

曲拉西利用于骨髓保护的作用机制及临床研究进展

钱敏佳^{1,2}, 金戈², 傅玲玲², 许敏², 陈何健², 周建英¹, 陈培锋²

(1 浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科, 杭州 310003; 2 浙江省诸暨市人民医院呼吸与危重症医学科, 诸暨 311800)

[摘要] 骨髓抑制(chemotherapy-induced myelosuppression, CIM)是化疗药物最常见的毒性反应, 80%以上的化疗药物都会导致 CIM。CIM 通常表现为中性粒细胞、血小板及红细胞减少等。CIM 会导致化疗药物减量、延迟给药, 严重影响肿瘤患者的生活质量, 降低化疗的整体抗肿瘤效果。作为全球首个具有全系骨髓保护作用的药物, 曲拉西利是一种高效、选择性、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6 抑制剂, 可将造血干细胞和祖细胞、免疫细胞等细胞周期短暂阻滞在 DNA 合成前期(G1 期), 以降低化疗引起的损伤, 从而发挥骨髓保护及免疫调节的作用。2021 年 4 月, 曲拉西利在美国获批上市。2022 年 7 月, 曲拉西利在我国获批上市, 首个获批适应证为“适用于既往未接受过系统性化疗的广泛期小细胞肺癌患者, 在接受含铂类药物联合依托泊昔方案治疗前预防性给药, 以降低化疗引起的 CIM 的发生率”。本文拟对曲拉西利的作用机制、药动学、药物相互作用机制、临床评价及安全性等相关研究进展进行系统阐述, 以期为临床实践提供进一步的参考及依据。

[关键词] 骨髓抑制; 化疗药物; 曲拉西利; 免疫调节; 生存获益

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)23-2339-08

Mechanism of action and clinical research progress of trilaciclib in bone marrow protection

QIAN Min-jia^{1,2}, JIN Ge², FU Ling-ling², XU Min², CHEN He-jian², ZHOU Jian-ying¹, CHEN Pei-feng²

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 31003, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province, Zhuji 311800, China)

[Abstract] Chemotherapy-induced myelosuppression (CIM) is the most common toxicity of chemotherapy drugs. Usually, more than 80% of chemotherapy drugs lead to myelosuppression, and CIM is usually characterized by neutropenia, thrombocytopenia and erythrocytopenia. Dose reduction and delayed administration of chemotherapy drugs by CIM seriously reduce the life quality of patients and the overall anti-tumor effect of chemotherapy. As the first drug approved for bone marrow protection, trilaciclib is a highly effective, selective and reversible cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, which can temporarily block cell cycle of hematopoietic stem/progenitor cells and immune cells in G1 phase, so as to reduce the damage caused by chemotherapy and protect bone marrow protection. In April 2021, trilaciclib was approved by FDA as a myelo preservation in the United States. In July 2022, trilaciclib was approved by the National Medical Products Administration for marketing in China, and the

[基金项目] 绍兴市卫生健康科技项目: 缺氧条件下 AQP9 通过调节下游通路调控 NSCLC 恶性表型的分子机制(2022KY095)

[作者简介] 钱敏佳, 女, 副主任医师, 主要从事肺癌相关诊断及治疗。E-mail: cindyqmj@163.com。

[通讯作者] 周建英, 女, 主任医师, 主要从事肿瘤、肺部感染性疾病相关诊断及治疗。E-mail: zjyhz@zju.edu.cn。陈培锋, 男, 主任医师, 主要从事肺癌相关诊断及治疗。E-mail: chenpeifeng2266@sina.com。

first indication of trilaciclib in China was for patients with extensive stage small-cell lung cancer. In this review, the mechanisms of action, pharmacokinetics, drug interaction mechanism, clinical evaluation, safety and other related research progress of trilaciclib are systematically reviewed, aiming to provide further reference and basis for clinical practice.

