

〔文章编号〕 1007-0893(2022)02-0132-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.02.042

# 非小细胞肺癌患者小分子靶向药物临床使用分析

李 静 张 宁

(安阳市肿瘤医院, 河南 安阳 455000)

〔摘要〕 **目的:** 分析安阳市肿瘤医院非小细胞肺癌患者小分子靶向药物的临床使用情况。**方法:** 收集2017年10月至2019年10月于安阳市肿瘤医院接受治疗的412例非小细胞肺癌患者临床资料, 并筛选其中接受小分子靶向药物治疗的患者181例作为研究对象, 分为使用间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKIs)的患者和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的患者, 对其靶向药物使用情况进行观察与分析。**结果:** 181例接受小分子靶向药物治疗的患者中, 使用EGFR-TKIs患者共156例(86.19%), 使用ALK-TKIs患者共25例(13.81%), 20例患者使用2种以上小分子靶向药物。EGFR-TKIs合理用药情况: 埃克替尼合理用药占比为84.48%(49/58), 吉非替尼为84.91%(45/53), 厄洛替尼为91.67%(22/24), 奥希替尼为94.74%(18/19), 阿法替尼100.00%(2/2)。ALK-TKIs合理用药情况: 克唑替尼合理用药占比为80.00%(16/20), 塞瑞替尼为100.00%(3/3), 阿来替尼为80.00%(4/5)。**结论:** 安阳市肿瘤医院非小细胞肺癌患者小分子靶向药物使用情况基本合理, 但仍需要进一步进行规范, 提高其临床使用合理性。

〔关键词〕 非小细胞肺癌; 小分子靶向药物; 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂

〔中图分类号〕 R 979.1<sup>+</sup>9      〔文献标识码〕 B

肺癌是临床上较为常见的一种恶性肿瘤, 目前尚未明确该疾病的发病机制, 近年来肺癌的发病率呈现逐年增加的趋势, 与患者长期吸烟、环境污染问题加剧等关系密切, 非小细胞肺癌是肺癌的一种组织学类型, 早期阶段并无明显症状, 多数患者发现已处于中晚期阶段, 对患者健康造成严重威胁, 患者的主要症状表现为疲劳乏力、食欲减退、咳嗽等, 对于该疾病的主要治疗方法为小分子靶向药物治疗, 具有较高的应用价值<sup>[1]</sup>, 通常情况下, 患者处于免疫抑制状态下, 体内肿瘤细胞能够通过多种途径不断增殖、扩散, 同时不受到限制, 因此需要采取小分子靶向药物治疗, 目前应用广泛的药物包括以下两类, 分别为间变性淋巴瘤激酶抑制剂(anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs)和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)<sup>[2]</sup>。目前, 临床上对于小分子靶向药物在非小细胞肺癌中的用药情况及用药合理性愈发重视, 只有这样才能有效提高用药水平, 保障医疗质量。基于此, 本研究对安阳市肿瘤医院的用药情况进行了调查和分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2017年10月至2019年10月于安阳市肿瘤医院

接受治疗的412例非小细胞肺癌患者的临床资料, 并筛选其中接受小分子靶向药物治疗的患者181例作为研究对象。男、女例数分别为98例和83例; 病理类型: 105例为肺腺癌, 64例为肺鳞癌, 12例为其他; 疾病分期: I期患者4例, II期患者2例, III期患者38例, IV期患者137例; 美国东部肿瘤协作组(Eastern Collaborative Oncology Group, ECOG)评分: 0分患者95例, 1分患者72例, 2分患者10例, 3分患者3例, 4分患者1例。家族遗传史: 58例患者具有家族遗传史, 123例患者无家族遗传史; 年龄分布: < 60岁患者84例, ≥ 60岁患者97例; 发病部位: 61例患者为左肺, 102例患者为右肺, 18例患者为其他部位; 吸烟情况: 吸烟124例, 不吸烟57例。

