

用高效液相色谱串联质谱法测定非小细胞肺癌患者血浆中克唑替尼浓度

Determination of crizotinib in non – small cell lung cancer patients plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry

沈 琦, 李 力, 梁 静,
程敏毓

(浙江医院 药学部, 浙江 杭州 310013)

SHEN Qi, LI Li,
LIANG Jing, CHENG Min – yu

(Department of Pharmacy, Zhejiang
Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang
Province, China)

基金项目: 浙江省中医药科技计划基金资助项目(2023ZL213, 2025ZL005)

作者简介: 沈琦(1988 –), 女, 主管药师, 主要从事治疗药物监测与药代动力学的相关研究

通信作者: 李力, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (0571) 87377360
E – mail: zjyylili@163.com

摘要: **目的** 建立一种测定人血浆中克唑替尼浓度的液相色谱串联质谱(LC – MS/MS)法, 并用于非小细胞肺癌患者服药后的药物浓度测定。**方法** 以奥希替尼为内标, 血浆样品经乙腈蛋白沉淀预处理, 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB C₁₈柱(2.1 mm × 100.0 mm, 3.5 μm), 流动相为 10 mmol · L⁻¹ 醋酸铵溶液含 0.1% 甲酸 – 乙腈含 0.1% 甲酸, 流速为 0.25 mL · min⁻¹, 柱温为 30 °C, 进样时间为 3 min。正离子模式的电喷雾电离源, 多反应监测模式, 克唑替尼及内标的离子对分别为 m/z 450.1 → 259.2 和 m/z 500.2 → 72.1。考察该方法的专属性、标准曲线与定量下限、精密度与回收率、稳定性、基质效应、残留效应。该方法经完整验证后, 用于克唑替尼的血药浓度测定。**结果** 克唑替尼在 10.0 ~ 2 500.0 μg · L⁻¹ 内, 线性关系良好, 其标准曲线为 $y = 4.54 \times 10^{-3}x + 3.22 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9927$); 准确度 97.66% ~ 105.55%, 日内和日间精密度相对标准偏差均小于 8.49%; 克唑替尼平均提取回收率是 80.10% ~ 86.05%, 基质效应在 95.22% ~ 110.66%。**结论** 本 LC – MS/MS 方法符合生物样本分析要求, 可以快速、准确地测定克唑替尼药物浓度。

关键词: 克唑替尼; 液相色谱串联质谱法; 非小细胞肺癌; 血药浓度

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.020

中图分类号: R979.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1008-05

Abstract: Objective To develop a liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC – MS/MS) method for the determination of crizotinib in human plasma and apply this method to determine its concentration in patients with non – small cell lung cancer after administrating. **Methods** Osimertinib was employed as the internal standard. The plasma samples were performed through protein precipitation with acetonitrile and chromatographed on Agilent Eclipse XDB C₁₈ (2.1 mm × 100.0 mm, 3.5 μm), mobile phase was consisted of acetonitrile containing 0.1% formic acid – 10 mmol · L⁻¹ ammonium acetate containing 0.1% formic acid, flow rate was 0.25 mL · min⁻¹, the column temperature was 30 °C. The whole analytical time was 3 min. The detection was performed by positive ion electrospray ionization in multiple reaction monitoring mode, the quantitative analysis ion pairs were m/z 450.1 → 259.2 and m/z 500.2 → 72.1. The specificity, standard curve and lower limit of quantitation, precision and recovery, stability, matrix effect and residual effect of the method were investigated. After full validation, the method was applied to the determination of

crizotinib in human plasma. **Results** Good linearity was observed over the concentration range of 10.0 – 2 500.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the calibration curve was $y = 4.54 \times 10^{-3}x + 3.22 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9927$). The accuracies were between 97.66% – 105.55%. The relative standard deviation of inter-day and intra-day precision were less than 8.49%. The average recoveries and matrix effects were between 80.10% – 86.05% and 95.22% – 110.66%. **Conclusion** The LC-MS/MS method is developed which meets the requirements of biological sample analysis and it can quickly, accurately monitor the concentration of crizotinib.

