达63%。③肌肉关节疼痛。除此以外需要关注的不良反应有: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率;达拉非尼+曲美替尼可诱发心肌病;达拉非尼+曲美替尼有可以升高血压。⑧眼: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维莫非尼增加放射毒性风险。⑩G-6PD缺乏患者使用达拉非尼存在潜在风险。见表12。

表 12 BRAF 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	维莫非尼	达拉非尼	曲美替尼	司美替尼
说明书适应症	<i>BRAF</i> V600 突变阳性不可切除或转移 MM	1. <i>BRAF</i> V600E/K 突变阳性不可切除或转移 MM 2. <i>BRAF</i> V600E/K 突变阳性的III期 MM 辅助治疗	1. <i>BRAF</i> V600 突变阳性不可切除或转移 MM; 2. <i>BRAF</i> V600 突变阳性 MM 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
指南推荐适应症和证据级别	1.皮肤 MM 辅助治疗 一线II级(2A) ^a ; 无脑转移的转移性或不可切除III或IV期皮肤 MM 一线II级(2A) ^a ; 脑转移播散性IV皮肤 MM 一线II级(2A) ^a ; 2.肢端 MM 的辅助治疗一线II级(2A) ^a ; 无脑转移的转移性或不可切除III或IV期肢端 MM 一线II级(2A) ^a ; 脑转移播散性IV肢端 MM 一线II级(2A) ^a ; 3.不可切除或者IV期粘膜 MM 一线I级(2A) ^a ; 4. <i>BRAF</i> V600 突变阳性不可切除或转移性 MM 一线(1类)和后线 ^b ; 5. <i>BRAF</i> V600 突变阳性晚期或转移性 NSCLC 一线(1类) ^c	1. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性晚期或转移性 NSCLC: 一线I级(3类) ^c ; 2. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性不可切除或转移 MM 一线I级(1类) ^a ; 3. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性III期 MM 完全切除辅助治疗一线I级(1类) ^a ; 4. <i>BRAF</i> V600E 突变晚期或转移性胆道肿瘤 二线II级((2A) ^a); 5. <i>BRAF</i> V600E 突变的局部晚期或转移间变甲状腺癌 一线(首选) ^b	1. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性晚期或转移性 NSCLC: 一线I级(3类) ^c ; 2. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性不可切除或转移 MM 一线I级(1类) ^a ; 3. <i>BRAF</i> V600E 突变阳性III期 MM 完全切除辅助治疗 一线I级(1类) ^a ; 4. <i>BRAF</i> V600E 突变晚期或转移性胆道肿瘤 二线 II 级((2A) ^a); 5. <i>BRAF</i> V600E 突变的局部晚期或转移间变甲状腺癌 一线(首选) ^b	无法手术的丛状神经纤维瘤的 I 型神经纤维瘤病 ^{e, f, *}
超说明书用药	<i>BRAF</i> V600 突变阳性晚期或转移性 NSCLC ^{c, d, *}	<i>BRAF</i> V600E 突变阳性晚期或转移间变甲状腺癌 ^{b, *}	<i>BRAF</i> V600E 突变阳性晚期或转移间变甲状腺癌 ^{b, *}	—
检测靶点/基因 [#]	<i>BRAF</i> V600 突变阳性	<i>BRAF</i> V600E/K 突变阳性	<i>BRAF</i> V600 突变阳性	—
用法用量	960mg bid, 进餐或空腹服用	150mg bid, 餐前 1h 前或餐后 2h 后服用, 给药间隔约 12 小时, 需联合曲美替尼治疗	2mg qd, 与达拉非尼连用, 每天相同时间服用	25mg/m ² bid, 空腹口服, 给药前 2h 或给药后 1h 禁食禁饮料(除水以外)
代谢途径	CYP3A4、CYP1A2	CYP2C8、CYP3A4	乙酰化或/和单加氧化	CYP3A4、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; 与曲美替尼连用: 发热、寒战、皮疹、头痛、头晕、关节痛、咳嗽等		心肌病、腹泻、皮炎、丘疹、视力模糊、CPK 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超敏反应。 2.对于电解质异常尚未纠正、Q-Tc>500ms、Q-T 间期延长或服用已知延长 Q-T 间期的药物的患者, 不要开始治疗。定期评估 ECG 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性恶性肿瘤, 如皮肤鳞状细胞癌。与曲美替尼一起使用时, 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。			

- | |
|---|
| <p>6.在开始使用司美替尼治疗之前，应进行全面的眼科评估，且在治疗期间定期进行评估，以及在出现新的或恶化的视觉变化时进行评估。</p> <p>7.在开始使用司美替尼治疗前应测定血清 CPK 值，并在治疗期间遵医嘱进行定期监测。如果出现 CPK 升高，评估患者是否患有横纹肌溶解或是否存在其他原因。</p> |
|---|

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）黑色素瘤诊疗指南 2023》；b：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma:Cutaneous (Version 2.2023)》；c：《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南 2023》；d：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023)》；e：《I 型神经纤维瘤病多学科诊治指南(2023 版)》；f：《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)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；*：美国食品药品监督管理局；MM：恶性黑色素瘤(malignant melanoma)；NSCLC：非小细胞肺癌；CPK：肌酸磷酸激酶