[Key words] chemotherapy-induced myelosuppression; chemotherapy drugs; trilaciclib; immune regulation; survival benefit

化疗目前仍然是癌症最主要、最有效的治疗手段之一,但是 80% 以上的化疗药物会导致骨髓抑制 (chemotherapy-induced myelosuppression, CIM)。CIM 是细胞毒性化疗药物的常见毒性,表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少。

肺癌是全球范围内死亡率最高的恶性肿瘤,约占癌症发病人数的 11.4%^[1],包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC)。其中, SCLC 是肺癌中恶性程度较高、发病进展较快的分型,约占肺癌总数的 15%,因复发率高、生存率低,成为临床最难治愈的疾病之一^[2]。目前广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 的标准一线治疗方案是含铂类药物的全身化疗^[3]。三阴乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 具有高侵袭性、恶性程度高、生存率低等特点,化学治疗是 TNBC 的重要手段之一,主要采用联合或序贯含铂类的化疗药物治疗^[4]。然而,目前临床常用的化疗药物缺乏特异性,杀死肿瘤细胞的同时也会杀伤正常细胞,特别是对增殖或代谢较活跃的细胞具有较强的杀伤作用。因此,骨髓组织中的造血干细胞和祖细胞 (hematopoietic stem/progenitor cell, HSPCs) 容易受到化疗药物的侵袭,最终导致 CIM^[5]。此外,白细胞、中性粒细胞的缺失致使患者免疫功能降低,继发感染性疾病^[6]。同时,化疗也会引起免疫细胞损伤,导致患者的免疫系统不能有效地对抗肿瘤。因此, CIM 通常需降低化疗药物剂量,从而限制治疗剂量,降低治疗的效果。

现有的 CIM 治疗手段主要包括造血生长因子 [粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony-stimulating factors, G-CSF)、促红细胞生成素 (EPO)、促血小板生成素 (TPO)] 和输血等^[7],均为对症支持。然而,生长因子支持治疗具有谱系特异性,且用药持续时间长、起效慢,反复动员骨髓造血干细胞可导致骨髓耗竭,不能保护骨髓免受化疗诱导的细胞毒作用,可能出现强烈的不良反应,甚至会危及患者生命。此外,基于上海交通大学附属胸科医院发表的

一项研究^[8],我国肺癌患者每次住院为处理 I ~ IV 度 CIM 而花费的直接卫生成本分别占化疗直接卫生成本的 8.43%, 18.37%, 40.09% 和 46.62%。CIM 的治疗及处理是目前临床医生较为关注的难点之一。曲拉西利 (trilaciclib) 是由 G1 Therapeutics 公司开发的短效 CDK4/6 抑制剂,于 2021 年 4 月被美国 FDA 首次批准上市,用于降低 ES-SCLC 成年患者化疗 (含铂类联合依托泊苷或拓扑替康方案) 所致 CIM 的发生率^[9],并具有免疫调节作用。2022 年 7 月,曲拉西利在我国获批上市,适用于既往未接受过系统性化疗的 ES-SCLC 患者,在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前预防性给药,以降低化疗引起 CIM 的发生率。本文将从曲拉西利的作用机制、药动学、药物相互作用、临床疗效和安全性等进行系统阐述,以期为其临床应用提供进一步参考。

1 作用机制

细胞周期是一个复杂有序、受严格调控的过程,可以分为第 1 个生长阶段 (DNA 合成前期/G1 期)、合成阶段 (DNA 合成期/S 期)、第 2 个生长阶段 (细胞分裂前期/G2 期) 和细胞分裂期 (母细胞分裂成 2 个子细胞),即 G1-S-G2-M 期。其中,周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 与细胞周期蛋白 (cyclin) 的结合在其中发挥着重要的调控作用^[10],而 CDK 家族成员 CDK4 和 CDK6 是调控细胞从 G1 期进展到 S 期的关键因子^[11],CDK4/6 抑制剂可以有效地阻滞细胞向 S 期的进展。HSPCs 的细胞周期进程依赖于 CDK4/6 蛋白的活性。

曲拉西利是一种高效、选择性、可逆的 CDK4/6 抑制剂,对 CDK4 和 CDK6 具有较强的抑制活性且具有高度选择性,半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 是 CDK2/cyclinE, CDK2/cyclinA 的 1 000 倍以上^[12]。曲拉西利抑制 Rb 磷酸化,通过短暂地阻滞骨髓中 HSPCs 于细胞周期的 G1 期,从而保护骨髓细胞免受细胞毒性化疗的损害。而部分肿瘤细胞的增殖分化不依赖 CDK4/6 通路,如 SCLC, TNBC 等,因此化疗药物作用于正常周期进程