Key words: crizotinib; liquid chromatography – tandem mass spectrometry; non-small cell lung cancer; plasma concentration

肺癌在中国新增癌症病例中位居首位^[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比高达85%^[2]。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合型约占NSCLC的5%~7%,是NSCLC的重要治疗靶点^[3]。克唑替尼是首个被批准上市的间变性淋巴瘤激酶抑制剂^[4]。研究表明,克唑替尼血药浓度和中位无进展生存期、药物不良反应密切相关^[5-6]。液质联用法分析时间短,且具有极佳的特异性与灵敏度,在细胞毒性抗肿瘤药物的治疗监测中已有报道^[7]。基于已开发的浓度测定方法,本文建立了一种快速、准确地测定人血浆中克唑替尼药物浓度的液质联用法,便于肿瘤患者服药后的克唑替尼血药浓度监测,为克唑替尼的临床个体化用药提供方法学支持。

材料与方法

1 药品与仪器

克唑替尼,纯度:98.6%,批号:510173-202101,购自中国食品药品检定研究院;奥希替尼(内标),纯度:98.9%,批号:A2516123,购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

API4000+三重四极杆质谱仪,美国AB Sciex公司产品;Agilent 1290液相系统,美国安捷伦科技有限公司产品。

2 测定方法

本研究方法学建立和生物样本检测由浙江医院药代动力学实验室完成。

色谱条件 色谱柱:Agilent Eclipse XDB-C₁₈柱(2.1 mm × 100.0 mm, 3.5 μm);流动相:乙腈含0.1%甲酸(A)-10 mmol · L⁻¹醋酸铵含0.1%甲酸(B);流速:0.25 mL · min⁻¹;柱温:30 °C;进样量:10 μL 。梯度洗脱程序(A:B):0~0.5 min,20:80;0.5~2.0 min,94:6;2.0~3.0 min,20:80。

质谱条件 用正离子模式的电喷雾电离源

(electron spray ionization, ESI),扫描方式为多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM);雾化气1:344.5 kPa;气帘气:137.9 kPa;碰撞气:34.5 kPa;雾化气2:344.5 kPa;喷雾电压:5 500 V;离子源温度:450 °C。克唑替尼和内标的去簇电压分别为105和55 V;碰撞能量分别为35和30 V;用于定量分析的离子对分别为 m/z 450.1→259.2和 m/z 500.2→72.1。

克唑替尼系列对照溶液与质控溶液的制备 称取2份克唑替尼对照品,用甲醇充分溶解稀释至质量浓度为100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液2份,分别用于配制标准系列工作液与质控样品。克唑替尼储备液用甲醇依次稀释,得到质量浓度分别为0.10、0.20、0.50、1.00、2.50、5.00、10.00、25.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准系列溶液。另一份储备液同法稀释后获得最低定量限、低、中、高质量浓度(0.10、0.25、4.00、20.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)的质控溶液。

内标溶液的配制 称取奥希替尼对照品用甲醇溶解并定容,获得质量浓度为100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液,用甲醇稀释至终质量浓度为2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,置于4 °C条件下保存,备用。

血浆样品处理 吸取含药血浆100 μL ,置于1.5 mL EP管中,加入2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内标溶液5 μL ,后加入乙腈0.25 mL,涡旋混合2 min,以 $1.3 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液,每次进样10 μL 。

3 方法学考察

专属性 分别取6份不同来源的空白血浆、加入克唑替尼工作液的空白血浆、患者给药后的血浆,按“血浆样品处理”项方法处理后,进样分析。

标准曲线与定量下限 将克唑替尼标准系列溶液10 μL 加入1.5 mL EP管中,用空白血浆稀释至100 μL ,得到克唑替尼质量浓度为10、20、50、100、250、500、1 000、2 500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的标准曲线,按“血浆样品处理”项下的方法操作后进样。以克唑替尼质量浓度($x, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)为横坐标,克唑替尼与内标峰面积之比($y, A_s/A_i$)为纵坐标,用最小加权二乘法拟合克