1.13 mTOR 抑制剂

mTOR (mammalian target of rapamycin) 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 PI3K 相关蛋白激酶家族成员之一，因此属于 PI3K 相关激酶 (PIKK) 蛋白家族^[57, 58]。mTOR 在生物体内以 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物的形式存在。mTOR 信号通路包括 2 条上游和 2 条下游调控途径。2 条上游调控途径分别是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和 LKB1/AMPK/mTOR 信号通路。2 条下游调节靶蛋白分别是 S6K1 和 4EBP1。通过上游和下游信号通路可调节蛋白质的合成。在细胞因子、激素和抗原等因素的刺激下，活化的 PI3K 能将 PIP3 活化，PIP3 通过与 AKT 和 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^[57, 58]。持续过度激活的 mTOR 信号将导致细胞代谢水平的提高、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癌症、代谢和衰老有关的疾病，而抑制这种状态可以有效治疗 mTOR 过度激活引起的癌症^[59-61]。mTOR 抑制剂通过抑制 mTOR 的活性，阻断相关肿瘤细胞蛋白质的合成，调控肿瘤细胞增殖生长。依维莫司是一种口服的 mTOR 选择性抑制剂，可用于乳腺癌、胰腺源性神经内分泌肿瘤、非功能性神经内分泌肿瘤、晚期肾细胞癌、成人肾血管平滑肌脂肪瘤的治疗。

依维莫司生物利用度低，为 15-30%，服用不受食物的影响。对于吞咽困难的患者，用药前可将依维莫司放入约 30ml 水中，轻轻搅拌至完全溶解（大约需要 7 分钟）后立即服用。依维莫司吸收到体内后迅速水解为雷帕霉素（西罗莫司）。依维莫司经 CYP3A4 代谢，是 P-gp 底物，应避免和 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、强诱导剂联合使用时，需调整剂量。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 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。治疗以局部使用糖皮质及激素、局部使用非甾体类抗炎药物、局部麻醉为主。口腔炎的发生与疗效正相关。其他不良反应包括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，有可能引起乙肝病毒再激活。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两周。③代谢异常：表现为血糖升高（50%），甘油三酯升高（73%）。依维莫司临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点见表 13。

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

药品名称	依维莫司
说明书适应症	1.既往接受舒尼替尼或索拉非尼治疗失败晚期 RCC；2.不可切除、晚期转移、分化良好进展期 pNET；3.不能切除、晚期转移、分化良好进展期非功能性胃肠道或肺源 NET；4.需治疗但不适于手术 TSC-SEGA；5.治疗不需立即手术治疗 TSC-AML
指南推荐适应症和证据级别	1.晚期 RCC 二线 ^a 、三线 ^{III级} ^a ；2.进展期 pNET 一线I级(1A) ^b ；3.非功能性胃肠道或肺源 NET 一线I级(1A) ^b ；4. TSC-SEGA 一线I级 ^c ；5.TSC-AML 一线I级 ^{d,e}
超说明书用药	1.ER 阳性，HER2 阴性的乳腺癌 ^{f,g} ；TSC 相关部分性癫痫的辅助治疗*
用法用量	10mg qd 每天同一时间服用，整片吞服
代谢途径	CYP3A4、P-gp
主要不良反应	口腔炎、皮疹、疲劳、腹泻、感染、恶心、食欲下降、贫血、味觉障碍、周围水肿、高血糖
监护要点 [#]	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，要预防耶氏肺孢子菌肺炎。 3.避免同时使用 ACEI 和依维莫司，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，之后每年监测一次。对于有额外肾衰竭风险因素的患者，至少每 6 个月监测一次肾功能。 5.注意患者口腔炎的发生，必要时使用地塞米松无酒精口服液作漱口，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：《中国临床肿瘤学会（CSCO）肾癌诊疗指南 2023》；b：《中国临床肿瘤学会（CSCO）神经内分泌瘤诊疗指南 2021》；c：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers (Version 1.2023)》；d：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (Version 1.2023)》；e：《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：《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2023》；g：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 4.2023)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；*：美国食品药品监督管理局

RCC：肾细胞癌；PNET：胰腺神经内分泌瘤；NET：神经内分泌肿瘤；TSC-SEGA：结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星形细胞瘤；TSC-AML：结节性硬化症相关的肾血管平滑肌脂肪瘤

1.14 CDK4/6 抑制剂

CDK (cyclin-dependent kinase) 是周期蛋白依赖性激酶，是与细胞周期密切相关的 Ser/Thr(丝氨酸/苏氨酸)系统。细胞周期G1、S、G2、M循环驱动是受着CDK影响的。CDK有1-8种，不同种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^[62, 63]。但在病理情况下，细胞周期会因为异常信号的调控而导致细胞过度增殖，因此外源性CDK抑制剂可用于抑制肿瘤细胞增殖^[63]。CDK4/6抑制剂通过与CDK4和CDK6的ATP结合位点结合，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^[63, 64]。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) 阳性、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

阿贝西利亲脂性更强，更容易穿过血脑屏障和乳腺组织。哌柏西利需要随餐服用，增加吸收，减少吸收个体差异。阿贝西利服用不受食物影响，达尔西利需空腹给药。哌柏西利和达尔西利需要连续服用 21 天，停药 7 天为一周期。阿贝西利不需要停药，连续服用。CDK4/6抑制剂经 CYP3A4 代谢，使用时需注意和食物、药物的相互作用。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 天。其他不良反应有：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)，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%)。不同的 CDK4/6 抑制剂的用法用量、注意事项及药物代谢特点见表 14。