的肿瘤细胞,延缓肿瘤细胞的周期进程,引起肿瘤细胞的凋亡,而处于 G1 期的 HSPCs 可以被保护起来免受化疗损伤(见图 1)^[13]。此外,曲拉西利降低化疗对骨髓细胞损伤的同时,不会拮抗化疗对肿瘤细胞的杀伤作用。已有研究数据表明,无论是在 CDK4/6 抑制剂敏感还是不敏感的肿瘤小鼠模型中,曲拉西利均不会影响化疗对小鼠肿瘤生长的抑制作用。Tan 等^[14]开展的 G1T28-04 临床研究中关

于 CDK4/6 依赖状态与疗效关系的事后分析也显示,无论 TNBC 是 CDK4/6 依赖型、CDK4/6 非依赖型或 CDK4/6 状态不明,其疗效相当,这些都提示曲拉西利并不会拮抗化疗对肿瘤细胞的杀伤作用。进一步研究结果表明,即使是激素受体阳性乳腺癌细胞,曲拉西利会将其阻滞在 G1 期,但这种细胞周期的阻滞未影响化疗的疗效^[5],这可能与曲拉西利的半衰期较短以及使用方法有关(仅在化疗前使用)。

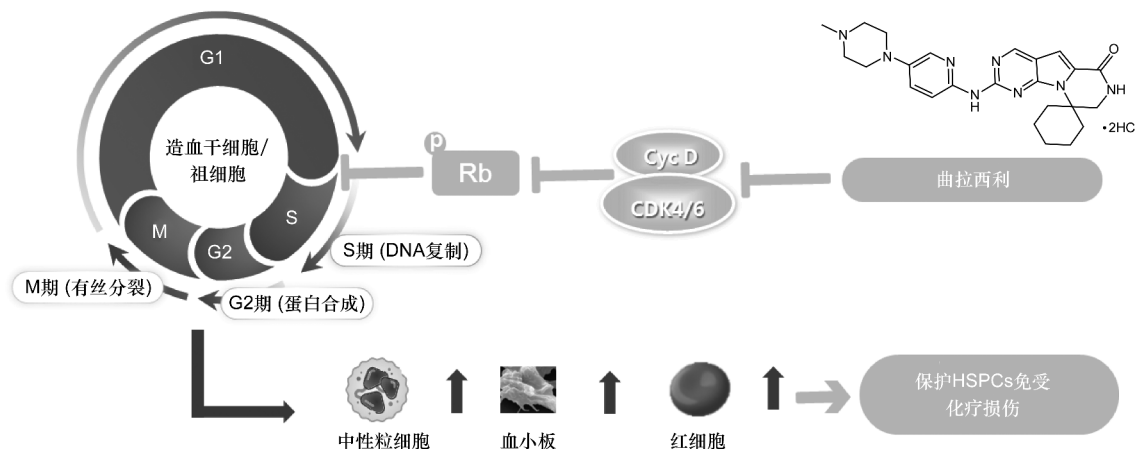


图 1 曲拉西利骨髓保护作用机制图

曲拉西利的骨髓保护作用与目前批准用于治疗激素受体阳性(HR+)乳腺癌的口服 CDK4/6 抑制剂的 CIM 作用形成鲜明对比^[15]。目前,已获批用于激素受体阳性乳腺癌治疗的 CDK4/6 抑制剂多为长效口服 CDK4/6 抑制剂(主要包括哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利),这种长效口服型 CDK4/6 抑制剂可

抑制包括激素受体阳性乳腺癌在内的 CDK4/6 依赖型肿瘤的增殖,抑制细胞的异常复制,同时持续阻断骨髓中 HSPC 的增殖而导致 CIM(中性粒细胞减少是 CIM 中最常见的情况)^[16]。目前,已获批用于 HR+ 乳腺癌治疗的口服 CDK4/6 抑制剂的信息见表 1。