唑替尼的标准曲线。定量下限为标准曲线的最低质量浓度点,并符合信噪比 ≥ 10 的要求。

精密度与回收率 分别取克唑替尼质控溶液 10 μL ,按“血浆样品处理”项下方法操作,以克唑替尼与内标峰面积之比,代入标准曲线,求得相应的质量浓度,每个质量浓度平行 5 份样本,计算血浆中克唑替尼日内的准确度与精密度。同上述操作,连续测定 3 d,考察日间的准确度与精密度。配制克唑替尼的高、中、低质量浓度的质控样品,按“血浆样品处理”项下方法处理,进样测得峰面积(A_1);空白血浆乙腈沉淀后的上清液加入克唑替尼对照溶液,使得最终浓度与质控样品浓度相同,涡旋混合后离心,进样得峰面积(A_2)。克唑替尼提取回收率为 $A_1/A_2 \times 100\%$,内标提取回收率同法可得。

稳定性 配制高、低质量浓度的质控血浆样本考察在室温放置 6 h、自动进样器 4 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 18 h,反复冻融 3 次, -80 $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 30 d 后的稳定性。按上述条件放置后,按“血浆样品处理”项下方法处理,每个质量浓度平行测定 3 次。

基质效应 取 5 份不同来源的空白血浆,经蛋白沉淀后,取上清液,加入克唑替尼工作液与内标溶液,涡旋离心,配制出低、中、高的质控样品浓度的基质样品,测定的峰面积记为(B_1);以流动相代替空白血浆配制理论浓度相同的克唑替尼和内标溶液,进样测定的峰面积记为(B_2),以 $B_1/B_2 \times 100\%$ 分别计算待测物和内标的基质效应因子。经内标归一化基质效应因子通过克唑替尼的基质效应因子除以内标的基质效应因子计算可得。

残留效应 为考察进样残留情况,以标准曲线最高浓度校正标样后,连续分析 3 个空白人血浆样品进行评估。

4 统计学处理

用 Analyst1.6.2 软件(美国 AB Sciex 公司)对血药浓度数据进行处理。

结 果

1 方法学评价

专属性 在上述条件下,克唑替尼和奥希替尼的保留时间分别为 1.27 和 1.90 min,血浆中的内源性物质不干扰待测物克唑替尼与内标的测定,见图 1。

标准曲线与定量下限 克唑替尼在血浆浓度 10.0 ~ 2 500.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 内,线性关系良好,其标准曲线回归方程为 $y = 4.54 \times 10^{-3}x + 3.22 \times 10^{-2}$ ($r =$

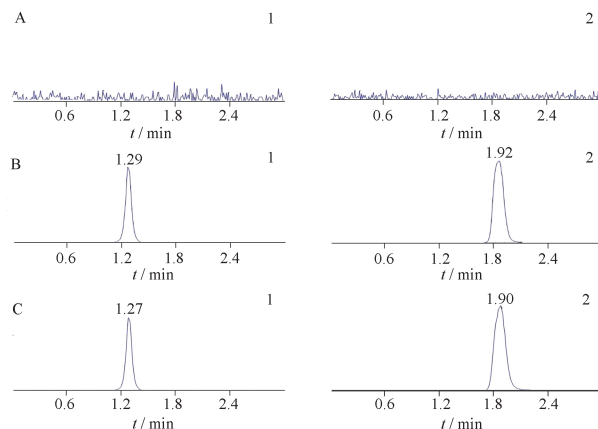


图1 克唑替尼和奥希替尼(内标)的血浆样品色谱图

Figure 1 Representative chromatograms of crizotinib and osimertinib (internal standard) in human plasma

A: Blank plasma; B: Blank plasma spiked with 250 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ crizotinib and 2 500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ internal standard (IS); C: Plasma sample after oral administration of crizotinib 250 mg once daily; 1: Crizotinib; 2: Osimertinib.