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

药品名称	阿贝西利	达尔西利	哌柏西利
说明书适应症	1.联合内分泌治疗用于 HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67≥20%的早期 BC 辅助治疗； 2.与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后 HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移 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 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移 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 HR 阳性、HER2 阴性复发或转移 BC； 2.与联合芳香化酶抑制剂用于 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移 BC	HR 阳性、HER 阴性局部前期或转移性 BC，与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性初始内分泌治疗
指南推荐适应症和证据级别	1.HR 阳性、HER2 阴性、淋巴结阳性，高复发风险且 Ki-67≥20%的 BC 辅助治疗一线I级和II级 ^a ； 2.HR 阳性、HER2 阴性晚期 BC 内分泌治疗 一线I级(1A) ^a ； 3.HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性 BC 一线(1类) ^a 、二线(1类) ^a	HR 阳性、HER2 阴性晚期 BC 内分泌治疗 一线 未经内分泌治疗 II级(1A) ^a ； AI 治疗失败 I级(1A) ^a ； ATM 治疗失败 II级(1B) ^a	HR 阳性、HER2 阴性晚期 BC 内分泌治疗 一线I级(1A) ^a ；
检测靶点/基因	HR 阳性、HER2 阴性	HR 阳性、HER2 阴性	HR 阳性、HER2 阴性
用法用量	150mg bid 整片吞服，可空腹或随餐服用	150mg qd, 服药前后 1 小时禁食，口服 21d 停 7d, 28d 为治疗周期	125mg qd, 随餐服用，口服 21d 停 7d, 28d 为治疗周期
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
主要不良反应	腹泻、中性粒细胞减少、肝酶异常、疲劳、流感样症状、食欲下降		
监护要点 [#]	1.定期监测血常规和肝功能，在开始治疗前、治疗最初两个月每 2 周 1 次，之后两个月每月 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 3 级腹泻、或 1~2 级腹泻伴并发症 0~2 级的恶心、呕吐、便血或脱水等时，应立尽早对症治疗。 3.注意间质性肺疾病（ILD）/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 光检查。 4.避免伴随使用 CYP3A 强效抑制剂，考虑强效抑制剂替换为 CYP3A 弱效抑制剂或没有抑制作用的其他伴随用药。		

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南 2023》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；HR：激素受体；HER2：人表皮生长因子受体 2；BC：乳腺癌

1.15 PI3K 抑制剂

磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositide 3-kinases, 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(Ser/Thr)激酶活性。PI3K信号位于酪氨酸激酶、G蛋白偶联受体（GPCRs）和GTP酶（如：RAS、RAC、CDC42）的下游，以调节一系列细胞活动，包括代谢、增殖和迁移。PI3K可分为3类，它们由不同的酶亚型组成，在细胞信号转导过程中发挥特定的功能。其中，研究最广泛的为I类PI3K，此类PI3K为异源二聚体，由一个调节亚基p85和一个催化亚基p110（由PIK3CA基因编码）组成。催化亚基共有α、β、δ、γ四种类型，其中，α、β、δ类对应p85α、p85β或p55调节亚基；而γ类对应p101和p84/87调节亚基。调节亚基具有SH2结构域，能够识别RTKs的胞内激酶结构域，并引发催化亚基p110

的激活。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抑制剂和靶向PI3K/mTOR双重抑制剂三大类^[65,66]。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,这三种PI3K抑制剂主要用于复发或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者。

度维利塞口服给药,推荐剂量:25 mg/次,每日两次,与或不与食物同服,每28天为一个治疗周期。林普利塞为片剂,推荐剂量80mg/次,每日一次,餐前餐后服用均可。可泮利塞为注射液,60mg/次,在28天治疗周期第1、8和15天进行1小时静脉输注,间歇治疗(连续3周,休息1周)。度维利塞和可泮利塞经CYP3A4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:乏力、发热;②神经系统:头痛;③呼吸系统:咳嗽;④消化系统:腹泻或结肠炎、恶心、腹痛、呕吐;④血液及淋巴系统:中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症;⑤肌肉骨骼系统:肌肉骨骼疼痛;⑥皮肤/皮下组织:皮疹、黏膜炎。见表15。

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

药品名称	度维利塞	林普利塞	可泮利塞
说明书适应症	既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性 FL 成人患者	既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性滤 FL 成人患者	既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性 FL 成人患者
指南推荐适应症和证据级别	1.复发或难治 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 ; 3.复发或难治性 CLL: 无 del(17p)/TP53 突变III级(2A); 伴 del(17p)/TP53 突变 II级(2A) ^a	复发或难治 FL (FL1-3a 级): 二线、三线或后续治疗 II级(2A) ^a ; 2.复发或难治性 PTCLIII级(3 类) ^a	复发或难治 FL (FL1-3a 级): 二线、三线或后续治疗 II级(2A) ^a
超说明书用药	已接受至少两次前期疗法复发/难治性 CLL/ SLL 成年患者*	—	—
用法用量	25mg bid 整粒吞服, 28天为一个周期	80mg qd 餐前或餐后口服	60mg igvt, 第1、8、15d 使用, 28d为一周期
代谢途径	CYP3A4	—	CYP3A4
主要不良反应	乏力、发热、食欲下降、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 μ l; 治疗期间, 可考虑预防性使用抗病毒药物以防止巨细胞病毒感染及再激活。 3.使用度维利塞和可泮利塞, 应避免与强效 CYP3A4 诱导剂联合使用; 当与强效 CYP3A4 抑制剂联合使用时, 度维利塞胶囊的剂量应降低至 15mg/次, 或根据说明书调整剂量。 4.孕妇使用度维利塞和可泮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:《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》; #:《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》; *: 美国食品药品监督管理局; FL: 滤泡性淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴性白血病; SLL: 小淋巴细胞淋巴瘤; PTCL: 外周 T 细胞淋

2. PARP 抑制剂

PARP [poly (ADP-ribose) polymerase] 为多腺苷二磷酸核糖聚合酶，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^[67-69]。PARP-1在细胞中表达高且响应快，如果DNA单链损伤后，可以依赖PARP快速催化并修饰DNA修复因子，参与DNA修复过程^[68,69]。PARP抑制剂可以特异性的捕获PARP，影响DNA修复。正常的细胞会通过同源重组修复，但是对于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。所以PARP抑制剂的作用机制就是利用“合成致死”，阻断了DNA两个修复途径，从而导致肿瘤细胞死亡^[67,70]。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、输卵管癌和原发性腹膜癌，美国批准了奥拉帕利可用于胰腺癌和前列腺癌的治疗。奥拉帕利、氟唑帕利和帕米帕利主要用于*BRCA*突变的相关肿瘤，没有*BRCA*突变的相关肿瘤可以用尼拉帕利。