表 1 CDK4/6 抑制剂相关参数

项目	曲拉西利	哌柏西利	瑞波西利	阿贝西利
适应证	适用于既往未接受过系统性化疗的 ES-SCLC 患者,在接受含铂类药物联合依托泊苷方案治疗前预防性给药,以降低化疗引起的 CIM 的发生率	联合芳香酶抑制剂或氟维司群治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌	联合芳香酶抑制剂或氟维司群治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌	联合芳香酶抑制剂或氟维司群治疗 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌或单药治疗内分泌治疗或化疗后进展的 HR+/HER2-转移性乳腺癌
作用机制	通过短暂、可逆的抑制 CDK4/6,将骨髓 HSPCs 抑制在 G1 期,避免化疗药物的损伤	通过与雌激素拮抗剂的联合作用,共同阻断 HR+ 乳腺癌细胞的增殖	通过与雌激素拮抗剂的联合作用,共同阻断 HR+ 乳腺癌细胞的增殖	单药或者联合抗雌激素治疗抑制肿瘤生长

项目	曲拉西利	哌柏西利	瑞波西利	阿贝西利
用法用量	240 mg·m ⁻² , 化疗前 4 h 内 静脉给药	125 mg·d ⁻¹ , 每周期 28 d, 连续服用 21 d 停药 7 d	600 mg·d ⁻¹ , 每周期 28 d, 连续服用 21 d 停药 7 d	150 mg, <i>bid</i>
给药方式	静脉	口服	口服	口服
半衰期	14 h	(29 ± 5) h	29.7 ~ 54.7 h	18.3 h
主要不良事件	输液反应	血液学毒性	血液学毒性	血液学毒性
是否出现中性粒细胞减少		√√√	√√√	√√
是否出现贫血		√√	√√	√√
是否出现血小板减少		√		
是否出现疲劳		√	√	√
是否出现腹泻		√	√	√√

除上述作用机制以外,曲拉西利还能调节机体免疫功能^[12,17-18]。相关基础研究表明,短暂暴露于曲拉西利可使肿瘤内基因表达谱的变化,上调有利于肿瘤免疫相关基因,如 γ 干扰素 (γ -IFN) 表达、细胞因子活性、炎性反应等相关基因;下调免疫抑制相关的基因,如负性细胞因子分泌、活性氧代谢过程等相关基因。此外,曲拉西利还参与调节肿瘤中免疫细胞的构成,可以正向调节肿瘤微环境中 T 细胞亚群的增殖,减弱免疫抑制性 Treg 细胞的功能,增强细胞毒性 T 淋巴细胞的比例。曲拉西利联合免疫检查点抑制剂及化疗具有增效作用,可以延长小鼠生存时间。临床研究显示,曲拉西利可以增加 T 细胞克隆数,提高 CD₈⁺ T 细胞与 Treg 细胞比值,同时高克隆数的患者伴有更长的生存时间。此外,曲拉西利已被证明可以增加肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性,并延长临床前抗肿瘤反应的持续时间。综上所述,曲拉西利从源头保护了中性粒细胞、血小板、红细胞这三系骨髓细胞,起到降低 CIM 的作用,同时保护/增强免疫系统功能。

2 药动学及药物相互作用

曲拉西利为静脉给药,剂量准确且起效快。曲拉西利的最大血浆浓度以剂量成比例的方式增加,而在 200 ~ 700 mg·m⁻² 的剂量范围内,总血浆暴露以略大于剂量成比例的方式增加^[19]。重复给药后其在体内无蓄积。曲拉西利的半衰期约为 14 h,血药浓度达峰时间 (T_{max}) 约 0.5 h,药物清除率为 158 L·h⁻¹,稳态分布容积为 1 130 L。单次给予放射性同位素标记的曲拉西利 192 mg·m⁻² 后,79.1% 通过粪便回收(药物原形占 7%)、14% 通过尿液回收(药物原形占 2%)^[19]。曲拉西利是有机阳离子转运体 2 (organic cation transporter 2, OCT2)、多药及毒性化合物