0.992 7),连续测定 5 份最低定量下限样本,准确度为 97.66%,相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)为 8.01%,定量下限为 10.0 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

精密度与回收率 克唑替尼质控样品日内、日间精密度在 4.61% ~ 8.49%,准确度在 97.66% ~ 105.55%内,结果如表 1 所示,提示该方法的准确度高,重现性佳。克唑替尼与内标的绝对提取回收率在 80.10% ~ 87.24%,相对标准偏差在 2.72% ~ 4.04%。

基质效应 经内标校正,克唑替尼低、中和高质控样品的基质效应分别为 95.22%、101.72% 和 110.66%,RSD 在 5.37% ~ 8.45%,提示本方法受基质效应影响较小。

稳定性 经不同条件下考察,克唑替尼质控样品的准确度在 87.68% ~ 112.85%,RSD 在 5.88% ~ 6.75%,其稳定性良好。

残留效应 空白人血浆中的克唑替尼和内标干扰组分的峰面积分别低于同批次定量下限中克唑替尼峰面积的 3.67% 和内标峰面积的 2.93%,提示本方法残留效应可以忽略。

2 方法学应用

将建立的 LC-MS/MS 方法用于克唑替尼的稳态谷浓度测定,本试验经浙江医院伦理委员会批准[伦理批号:2021 临审第(24K)号]。5 例(男性 4 例,女性 1 例;年龄为 57 ~ 71 岁)在我院服用克唑替尼治疗的晚期 NSCLC 患者服药 7 d 后,收集第 8 天空腹血浆样本,用本方法测定血浆中克唑替尼的浓度,其血药浓度分别为 545.73、458.62、120.78、234.89 和 136.24 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 1 用液相色谱串联质谱法检测克唑替尼的精密度、准确度和提取回收率

Table 1 Precision, accuracy and extraction recovery of crizotinib by liquid chromatography tandem mass spectrometry

Concentration ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Intra-day ($n=5$)			Inter-day ($n=15$)			Relative recovery ($n=5$, %, $\bar{x} \pm s$)	Absolute recovery ($n=5$, %, $\bar{x} \pm s$)
	Measured	RSD	RE	Measured	RSD	RE		
	($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)		
10.00	9.76 $\pm$ 0.78	8.01	-2.34	10.02 $\pm$ 0.85	8.49	0.24	-	-
25.00	25.36 $\pm$ 1.52	5.98	1.44	25.81 $\pm$ 1.81	7.01	3.25	108.48 $\pm$ 5.78	80.10 $\pm$ 3.15
400.00	404.2 $\pm$ 18.65	4.61	1.05	409.93 $\pm$ 23.07	5.63	2.48	100.87 $\pm$ 6.97	84.74 $\pm$ 4.04
2 000.00	1 987.8 $\pm$ 100.24	5.04	-0.61	2 110.93 $\pm$ 146.85	6.96	5.55	112.37 $\pm$ 4.20	86.05 $\pm$ 2.72
IS	-	-	-	-	-	-	-	87.24 $\pm$ 3.71

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

讨 论

在建立 LC-MS/MS 分析方法过程中,优化质谱参数、色谱条件及生物样品预处理方法是提高灵敏度与选择性的重要内容^[8]。根据克唑替尼结构特征,选择用 ESI 正离子作为电离模式,内标化合物选择范围更广,减少正负离子模式切换引起的占空比上升与离子利用率的降低。本研究建立的方法用奥希替尼作为内标,与同位素内标相比,经济易获得,与克唑替尼比较,提取回收率与保留时间相近。选择乙腈作为沉淀剂进行蛋白沉淀批量处理,用梯度洗脱的方式可以较好地排除了血浆中内源物质的干扰。在建立分析方法时首先对流动相进行了优化选择,经比较发现,有机相选择乙腈时峰型较甲醇好,用 10 mmol $\cdot$ L⁻¹ 醋酸铵溶液代替水时,峰型改善且信噪比增加,噪声较低,待测物的响应提高。目前,已有国内外多篇关于克唑替尼人血浆中浓度测定方法的报道,其中部分方法线性范围(1 ~ 500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 5 ~ 1 000 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)较窄,不能满足多重用药情况下克唑替尼高暴露的治疗药物监测^[9-10]。同时,联合测定多种酪氨酸激酶抑制剂的液质联用法分析时间为 7 ~ 11 min,且血浆样本量为 50 ~ 200 μL ^[11-13]。综上所述,本方法样品处理简单快捷,血浆用量少,分析时间更短。