PARP抑制剂启动治疗的时间一般是在化疗后，特别是含铂类化疗后的8周内启用，疗程为持续治疗直至病情进展或者是出现不能耐受的不良反应。奥拉帕利主要通过CYP3A代谢，治疗期间应避免使用葡萄柚，避免和强效的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抑制剂不良反应主要分为血液学的不良反应和非血液学的不良反应。血液学常见的不良反应是贫血、血小板减少，中性粒细胞减少，使用期间需要监测血常规。非血液学常见的不良反应是胃肠道的不良反应，包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等，睡前服用可以减少恶心的发生率。详细内容见表16。

表 16 PARP 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	奥拉帕利	尼拉帕利	氟唑帕利	帕米帕利
说明书适应症	1.gBRCA 或 sBRCA 突变晚期 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗； 2.铂敏感复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗	1.晚期 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗； 2.铂敏感的复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗	1.铂敏感的复发性晚期 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗； 2.gBRCA 突变铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC	gBRCA 突变铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC
指南推荐适应症和证据级别	1.III~IV 期 gBRCA 或 sBRCA 突变 EOC、FTC 或 FPPC 一线维持治疗 I 级 (2A) ^a 和 II 级 (1A) ^a ； 2.铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗 一线 I 级 (2A) ^a ； 3.既往接受过新辅助或辅助化疗、gBRCA 突变 HER2 阴性 BC 辅助治疗 一线 (1 类) ^b ； 4.BRCA 突变 HER2 阴性 BC (1 类) ^b ； 5.BRCA1/2 突变转移 PC 一线维持治疗 (1 类) ^b ； 6.BRCA1/2 突变转移 PCA 后线 (1 类) ^c	1.III~IV 期 EOC、FTC 或 FPPC 一线维持治疗 I 级 (2A) ^a ； 2.铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗 一线 I 级 (2A) ^a ； 3.III~IV 期的 EOC、FTC 或 FPPC 一线维持治疗 (1A) ^a	1.BRCA 突变铂敏感的复发性 EOC、FTC 或 FPPC 维持治疗 一线 I 级 ^a ； 2.gBRCA1/2 突变铂敏感复发 EOC、FTC 或 FPPC 一线 III 级 ^a	gBRCA1/2 突变铂敏感复发性 EOC、FTC 或 FPPC 一线 III 级 ^a
超说明书用药	1.转移 PCA ^{c,*} ； 2.BRCA 突变 HER2 阴性 BC [*]	—	—	—
检测靶点/基因 [#]	BRCA1/2 (一线)	—	BRCA1/2 (后线治疗)	BRCA1/2 (后线治疗)
用法用量	300mg bid	1.EOC:体重<77kg或血小板<15000/μl, 200mg qd; 体重≥77kg且血小板≥50000/μl, 300mg qd。 2.复发性 EOC: 300mg qd	150mg bid	60mg bid
代谢途径	CYP3A	羧酸酯酶	CYP3A4	CYP3A、CYP2C8
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、食欲下降 其他：上呼吸道感染、味觉障碍疲劳、关节痛、肌痛和头痛等，			
监护要点 [#]	1.注意骨髓增生异常综合症/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进行细胞遗传学检查。2.治疗期间应监测血压和心率，前 2 个月至少每周监测一次，然后第 1 年内每月监测一次，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、心律失常和高血压的患者），如有必要，应采用降压药和调整剂量的方式控制血压。3.出现呼吸困难，咳嗽和发烧等新的或恶化的呼吸道症状，或发生影像学异常，请中断此药治疗并立即评估引起症状的原因。如果确诊为肺炎，请停止此药治疗并采取适当治疗。4.此类药物可致胚胎/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使用，如果必须联合使用 CYP3A 强效抑制剂，需减量。			

注：a：《中国临床肿瘤学会（CSCO）卵巢癌诊疗指南 2023》；b：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2023)》；c：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 1.2023)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；*：美国食品药品监督管理局；EOC：上皮性卵巢癌；FTC：输卵管癌；FPPC：原发性腹膜癌；BC：乳腺癌；gBRCA：胚系乳腺癌易感基因；sBRCA：体细胞乳腺癌易感基因；PCA：前列腺癌

3.HDAC 抑制剂

HDAC4 (histone deacetylase 4, 组蛋白去乙酰化酶4) 组基因位于染色体2q37.3上, 是一种相对分子质量大的蛋白, 具有延伸的N端调节结构域和C端尾巴。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(即表观遗传改变), 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)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^[71-73]。此类药物有西达本胺, 详细内容见表17。

表 17 HDAC 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	西达本胺
说明书 适应症	1.复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL); 2.HR 阳性、HER2 阴性、绝经后、经内分泌治疗复发、晚期或转移性 BC。
指南推荐 适应症和 证据级别	1.PTCL 一线I级(1A) ^a ; 2.HR 阳性、HER2 阴性 BC: TAM 治疗失败 一线II级((1A) ^b ; 非甾体类 AI 治疗失败 一线II级((1A) ^b ; CKD4/6 抑制剂治疗失败 一线 II级(2A) ^b
用法用量	30mg, q2w, 服药间隔不应少于3天(如周一和周四), 餐后30min服用
代谢途径	CYP3A4
主要不 良反应	血液系统不良反应: 血小板减少症、白细胞/中性粒细胞减少症、血红蛋白降低; 全身不良反应: 乏力、发热; 胃肠道不良反应: 腹泻、恶心和呕吐; 代谢及营养系统不良反应: 食欲下降、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病, 应监测患者的早期症状(发热、咳嗽、呼吸困难等)和胸部 X 光检查。 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(钾、钙等)。