外排转运蛋白 1 (multidrug and toxic compound extrusion transporter, MATE1) 和 MATE-2K 的抑制剂,合并用药存在使 OCT2, MATE1, MATE-2K 底物(如多非利特、达伐吡啶和顺铂)在肾脏中浓度升高或蓄积增加的风险,建议在与这类药物合并用药时评估风险和获益;曲拉西利不抑制 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 或 CYP2D6 的活性,亦非 CYP2B6 和 CYP3A4 的诱导剂,故联合使用伊曲康唑 (CYP3A 强抑制剂)、利福平 (CYP3A 强诱导剂) 或咪达唑仑 (CYP3A 底物) 对曲拉西利的药动学无显著影响^[19]。CDK4/6 抑制剂相关参数见表 1。

3 药效学

曲拉西利应用于正常人时,剂量依赖性(单次给药 96 ~ 192 mg·m⁻²) 地抑制 CD₄₅⁺/CD₃⁺ 免疫细胞的增殖。使用 192 mg·m⁻² 的给药剂量用于肿瘤患者治疗时,24 h 内 G1 期骨髓细胞的比例持续增加(造血干细胞/多能祖细胞、寡能干细胞、单核细胞系、粒细胞系、红细胞系、巨核细胞系)^[20],发挥骨髓保护作用。曲拉西利应用于化疗前给药,降低 CDK4/6 依赖的细胞凋亡作用,减缓化疗药物导致的 CIM 作用^[5]。此外,通过调节外周淋巴细胞的数量,增强 T 细胞活化,发挥抗肿瘤活性作用^[12]。

4 临床评价

4.1 CIM 保护

在北美及欧洲开展的多中心 I b (开放标签,剂量寻找)/II 期(随机、双盲、安慰剂对照)临床试验中,研究者共纳入患者 122 例,所有患者 d 1 给予卡铂[血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 为 5 mg·mL⁻¹·min⁻¹], d 1 ~ d 3 给予依托泊苷 100 mg·m⁻² 治疗。每天化疗前 4 h 内静脉注射曲拉西利或安慰剂 1 次。第 1 阶段共纳入 19 例患者,10

例接受 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利输注、9 例接受 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利输注^[21]。结果发现, 相较接受 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利组, $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利组患者的 G-CSF 使用率 (33.3% vs 50.0%)、促红细胞生成药物 (erythropoiesis stimulating agents, ESAs) 使用率 (0% vs 20.0%)、红细胞 (red blood cell, RBC) 输注率 (11.1% vs 40.0%)、血小板 (platelet, PLT) 输注率 (0% vs 10%)、严重感染发生率 (11.1% vs 20.0%) 及静脉抗菌药物使用率 (11.1% vs 40.0%) 均较低。第 2 阶段共纳入 77 例患者, 38 例接受安慰剂输注, 39 例接受曲拉西利 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 输注。结果表明, 相较于安慰剂组, 曲拉西利组患者化疗第 1 周期 (cycle 1, C1) 的严重中性粒细胞减少持续时间明显较短 (0 vs 3 d, $P = 0.0003$); 严重中性粒细胞减少 (severe neutropenia, SN, 中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9 \text{ cells} \cdot \text{L}^{-1}$) 的发生率 (5.3% vs 43.2%, $P = 0.0001$) 及 G-CSF 使用率 (10.5% vs 64.9%, $P < 0.0001$) 均明显降低。

NCT04902885 (TRACES 研究) 是我国首个注册临床关键性研究。TRACES 研究评估了在接受依托泊苷/卡铂或拓扑替康治疗的 ES-SCLC 患者中使用曲拉西利进行骨髓保护的一项随机双盲安慰剂对照的 III 期临床研究^[22]。该研究分为 2 部分, 第 1 部分为安全导入期。该研究共入组 95 例中国 ES-SCLC 患者, 其中 12 例患者进行安全性及药理学评价, 结果证实: 曲拉西利在中国 ES-SCLC 患者的药理学特征、安全性及骨髓保护作用与西方人群的临床数据相当, 因此选用 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 剂量进入随机双盲安慰剂对照的第 2 部分。第 2 部分研究共纳入 83 例 ES-SCLC 患者, ES-SCLC 患者在每个化疗周期的开始前给予 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的曲拉西利或安慰剂静脉滴注。与安慰剂组相比, 化疗前使用曲拉西利可显著缩短第 1 周期严重中性粒细胞减少持续时间 (0 d vs 2 d; $P = 0.0003$), 此外, 曲拉西利还显著降低严重中性粒细胞减少 (SN) 的发生率 (7.3% vs 45.2%, $P < 0.0001$)、发热性中性粒细胞降低 (FN) 的发生率 (2.4% vs 16.7%, $P = 0.0267$) 以及 3/4 级血液学毒性的发生率 (53.7% vs 88.1%, $P = 0.0005$)。研究结果表明: 曲拉西利 ($240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 在中国患者人群中耐受性较好, 药理学特征与西方人群相似。