### 1.2 方法

使用《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》<sup>[3]</sup>评价小分子靶向药物用药合理性。通过美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)所批准的说明书展开评估, 将其作为判断标准, 同时对药物应用合理性进行评估, 合理用药是主要评估内容。其中ALK-TKIs和EGFR-TKIs在FDA和NMPA批准适应证基本一致, 只有厄洛替尼同奥希替尼FDA批

〔收稿日期〕 2022-10-23

〔作者简介〕 李静, 女, 主治医师, 主要研究方向是肺癌的免疫治疗、靶向治疗、抗血管生成治疗、化疗方向。

准适应证多于 NMPA。

### 1.3 统计学处理

研究所得数据通过 Excel 2016 软件进行处理，使用  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料，使用百分比表示计数资料。

## 2 结果

### 2.1 小分子靶向药物临床应用情况

对患者使用的药物类型进行分析，其中使用 EGFR-TKIs 的例数为 156 例 (86.19%)，使用 ALK-TKIs 为 25 例 (13.81%)，20 例患者使用 2 种以上小分子靶向药物。EGFR-TKIs 药物类型分布：埃克替尼 58 例 (37.18%)、吉非替尼 53 例 (33.97%)、厄洛替尼 24 例 (15.38%)、奥希替尼 19 例 (12.18%)、阿法替尼 2 例 (1.29%)。ALK-TKIs 药物类型分布：克唑替尼 20 例 (80.00%)、塞瑞替尼 3 例 (12.00)、阿来替尼 2 例 (8.00%)。

### 2.2 小分子靶向药物使用合理性

2.2.1 EGFR-TKIs 合理用药情况 (1) 以 NMPA 说明书为基础，合理用药评价结果由低至高分别为奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼。(2) 以 FDA 说明书为基础进行评估，吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼的合理用药率与 NMPA 评价结果一致，厄洛替尼与奥希替尼存在明显差异，主要原因在于 FDA 为以上两种药物批准更多适应证相关。

2.2.2 ALK-TKIs 合理用药情况 以 FDA 批准的说明书为基础，阿来替尼合理用药率为 100.00%、克唑替尼合理用药率为 80.00%、塞瑞替尼合理用药率为 100.00%。以 NMPA 批准的说明书为基础，对合理用药情况进行评估，阿来替尼合理用药率为 100.00%、克唑替尼合理用药率为 80.00%、塞瑞替尼合理用药率为 100.00%，见表 1。

表 1 小分子靶向药物的合理用药情况 (n (%))

药品名称	n	NMPA	FDA
EGFR-TKIs			
吉非替尼	53	47( 88.68)	47( 88.68)
厄洛替尼	24	18( 75.00)	23( 95.83)
埃克替尼	58	52( 89.66)	52( 89.66)
阿法替尼	2	2(100.00)	2(100.00)
奥希替尼	19	14( 73.68)	18( 94.74)
ALK-TKIs			
克唑替尼	20	16( 80.00)	16( 80.00)
阿来替尼	2	2(100.00)	2(100.00)
塞瑞替尼	3	3(100.00)	3(100.00)

注：EGFR-TKIs 一表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；ALK-TKIs 一可变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂；NMPA 一国家药品监督管理局；FDA 一美国食品和药品监督管理局。

## 3 讨论

近年来非小细胞肺癌的发病人数呈现逐年增加的趋势，

该病具有较高的发病风险与死亡风险，对于中晚期患者来说，目前临床上对于恶性肿瘤的主要治疗方法为化疗，能够有效抑制癌症因子转移，实现对患者病情的控制，但是该方法仍具有一定的局限性，不良反应发生风险较高，部分患者年龄较大，难受些不佳，因此需要探索安全、有效的治疗方法，新型靶向药物的问世使肿瘤治疗模式发生了极大的变化。其中 ALK-TKIs 和 EGFR-TKIs 是临床上对非小细胞肺癌应用最为广泛的两种小分子靶向药物，该药物上市的时间较短，所以临床对其使用合理性十分关注<sup>[4]</sup>。随着新型抗肿瘤药物临床使用原则的发布，新型靶向药物用药合理性的重视程度得到了一定的提高。根据本研究结果可知，安阳市肿瘤医院非小细胞肺癌患者小分子靶向药物用药较为合理，未出现用药不符或者非晚期非小细胞肺癌患者用药的情况。