克唑替尼固定剂量给药,多剂量组的血药浓度-时间曲线下面积、峰浓度个体间变异系数分别可达 37% 和 30%^[14]。克唑替尼主要通过细胞色素 P450 家族中细胞色素 P450 3A 途径代谢,并且作为不同转运蛋白底物或抑制药,较易发生药代动力学的相互作用^[15-16]。用药过程中,克唑替尼常见肝毒性、腹泻、恶心、呕吐等药物不良反应,严重时需要减量,甚至停用,从而影响 NSCLC 患者的治疗^[17]。KURATA 等^[6]研究发现,克唑替尼高谷浓度组($\geq 508.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)发生粒细胞减少、肝功能异常、QTc 间期延长等药物

不良反应累计发生频次显著增加。SHU 等^[18]报道与恩替卡韦联合应用时,克唑替尼稳态药时曲线下面积增加 20%,同时,发生视觉障碍、腹泻、呕吐风险升高至 1.6 ~ 2.3 倍。本研究测得的 5 例患者浓度范围在 120.78 ~ 545.73 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,其中谷浓度结果为 458.62 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 545.73 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 2 例患者在服药期间均发生了严重程度 3 级的肝酶升高(谷丙转氨酶 402.1 U $\cdot$ L⁻¹,谷草转氨酶 245.6 U $\cdot$ L⁻¹)。因此,本方法的建立可以用于克唑替尼的药物浓度监测,以期为临床克唑替尼的用药安全及个体化治疗提供参考。

参考文献:

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, RIELY G J. New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 992-1001.
- [3] HERBST R, MORGENSEZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [4] PENG L, ZHU L, SUN Y, et al. Targeting ALK rearrangements in NSCLC: Current state of the art [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 863461. 2022-04-06 [2024-09-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35463328/>.
- [5] GROENLANDS L, GEEL D R, JANSSEN J M, et al. Exposure-response analyses of anaplastic lymphoma kinase inhibitors crizotinib and alectinib in non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 394-402.
- [6] KURATA Y, MIYAUCHI N, SUNO M, et al. Correlation of plasma crizotinib trough concentration with adverse events in patients with anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer [J/OL]. *J Pharma Health Care Sci*, 2015, 1: 8. 2015-03-02 [2024-09-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819719/>.
- [7] BRIKI M, MURISIER A, GUIDI M, et al. Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for the therapeutic drug monitoring of cytotoxic anticancer drugs: An update [J/OL]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1236: 124039. 2024-04-01 [2024-09-30]. <https://>