注: a: 《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023》; b: 《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》;
#: 《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》; HER2: 人表皮生长因子受体 2; BC: 乳腺癌

4.蛋白酶体抑制剂

泛素-蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)是生物体内蛋白质降解的重要通路, 负责降解体内大概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, 这些蛋白在肿瘤细胞中相对更多, 因此肿瘤细胞特别是多发性骨髓瘤细胞对UPP依赖更强, 需要UPP降解产生氨基酸以维持蛋白质的循环。UPP由泛素活化酶E1、泛素结合酶E2、泛素连接酶E3、26S蛋白酶体、去泛素化酶等组成, 核心是26S蛋白酶体。26S蛋白酶体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^[74]。26S蛋白酶体是ATP依赖的蛋白酶，包含两个对称的20S核心颗粒和一个覆盖核心颗粒一端或两端的19S调节粒子^[75, 76]。核心颗粒中的3个亚基 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 5$ 分别负责半胱天冬酶、胰蛋白酶和糜蛋白酶样催化活性。蛋白酶体抑制剂可结合20S蛋白酶体的 $\beta 5$ 亚基并抑制其糜蛋白酶样活性。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NF- κ B激活、阻滞细胞周期、诱导凋亡、抑制DNA修复酶、抑制骨髓瘤和骨髓基质细胞黏附等^[75-77]。蛋白酶抑制剂有硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米，主要用于多发性骨髓瘤的治疗。

硼替佐米、伊沙佐米半衰期长，分别是3-4.5天和9.5天。硼替佐米需隔2日给药，一周给药1~2次，卡非佐米和伊沙佐米一周给药1次。硼替佐米和卡非佐米需皮下注射或者静脉注射，伊沙佐米可口服给药。伊沙佐米在高脂饮食下生物利用度会下降约30%，所以应空腹给药。此类药物应避免和CYP3A4强诱导剂合用，和CYP3A4强抑制剂合用时，需要密切监测药物的不良反应。主要的需要关注的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月，多出现在第5个治疗周期前。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、神经病理性止痛药物对症处理。其他不良反应包括：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。见表18。

表 18 蛋白酶体抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	硼替佐米	卡非佐米	伊沙佐米
------	------	------	------

说明书适应症	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 MM, 或至少接受过一种或一种以上治疗后复发 MM; 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 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 MM	与来那度胺和地塞米松联用, 治疗已接受过至少一种既往治疗的 MM
指南推荐适应症和证据级别	1.新诊断 MM 一线I级(1类) ^a ; 维持治疗 一线 I级(2A) ^a 、II级(2A) ^a ; 2.复发或难治性 MCL 一线II级(2B) ^b ; 3.原发性系统性(AL)淀粉样变性 一线I级(1A) ^a	新诊断 MM 一线 II 级 (2A) ^a 、维持治疗 一线 II 级 (2A) ^a	新诊断 MM 一线 II 级 (2A) ^a 、维持治疗 一线 I 级(1类) ^a
超说明书用药	原发性系统性淀粉样变性 ^{c*}	—	—
用法用量	皮下注射或者静脉注射, 一次1.3mg/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, 一次 20~27mg/m ² qw, 根据疾病和患者耐受程度调整剂量和疗程	在28天治疗周期的第1、8和15天, 每周1次, 每次口服给药4mg。在进餐前至少 1 小时或进餐后至少 2 小时服用
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4、转运蛋白	CYP3A4、转运蛋白
主要不良反应	血小板减少、中心粒细胞减少、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 个月应每月一次监测肝功能(包括 ALT 和 AST), 在治疗期间定期监测, 对转氨酶升高的患者进行更频繁检测。 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3级血液学毒性及以上注意剂量调整。 5.有胚胎胎儿毒性, 有生育能力女性当正在治疗时应避免妊娠。		

注: a:《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2023》; b:《中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南2023》; c:《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 2.2023)》; #:《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》; *: 美国食品药品监督管理局; MM: 多发性骨髓瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤

5. Hedgehog 通路抑制剂

Hedgehog (HH) 基因有三个同源蛋白: Sonic hedgehog (SHH)、Desert hedgehog (DHH) 和 Indian hedgehog (IHH), 其中 SHH 的分布最为广泛。分泌到细胞外中的 HH 蛋白在组织间主要与基质细胞受体结合, 从而激活 HH 信号。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。HH 信号不足会导致先天性发育畸形(如独眼症, 前脑无裂畸形等)。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

细胞瘤及乳腺癌等多种恶性肿瘤中异常活跃。研究表明，PTCH1 和 SMO 突变导致大部分 HH 信号异常，如基底细胞癌中存在 85-90%HH 信号异常激活^[78, 79]。因此，针对 HH 通路研发的药物可以阻断特定肿瘤生长。目前国内获批的 Hedgehog 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。见表 19。

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

药品名称	索立德吉
说明书适应症	成人手术或放射治疗后复发的局部晚期基底细胞癌
指南推荐适应症和证据级别	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
用法用量	200mg qd 餐后2h至下一餐前1h服用，整粒吞服
代谢途径	CYP3A4
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、食欲下降、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的血清 CK 和肌酐水平。对于出现骨骼肌肉不良反应且血清 CK 升高大于 2.5×ULN 的患者，至少每周测一次血清肌酐和 CK 水平，直到临床症状消失。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.孕妇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，不得怀孕或计划怀孕。

注：a：《NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer (Version 1.2023)》；#：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2023 年版）》；CK：肌酸激酶