本研究结果显示，181 例接受小分子靶向药物治疗的患者中，EGFR-TKIs 药物的应用例数为 156 例 (86.19%)，ALK-TKIs 药物的应用例数为 25 例 (13.81%)，20 例患者使用 2 种以上小分子靶向药物。EGFR-TKIs 用量排序：埃克替尼 58 例 (37.18%)、吉非替尼 53 例 (33.97%)、厄洛替尼 24 例 (15.38%)、奥希替尼 19 例 (12.18%)、阿法替尼 2 例 (1.29%)。ALK-TKIs 用量排序：克唑替尼 20 例 (80.00%)、塞瑞替尼 3 例 (12.00)、阿来替尼 2 例 (8.00%)。临床上 EGFR-TKIs 药物的用量明显高于 ALK-TKIs，主要因为 EGFR-TKIs 出现时间较早，同 ALK-TKIs 相比具有更高的科技性，并且 ALK-TKIs 在 2018 年才进入医保，该药物价格昂贵，对患者带来较大的经济压力<sup>[5]</sup>。除此之外，在亚洲群体中非小细胞肺癌 EGFR 阳性的发生率要高于 ALK 融合基因阳性发生率，主要原因在于前者的使用量较高，近年来，ALK-TKIs 被纳入医保体系中，大大缓解了患者的经济压力<sup>[6]</sup>。

本研究结果显示，以 NMPA 说明书为基础，对合理用药情况进行评估，合理用药评价结果由低至高分别为奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼。根据 FDA 说明书进行评价，FDA 与 NMPA 在吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼的合理用药率与评价结果方面保持一致，厄洛替尼与奥希替尼存在明显差异，主要原因在于 FDA 为以上两种药物批准更多适应证相关。另外对 ALK-TKIs 的合理用药情况进行分析，以 NMPA 批准的说明书为基础，对合理用药情况进行评估，阿来替尼、克唑替尼、塞瑞替尼均具有较高的用药合理率。通过《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》展开全面评价，ALK-TKIs 和 EGFR-TKIs 具有较高的合理性，分别通过和 NMPA 说明书进行合理评价，EGFR-TKIs 中厄洛替尼和奥希替尼的 FDA 评价结果均明显高于 NMPA 的评价结果，对具体原因进行分析，前者批准的适应证多于后者，

其批准内容主要为厄洛替尼对 EGFR19 或者 22 外显子缺失的转移性非小细胞肺癌、化疗方案失效后转移性非小细胞肺癌、4 周期化疗后无任何进展的局部晚期或转移非小细胞肺癌还包括化疗失败后转移性非小细胞肺癌的治疗<sup>[7]</sup>，并且对罕见的突变来说，厄洛替尼也具有一定的有效性，该药物也是无基因突变或者其他基因突变用药的主要因素。奥希替尼应用广泛，多用于 EGFR790M 阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌，另外也能够应用于 EGFR10 和 EGFR21 之外显子缺失的晚期转移性肺癌<sup>[8-9]</sup>。EGFR-TKIs 第一代与第二代的血-脑屏障透过率和中枢神经系统客观应答率相比，奥希替尼更高并能够减少中枢神经系统发展的风险，因此，对 EGFR 突变和中枢神经系统进展情况，采用奥希替尼效果更为理想<sup>[10]</sup>。患者小分子靶向药物具有未进行基因检测、未发生基因突变和突变结果与用药不合理、非晚期非小细胞肺癌用药等情况。靶向药物应用中无基因突变或者未检测应用靶向药物与患者的主客观因素关系密切<sup>[11-12]</sup>。对主要因素进行分析，主要指患者依从性较差或者存在自行服药情况；对客观因素进行分析，主要指肺组织活检量明显下降，基因检测难度系数较高。导致患者化疗依从性较差的因素较多，主要体现在担心化疗后难以耐受以及不良反应造成的痛苦等<sup>[13]</sup>。另外还存在肿瘤负荷偏低情况，难以检测以及目前很多检测仪器存在一定的检测差异性等。基于上述多种情况，需要从三方面出发以减少不合理用药的风险：（1）做好对用药相关知识的健康宣教工作，加强患者对药物的了解程度，明白按时按量用药的重要性和必要性，进而保证患者的用药合理性及用药依从性；例如部分患者服用药物较多，因此需要将患者目前服用药物列成表格，对用药时间、剂量和相关注意事项进行明确，交由患者家属，进一步提高患者的依从性，保证用药的安全性。另外需要做好健康教育工作，积极鼓励患者戒烟、适度运动、注意休息、加强营养，提高自身免疫力，嘱咐患者定期接受检查。（2）明确基因检测标准，不断优化与完善，加大研究力度，进一步提高检测水平，优化检测技术，从技术层面避免用药风险<sup>[14]</sup>。（3）做好评估工作，对药物利用情况进行综合评估。需要根据非小细胞肺癌术后化疗评估标准，对药物利用情况进行全面评估，评估指标为不合理用药或者未进行监测环的比例，及时了解药物应用在药物选择、给药剂量、配置浓度、辅助用药以及异常检验指标方面存在的问题，在这一基础上进行及时改进，为用药安全性和合理性提供保障。同时需要对相关数据进行全面整理，和制定的用药标准进行比较，对用药方案进行全面分析，降低不合理用药率。