一项全球多中心的 II 期临床试验纳入了 105 例既往未接受过系统治疗的 ES-SCLC 成年患者, 所有

患者给予 E/P/A 治疗前加用曲拉西利 ($n = 52$, 曲拉西利组) 或联合安慰剂治疗 ($n = 53$, 安慰剂组)^[18]。研究结果显示, 与安慰剂组相比, 曲拉西利组可显著减少治疗第 1 周期的严重中性粒细胞减少平均持续时间 (4 d vs 0 d, $P < 0.0001$) 和发生率 (49.1% vs 1.9%; $P < 0.0001$); 每 100 个治疗周期中需要降低化疗药物剂量的周期数明显较少 (2.1 vs 8.5, $P = 0.0065$)。同时, 曲拉西利组患者外周 T 细胞的克隆性扩增效应明显强于安慰剂组患者 ($P = 0.019$)。在经 E/P/A 方案治疗有客观反应的患者中, 曲拉西利组 T 细胞扩增效应明显强于安慰剂患者 ($P = 0.002$)。

一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验纳入了 61 例既往接受过化疗的 ES-SCLC 患者, 应用拓扑替康进行化疗 ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1 ~ d5, 21 d 为一个治疗周期), 其中 32 例患者在化疗前接受曲拉西利 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射, 29 例患者在化疗前接受安慰剂 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性^[23]。结果显示, 与安慰剂组相比, 曲拉西利组较安慰剂组严重中性粒细胞减少平均持续时间明显较短 (2 d vs 7 d, $P < 0.0001$), 严重中性粒细胞减少发生率明显降低 (40.6% vs 75.9%, $P = 0.016$)。

基于上述临床研究, 曲拉西利能通过对骨髓干细胞和祖细胞的保护进而实现对中性粒细胞、红细胞、血小板的全系保护。

4.2 生存获益 在一项多中心、随机、开放性 II 期临床试验中^[14,24], 102 例符合研究入组条件的既往不超过 2 次化疗治疗的局部复发或转移性 TNBC 患者被随机分为 3 组: 吉西他滨联合卡铂治疗 (组 1, $n = 34$), d1, d8 吉西他滨联合卡铂治疗基础上, 先于 d1, d8 进行 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利静脉注射 (组 2, $n = 33$), d1, d8 吉西他滨联合卡铂治疗基础上, 于 d1, d2, d8, d9 进行 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利静脉注射 (组 3, $n = 35$)。结果显示, 组 1 总生存期为 12.6 个月 [IQR (统计学概念, 四分位距) 5.8 ~ 15.6 个月], 组 2 总生存期为 20.1 个月 (IQR 9.4 个月 ~ 未达到), 组 3 总生存期为 17.8 个月 (IQR 8.8 个月 ~ 未达到)。以上结果显示曲拉西利显著增加 TNBC 患者 (吉西他滨联合卡铂方案) 总生存率。骨髓保护及生存获益情况见表 2。