二、免疫小分子靶向药物

免疫介导的炎症性疾病（immune-mediated inflammatory diseases, IMID）是一组慢性和高致残性疾病，涉及到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 药物治疗在过去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，促使免疫靶向治疗药物的快速进展，包括生物制剂和小分子治疗药物，靶向广泛的细胞因子及其受体、炎症细胞运输以及细胞调节配受体，以及细胞耗竭策略^[80, 81]。近年来 JAKs 抑制剂通过作用于 JAK 激酶和信 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、类风湿关节炎、炎症性肠病以及骨髓增生性肿瘤等。

1. JAKs 抑制剂

Janus 激酶是一种非受体型蛋白酪氨酸激酶，由七个同源结构域（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^[80, 81]。JAK 激酶包括 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介素的信号传导^[81-83]。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在内的多种细胞因子与相应受体结合后启动 JAK-STAT 通路，造成人体不同部位的炎性反应，临床上表现为多种自身免疫介导的炎症性疾病。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，因此通过抑制 JAK，可以阻止血液系统疾病、类风湿性关节炎、相关肿瘤等疾病的发生。第一代 JAKs 抑制剂托法替布、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 家族会带来多种副作用。以乌帕替尼和阿布昔替尼为代表的第二代 JAK 抑制剂，提高对特定 JAK 激酶亚型的选择性抑制，避免由于抑制其他亚型激酶带来的毒副作用，在保持药物对特定疾病疗效的同时降低不良反应。见表 20。



表 20 JAKs 抑制剂的临床应用、用法用量、药物代谢、不良反应和监护要点

药品名称	托法替布	芦可替尼	巴瑞替尼	乌帕替尼	阿布昔替尼
	第一代		第二代		
说明书适应症	中度至重度活动性 RA	1.中危或高危 PMF、PPV-MF 或 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
指南推荐适应症和证据级别	1.中度至重度活动性 RA 2B ^{d,e} ; 2.成人活动性银屑病关节炎 ^{f,g} ; 3.难治性 UC ^j	PMF 一线: 低危/中危伴有明显症状 I 级 ^k 、伴显著脾大 I 级 ^k 、骨髓外造血 II 级 ^k 、伴门静脉高压 II 级 ^k ; 高危/极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 ; 二线及进展期 II 级 ^k	1.中度至重度活动性 RA ^{d,e} ; 2.成人中度至重度 AD ^{a,b}	1.中度至重度活动性 RA ^{d,e} ; 2.成人中重度 AD ^{a,b,c} ; 3.成人活动性银屑病关节炎 ^{f,g} ; 4.难治性活动性 AS ^h ; 5.难治性 UC ^j	成人中度至重度 AD ^{a,b,c}
超说明书用药	1.银屑病关节炎 ^{e,f,*} ; 2.多关节型特发性关节炎 [*]	移植抗宿主病 ^{l,*}	COVID-19 ^{m,*}	1.难治性活动性 AS ^{h,*} ; 2.难治性 UC ^{j,*}	—
用法用量	5mg bid	1.PLT 1x10 ⁵ /mm ³ ~2x10 ⁵ /mm ³ , 15mg bid; PLT>2x10 ⁵ /mm ³ , 20mg bid 2.PLT 5x10 ⁴ /mm ³ ~1x10 ⁵ /mm ³ , 最大起始剂量为 5mg bid	2mg qd; 应答不足, 4mg qd	1.特应性皮炎: 15mg qd; 应答不足增至 30mg qd 2.关节炎: 15mg qd	100mg qd; 应答不足增至 200mg qd (<12w)
代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
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: 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: 头痛、眩晕; 血脂升高、高血压、肝酶升高				
监护要点 [#]	1.治疗期间和之后应该密切监测所有患者是否出现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之前, 应当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 TNF 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、癌症、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、癌症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, LDL 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、转氨酶、血脂)、病毒激活、结核、免疫接种等, 如有必要根据说明书进行剂量调整。				

注: a:《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》; b:《中重度特应性皮炎系统药物达标治疗专家指导建议》; c:《2022 欧洲指南: 特应性湿疹(皮炎)——第I部分: 系统治疗》; d:《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》; e:《2021 ACR 指南: 类风湿关节炎的治疗》; f:《中国关节病型银屑病诊疗共识(2020)》; g:《2019 EULAR 建议: 银屑病关节炎的药物疗法(更新版)》; h:《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:《国外风湿免疫科相关专家小组发布的专家共识(2020版)》; j:《ACG 临床指南: 成人克罗恩病的管理》2020 JSGE 循证临床实践指南: 炎症性肠病》; k:《中国临床肿瘤学会(CSCO) 恶性血液病诊疗指南 2023》; l:《造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿专家共识(2018)》; m:《A living WHO guideline on drugs for covid-19》; #: 药品说明书; *: 美国食品药品监督管理局; RA: 类风湿关节炎; AD: 特应性皮炎; PMF: 原发性骨髓纤维化; PPV-MF: 真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化; PET-MF: 原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化; AS: 强直性脊柱炎; UC: 溃疡性结肠炎

总结

本指引主要介绍小分子靶向药物分类、说明书适应症、指南推荐适应症和证据级别、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使用。本指引涉及的药物具体剂量调整、不良反应和监护要点等不能详尽列举，仍需再逐步完善，希望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。

说明

1 范围

本指引涵盖了截至2023年12月30日中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。

2 规范性引用文件

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；不注日期的引用文件，其最新版本指南适用于本指引。

缩略语

下列缩略语适用于本指引：

缩略语	全称
AKT	又称蛋白激酶 B（protein kinase B）
ALK	间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase）
ATP	腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate）
BCR-ABL	费城染色体 22 号染色体断裂簇位点基因（breakpoint cluster region）-9 号染色体上的原癌基因（abelson murine leukemia viral oncogene homolog）
BRAF	鼠类肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体 B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1）
BTK	布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine Kinase）
CDK	周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase）
EGFR	表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）