综上所述，安阳市肿瘤医院非小细胞肺癌患者小分子靶向药物使用情况基本合理，但仍需要进一步进行规

范。一方面需要加大对小分子靶向药物用药基本知识的宣传力度，另一方面需要使基因检测标准趋于规范化，提高检测技术，降低不合理用药发生率。

#### 〔参考文献〕

- (1) 白玉君, 魏玉春, 袁双虎. 2019 年非小细胞肺癌放疗进展 (J). 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(2): 90-95.
- (2) 郭文韬, 寿伟臻. 中医药联合 EGFR-TKI 类药物治疗晚期非小细胞肺癌研究进展 (J). 临床医学进展, 2020, 10(4): 664-669.
- (3) 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则 (2018 年版) (J). 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 20.
- (4) Rangachari D, Yamaguchi N, Vanderlaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers (J). Lung Cancer, 2015, 88(1): 108-111.
- (5) Guan H, Sheng Y, Guo W, et al. Cost-Effectiveness of Alec-tinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China (J). Adv Ther, 2019, 36(5): 1114-1125.
- (6) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines): NonSmall Cell Lung Cancer (EB/OL). (2019-08-23) (2019-11-05). <http://guide.medlive.cn/guideline/17986>.
- (7) Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs (EB/OL). (2019-01-18) (2019-11-01). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&Ap-PlNo=091002>.
- (8) 张晋萍, 周丹丽, 曹慧, 等. 晚期非小细胞肺癌患者化疗用药合理性评估 (J). 中国医院药学杂志, 2017, 37(13): 1309-1314.
- (9) 王应霞, 何琴, 王国芳, 等. 非小细胞肺癌中 microRNA-21 和 EGFR 的表达及意义 (J). 昆明医科大学学报, 2021, 42(8): 101-105.
- (10) 王娟, 苏国苗, 潘国庆, 等. 云南地区非小细胞肺癌 EGFR、ALK 和 ROS1 基因突变联合检测 (J). 昆明医科大学学报, 2020, 41(9): 1-6.
- (11) 王芳, 刁夏尧, 张晓, 等. EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKIs 原发性耐药相关基因突变分析 (J). 癌症, 2020, 39(9): 421-436.
- (12) 任璉, 李小琴. 小分子靶向药物吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能及疗效的影响 (J). 中国处方药, 2020, 18(12): 140-142.
- (13) 孙雯娟, 赵静, 左玮, 等. 非小细胞肺癌患者小分子靶向药物临床应用现状分析 (J). 临床药物治疗杂志, 2020, 18(5): 43-47.
- (14) 黄月莹, 高欣涛. 1 例非小细胞肺癌伴发多种基础疾病患者的药学监护 (J). 实用医药杂志, 2020, 37(9): 842-844, 859.