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490042/.
- [8] QI X, ZHAO L, ZHAO Q, *et al.* Simple and sensitive LC – MS/MS method for simultaneous determination of crizotinib and its major oxidative metabolite in human plasma; Application to a clinical pharmacokinetic study [J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 155: 210–215. 2018 – 06 – 05 [2024 – 09 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653346/>.
- [9] 黄伊婷, 成晓亮, 李真宝, 等. HPLC – MS/MS 法同时测定人血清中 8 种酪氨酸激酶抑制剂的浓度[J]. 中国医院药理学杂志, 2022, 42(3): 235–241.
- [10] 毕国放, 郝光涛, 陈学义, 等. 高效液相色谱 – 质谱联用法测定人血浆中克唑替尼的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 1031–1033.
- [11] GUO Z, WU Y, SHI H, *et al.* A liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of thirty – nine tyrosine kinase inhibitors in human plasma [J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 224: 115159. 2024 – 02 – 05 [2024 – 09 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36442459/>.
- [12] LIU Y, LIU H, XIA Z, *et al.* Simultaneous and rapid determination of six tyrosine kinase inhibitors in patients with non – small cell lung cancer using HPLC – MS/MS [J/OL]. *Int J Anal Chem*, 2021: 5524361. 2021 – 09 – 16 [2024 – 09 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34567122/>.
- [13] REIS, R, LABAT L, ALLARD M, *et al.* Liquid chromatography – tandem mass spectrometric assay for therapeutic drug monitoring of the EGFR inhibitors afatinib, erlotinib and osimertinib, the ALK inhibitor crizotinib and the VEGFR inhibitor nintedanib in human plasma from non – small cell lung cancer patients [J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 158: 174–183. 2018 – 09 – 05 [2024 – 09 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883880/>.
- [14] FUJIWARA Y, HAMADA A, MIZUGAKI H, *et al.* Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with *ABCB1* polymorphism [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(8): 1117–1123.
- [15] SATO T, ITO H, HIRATA A, *et al.* Interactions of crizotinib and gefitinib with organic anion – transporting polypeptides (*OATP*) 1B1, *OTAP1B3* and *OATP2B1*: Gefitinib shows contradictory interaction with *OATP1B2* [J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(1): 73–78.
- [16] XU H O, GORMAN M, MATSCHKE K, *et al.* Evaluation of proton pump inhibitor esomeprazole on crizotinib pharmacokinetics in healthy participants [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(1): 34–42.
- [17] SOLOMON B J, BAUER T M, MOK T S K, *et al.* Efficacy and safety of first – line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK – positive non – small – cell lung cancer: Updated analysis of data from the phase 3, randomised, open – label CROWN study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(4): 354–366.
- [18] SHU W, MA L, HU X, *et al.* Drug – drug interaction between crizotinib and entecavir *via* renal secretory transporter OCT2 [J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 142: 105153. 2020 – 01 – 15 [2024 – 09 – 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740393/>. (收稿日期 2024 – 10 – 30)

· 科学文摘 ·

舒格利单抗联合化疗治疗晚期胃癌患者的临床研究

引自: ZHANG X T, *et al.* First – line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: The GEMSTONE – 303 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2025, 333(15): 1305–1314.

ZHANG 等比较了舒格利单抗联合 CAPOX 化疗方案(奥沙利铂 + 卡培他滨)对比安慰剂联合化疗方案在无法行手术切除的程序性死亡配体 1(programmed death – ligand 1, PD – L1)联合阳性评分(combined positive score, CPS) ≥ 5 分的局部晚期或转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者中的临床疗效和安全性。GEMSTONE 303 是一项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究, 于 2019 – 04 – 09–2021 – 12 – 29 在中国 54 个中心开展, 随访截至 2023 – 07 – 09。将患者随机分为试验组(舒格利单抗 1 200 mg, 静脉注射, 每 3 周 1 次 + CAPOX 治疗, 每 3 周 1 次)和安慰剂组(安慰剂 + CAPOX 治疗, 每 3 周 1 次), 持续治疗 6 个周期。主要结局是总生存期和研究者评估的无进展生存期。

该研究共纳入 479 例受试者, 其中, 试验组 241 例、安慰剂组 238 例。试验组在中位生存期[15.6 个月(95% 置信区间为 13.3 ~ 17.8) *vs* 12.6 个月(95% 置信区间为 10.6 ~ 14.1)], 风险比为 0.75(95% 置信区间为 0.61 ~ 0.92), $P < 0.01$] 和无进展生存期[7.6 个月(95% 置信区间为 6.4 ~ 7.9) *vs* 6.1 个月(95% 置信区间为 5.1 ~ 6.4)], 风险比为 0.66(95% 置信区间为 0.54 ~ 0.81) $P < 0.001$] 2 个方面均表现出显著改善作用。试验组和安慰剂组分别有 53.9% 和 50.6% 的患者发生 3 级或更高级别治疗相关不良事件。

该研究表明: 舒格利单抗联合化疗能显著延长既往未治疗的不可切除的局部晚期或转移性胃或胃食管结合部腺癌患者的总生存期和无进展生存期, 且安全性可控。