FGFR	成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors)
HDAC4	组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylases 4)
HER2	人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2)
MAPK	丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase)
MEK	丝裂原细胞外激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)
MET	间质上皮转化因子 (mesenchymal epithelial transition factor)
mTOR	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
NSCLC	非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
NTRK	神经营养性酪氨酸受体激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase)
PARP	多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase]
PDGFR	血小板衍生生长因子受体 (Platelet-derived growth factor receptors)
PI3K	磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase)
RET	转染重排基因 (rearranged during transfection)
ROS1	c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶 (ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase)
STAT	转录激活因子 (transcriptional activator)
TKIs	酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors)
VEGFR	血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor)

参考文献

- [1] ZHONG L, LI Y, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives [J]. Signal transduction and targeted therapy, 2021, 6(1): 201.
- [2] BEDARD P L, HYMAN D M, DAVIDS M S, et al. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology [J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10229): 1078-88.
- [3] ROSKOSKI R, JR. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2023 update [J]. Pharmacological research, 2023, 187: 106552.
- [4] JUNG S M, KIM W U. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease [J]. Immune Netw, 2022, 22(1): e9.
- [5] ALU A, LEI H, HAN X, et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies [J]. Journal of hematology & oncology, 2022, 15(1): 138.
- [6] CAPORALI R, GERMINARIO S, KACS ANDI D, et al. Start RA treatment - Biologics or JAK-inhibitors? [J]. Autoimmunity reviews, 2023: 103429.
- [7] YOU H, XU D, ZHAO J, et al. JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 59(3): 334-51.
- [8] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet (London, England), 2017, 389(10066): 299-311.
- [9] HUANG A, YANG X R, CHUNG W Y, et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Signal transduction and targeted therapy, 2020, 5(1): 146.
- [10] LI F, LIN Y, LI R, et al. Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer: current and evolving approaches [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1165666.
- [11] YE F, DEWANJEE S, LI Y, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer

- [J]. *Molecular cancer*, 2023, 22(1): 105.
- [12] WANG L, QIN W, HUO Y J, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma [J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, 5(1): 15.
- [13] BHANSALI R S, PRATZ K W, LAI C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia [J]. *Journal of hematology & oncology*, 2023, 16(1): 29.
- [14] FALZONE L, SALOMONE S, LIBRA M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1300.
- [15] DU Z, LOVLY C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer [J]. *Molecular cancer*, 2018, 17(1): 58.
- [16] KLECZKO E K, HEASLEY L E. Mechanisms of rapid cancer cell reprogramming initiated by targeted receptor tyrosine kinase inhibitors and inherent therapeutic vulnerabilities [J]. *Molecular cancer*, 2018, 17(1): 60.
- [17] KLUG L R, KHOSROYANI H M, KENT J D, et al. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2022, 19(5): 328-41.
- [18] GILD M L, TSANG V H M, CLIFTON-BLIGH R J, et al. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy [J]. *Nature reviews Endocrinology*, 2021, 17(4): 225-34.
- [19] SAVAGE D G, ANTMAN K H. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy [J]. *The New England journal of medicine*, 2002, 346(9): 683-93.
- [20] 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.
- [21] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X, 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): 1454-66.
- [22] 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]. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2017, 28(2): 270-7.
- [23] YANG J C, 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]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017, 35(12): 1288-96.
- [24] NIE K, ZHANG Z, ZHANG C, 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.
- [25] WANG H, 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.
- [26] 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): 189-94.
- [27] KUNTE S, ABRAHAM J, MONTERO A J. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Cancer*, 2020, 126(19): 4278-88.
- [28] KRISHNAMURTI U, SILVERMAN J F. HER2 in breast cancer: a review and update [J]. *Advances in anatomic pathology*, 2014, 21(2): 100-7.
- [29] SATO Y. Persistent vascular normalization as an alternative goal of anti-angiogenic cancer therapy [J]. *Cancer science*, 2011, 102(7): 1253-6.
- [30] JIA Y, YU Y, LI X, et al. Diagnostic value of B-RAF(V600E) in difficult-to-diagnose thyroid nodules using fine-needle aspiration: systematic review and meta-analysis [J]. *Diagnostic cytopathology*, 2014, 42(1): 94-101.
- [31] 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]. *Journal of chemical information and modeling*, 2012, 52(2): 483-91.

- [32] 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]. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2013, 21(24): 7686-98.
- [33] 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 sciences*, 2008, 82(17-18): 956-63.
- [34] CHIONI A M, GROSE R P. Biological Significance and Targeting of the FGFR Axis in Cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(22).
- [35] 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]. *Pharmacological research*, 2020, 151: 104567.
- [36] MONTOR W R, SALAS A, MELO F H M. Receptor tyrosine kinases and downstream pathways as druggable targets for cancer treatment: the current arsenal of inhibitors [J]. *Molecular cancer*, 2018, 17(1): 55.
- [37] CORTEZ E, GLADH H, BRAUN S, et al. Functional malignant cell heterogeneity in pancreatic neuroendocrine tumors revealed by targeting of PDGF-DD [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(7): E864-73.
- [38] RAHME G J, ZHANG Z, YOUNG A L, et al. PDGF Engages an E2F-USP1 Signaling Pathway to Support ID2-Mediated Survival of Proneural Glioma Cells [J]. *Cancer research*, 2016, 76(10): 2964-76.
- [39] 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): 561-6.
- [40] 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.
- [41] GUO R, LUO J, CHANG J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2020, 17(9): 569-87.
- [42] DRILON A, CAPPUZZO F, OU S I, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 15-26.
- [43] SUBBIAH V, YANG D, VELCHETI V, et al. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers [J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020, 38(11): 1209-21.
- [44] SALVATORE D, SANTORO M, SCHLUMBERGER M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications [J]. *Nature reviews Endocrinology*, 2021, 17(5): 296-306.
- [45] TAKEUCHI K, SODA M, TOGASHI Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer [J]. *Nature medicine*, 2012, 18(3): 378-81.
- [46] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2018, 15(12): 731-47.
- [47] VAISHNAVI A, LE A T, DOEBELE R C. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy [J]. *Cancer discovery*, 2015, 5(1): 25-34.
- [48] 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.
- [49] KALIDAS M, KANTARJIAN H, TALPAZ M. Chronic myelogenous leukemia [J]. *Jama*, 2001, 286(8): 895-8.
- [50] REN R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia [J]. *Nature reviews Cancer*, 2005, 5(3): 172-83.
- [51] HOCHHAUS A, KREIL S, CORBIN A S, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy [J]. *Leukemia*, 2002, 16(11): 2190-6.
- [52] WANG E, MI X, THOMPSON M C, et al. Mechanisms of Resistance to Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *The New England journal of medicine*, 2022, 386(8): 735-43.
- [53] PAL SINGH S, DAMMEIJER F, HENDRIKS R W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [J]. *Molecular cancer*, 2018, 17(1): 57.
- [54] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-54.