表2 曲拉西利骨髓保护及生存获益情况

研究编号	纳入人群	治疗方案	骨髓保护	生存情况
			(曲拉西利组 vs 安慰剂组)	(曲拉西利组 vs 安慰剂组)
G1T28-02 (NCT02499770)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利组:曲拉西利 + E/P, $n = 38$; 安慰剂组:安慰剂 + E/P, $n = 39$ 治疗 4~6 周期	化疗第 1 周期严重中性粒细胞减少持续时间:0 d vs 3 d, $P = 0.000 3$; 严重中性粒细胞减少的发生率:5.3% vs 43.2%, $P = 0.000 1$; G-CSF 使用率:10.5% vs 64.9%, $P = 0.000 1$	PFS:6.2 个月 vs 5.0 个月 (HR = 0.7; $P = 0.169 5$) OS:10.9 个月 vs 10.6 个月 (HR = 0.87; $P = 0.061 07$)
G1T28-05 (NCT03041311)	一线 ES-SCLC 患者	曲拉西利组:曲拉西利 + E/P + 阿替利珠单抗, $n = 52$; 安慰剂组:安慰剂组 + E/P + 阿替利珠单抗, $n = 53$ 治疗最多 4 周期,阿替利珠单抗维持	第 1 周期的严重中性粒细胞减少平均持续时间:4 d vs 0 d, $P < 0.000 1$; 严重中性粒细胞减少发生率:49.1% vs 1.9%; $P < 0.000 1$; 每 100 个治疗周期中需要降低化疗药物剂量的周期数:2.1 vs 8.5, $P = 0.006 5$	—
G1T28-03 (NCT02514447)	既往经过一线或二线治疗的 ES-SCLC 患者	曲拉西利组:曲拉西利 + TPT, $n = 32$; 安慰剂组:安慰剂 + TPT, $n = 29$ 治疗直至进展或不可耐受	严重中性粒细胞减少平均持续时间:2 d vs 7 d, $P < 0.000 1$; 严重中性粒细胞减少发生率:40.6% vs 75.9%; $P = 0.016$	—
G1T28-04 (NCT02978716)	局部复发或转移的 TNBC	组 1: d 1, d 8, GC + 曲拉西利, $n = 34$; 组 2: d 1, d 8, GC + 曲拉西利, d 2, d 9 曲拉西利静脉, $n = 33$ 。组 3: d 1, d 8, GC, $n = 34$ 治疗直至 PD 或不可耐受	严重(4 级)中性粒细胞减少症的持续时间:2 d vs 1 d vs 1 d ($P = 0.70$); 严重(4 级)中性粒细胞减少症发生率:36.4% vs 22.9% vs 26.5% ($P = 0.70$)	OS:20.1 个月 vs 17.8 个月 vs 12.6 个月(曲拉西利联合 GC 显著延长患者 OS)

PFS:无进展生存期;OS:总生存期;GC:吉西他滨联合卡铂;PD:疾病进展

4.3 免疫调节 研究报道,CDK4/6 抑制剂通过抑制活化 T 细胞核因子(NFAT)家族转录因子及其靶标增强抗肿瘤免疫,从而增加细胞因子的产生,最终增强机体免疫功能^[12,17]。临床前数据表明,除了保护免疫细胞免受细胞毒性损伤外,曲拉西利还通过增强 T 细胞免疫直接激活免疫功能。在临床前肿瘤模型中^[25],通过对化疗药物和免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitors, ICI)联合给药中加入曲拉西利增强抗肿瘤作用,部分原因是通过调节肿瘤微环境中 T 细胞亚群的组成实现。与调节性 T 细胞相比,曲拉西利短暂抑制肿瘤细胞中 T 细胞亚群,从而加快细胞毒性 T 细胞的恢复。此外,在肿瘤微环境中,曲拉西利诱导免疫细胞的细胞周期阻滞,促使 T 细胞克隆扩增,促炎基因富集,最终增强 T 细胞效应功能。最新研究发现,曲拉西利保护骨

髓造血功能,提高患者生存率时参与调控免疫细胞功能^[14]。免疫分型分析和 T 细胞受体免疫测序的探索性数据表明,在吉西他滨联合卡铂治疗之前给予曲拉西利可增强 T 细胞活化。此外,在接受曲拉西利治疗的对吉西他滨联合卡铂治疗有反应的 TNBC 患者中,新检测到的 T 细胞扩增克隆显著增加, T 细胞克隆富集的患者似乎在使用曲拉西利后生存率有更大改善。结合上述临床前和临床数据,曲拉西利有可能通过保护免疫细胞群免受化疗引起的损伤和通过多种机制增强 T 细胞免疫增强化疗和化疗联合 ICI 治疗肿瘤的疗效^[14,26]。然而,曲拉西利介导的免疫调控作用机制尚不完全清楚,仍需进行进一步的研究。