- [55] SCHEFFEL R S, DORA J M, MAIA A L. BRAF mutations in thyroid cancer [J]. *Current opinion in oncology*, 2022, 34(1): 9-18.
- [56] SALAMA A K S, LI S, MACRAE E R, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H [J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020, 38(33): 3895-904.
- [57] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-76.
- [58] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. *Nature reviews Cancer*, 2018, 18(12): 744-57.
- [59] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2020, 21(4): 183-203.
- [60] HUANG S. mTOR Signaling in Metabolism and Cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(10).
- [61] POPOVA N V, JÜCKER M. The Role of mTOR Signaling as a Therapeutic Target in Cancer [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(4).
- [62] FINN R S, ALESHIN A, SLAMON D J. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers [J]. *Breast cancer research : BCR*, 2016, 18(1): 17.
- [63] SUSKI J M, BRAUN M, STRMISKA V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer [J]. *Cancer cell*, 2021, 39(6): 759-78.
- [64] LIU J, PENG Y, WEI W. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy [J]. *Trends in cell biology*, 2022, 32(1): 30-44.
- [65] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K Pathway in Human Disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-35.
- [66] VANHAESEBROECK B, PERRY M W D, BROWN J R, et al. PI3K inhibitors are finally coming of age [J]. *Nature reviews Drug discovery*, 2021, 20(10): 741-69.
- [67] ZHU H, WEI M, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications [J]. *Molecular cancer*, 2020, 19(1): 49.
- [68] SLADE D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment [J]. *Genes & development*, 2020, 34(5-6): 360-94.
- [69] DIAS M P, MOSER S C, GANESAN S, et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2021, 18(12): 773-91.
- [70] HODGSON D R, DOUGHERTY B A, LAI Z, et al. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes [J]. *British journal of cancer*, 2018, 119(11): 1401-9.
- [71] WANG X, WASCHKE B C, WOOLAVER R A, et al. HDAC inhibitors overcome immunotherapy resistance in B-cell lymphoma [J]. *Protein & cell*, 2020, 11(7): 472-82.
- [72] STIMSON L, WOOD V, KHAN O, et al. HDAC inhibitor-based therapies and haematological malignancy [J]. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2009, 20(8): 1293-302.
- [73] WITT O, DEUBZER H E, MILDE T, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets? [J]. *Cancer letters*, 2009, 277(1): 8-21.
- [74] FRICKER L D. Proteasome Inhibitor Drugs [J]. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 2020, 60: 457-76.
- [75] SAHU I, GLICKMAN M H. Proteasome in action: substrate degradation by the 26S proteasome [J]. *Biochemical Society transactions*, 2021, 49(2): 629-44.
- [76] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress [J]. *Nature chemical biology*, 2019, 15(7): 681-9.
- [77] BAI Y, SU X. Updates to the drug-resistant mechanism of proteasome inhibitors in multiple myeloma [J]. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 2021, 17(1): 29-35.
- [78] LEAR J T. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma [J]. *The New England journal of medicine*, 2012, 366(23): 2225-6.
- [79] SEKULIC A, VON HOFF D. Hedgehog Pathway Inhibition [J]. *Cell*, 2016, 164(5): 831.

- [80] MCLORNAN D P, POPE J E, GOTLIB J, et al. Current and future status of JAK inhibitors [J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 398(10302): 803-16.
- [81] BENUCCI M, BERNARDINI P, COCCIA C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases [J]. *Autoimmunity reviews*, 2023, 22(4): 103276.
- [82] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2021, 6(1): 402.
- [83] GEORAS S N, DONOHUE P, CONNOLLY M, et al. JAK inhibitors for asthma [J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2021, 148(4): 953-63.



起草专家组

顾问

郑志华	广东省药学会	副理事长兼秘书长、主任药师
陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
李亦蕾	南方医科大学南方医院	主任药师

执笔:

郑萍	南方医科大学南方医院	主任药师
----	------------	------

医学专家 (以姓氏拼音排序):

冯茹	南方医科大学南方医院	主任医师
李娟	南方医科大学南方医院	主任医师

药学专家 (以姓氏拼音排序):

陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师
仇志坤	广东药科大学附属第一医院	主任药师
简晓顺	广州医科大学附属肿瘤医院	主任药师
黎小妍	中山大学附属第六医院	主任药师
刘韬	中山大学肿瘤防治中心	主任药师
王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师
伍俊妍	中山大学附属孙逸仙纪念医院	主任药师
杨晨	中国人民解放军南部战区总医院	主任药师
喻鹏久	广州医科大学附属第一医院	主任药师
曾英彤	广东省人民医院	主任药师

秘书:

林桃燕	南方医科大学南方医院	药师
-----	------------	----