4.4 其他进行中的研究 目前,曲拉西利在多瘤种中进行的一系列临床探索信息见表 3。

表3 曲拉西利相关临床研究

疾病领域	研究分期	研究名称	注册号
TNBC	Ⅲ期临床研究	曲拉西利联合 GC 方案治疗晚期 TNBC (PRESERVE2)	NCT02978716
	Ⅱ期临床研究	曲拉西利联合戈沙妥珠单抗治疗 TNBC	NCT05113966
膀胱癌	Ⅱ期临床研究	曲拉西利联合含铂化疗后曲拉西利联合阿维鲁单抗维持治疗,用于晚期/转移性膀胱癌的一线治疗 (PRESERVE3)	NCT04887831
SCLC	Ⅱ期临床研究	曲拉西利联合鲁比卡丁用于含铂治疗复发的 ES-SCLC	NCT05578326

5 安全性

曲拉西利用于 ES-SCLC 患者的多项关键研究的安全性和耐受性数据显示,静脉化疗前接受曲拉西利静脉注射不增加临床相关毒性反应。综合分析 122 例接受曲拉西利的患者和 118 例接受安慰剂的患者数据,曲拉西利组和安慰剂组最常见(发生率 $\geq 10\%$) 的不良反应是疲劳(34% vs 27%)、低钙血症(24% vs 21%)、低钾血症(22% vs 18%)、低磷血症(21% vs 16%)、天门冬氨酸(17% vs 14%)、头痛(13% vs 9%)和肺炎(10% vs 8%)。曲拉西利组患者中最常见的 ≥ 3 级不良反应是低磷血症(7% vs 2%)、肺炎(7% vs 7%)、低钾血症(6% vs 3%)、疲劳(3% vs 2%)和血栓形成(2% vs 0%)。在接受曲拉西利治疗的患者中,有 30% 的患者出现严重不良反应,最常见(发生率 $> 3\%$) 的反应为呼吸衰竭、出血和血栓形成。9% 的患者因不良反应导致永久停用治疗。导致永久停用的不良反应包括肺炎(2%)、乏力(2%)、注射部位反应、血小板减少、脑血管意外、缺血性中风、输注相关反应、呼吸衰竭和肌炎(各 $< 1\%$)^[21]。

TNBC 患者关键研究的治疗不良事件数据显示,吉西他滨联合卡铂治疗不良事件是贫血(73%)、中性粒细胞减少(70%)和血小板减少(60%),d 1,d 8 吉西他滨联合卡铂治疗基础上,先于 d 1,d 8 进行 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利静脉注射,不良事件是中性粒细胞减少(82%)、血小板减少(55%)和贫血(52%),d 1,d 8 吉西他滨联合卡铂治疗基础上,于 d 2,d 9 进行 $240 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 曲拉西利静脉注射,不良事件是中性粒细胞减少(66%)、血小板减少(63%)和恶心(49%)。提示曲拉西利没有增加高级别毒性,没有严重的治疗期间不良事件或没有认为导致治疗中断的治疗期间不良事件与其有关^[24]。

一项Ⅱ期临床试验研究发现曲拉西利降低了多种不良事件的发生率($> 50\%$),包括 CIM(中性粒

细胞减少、贫血、血小板减少)、腹泻和脱发等。

6 讨论及展望

除化疗药物外,恶性肿瘤的其他治疗方式如放射治疗、靶向治疗、抗体偶联药物(ADC)治疗等,均可引起不同程度的 CIM^[27]。美国国家综合癌症网络指南和中国专家共识推荐使用 G-CSF、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等作为防治化疗所致的中性粒细胞减少、促红细胞生成、铁剂等治疗化疗所致的贫血,输注血小板、促血小板生长因子治疗化疗所致的血小板减少^[28-29]。但是 G-CSF 稳定性差、维持时间短、需要反复用药和反复动员骨髓造血干细胞可导致骨髓耗竭等缺点以及造成骨痛、肌痛、发热、乏力、脾脏破裂等一系列不良反应降低肿瘤患者生活质量,影响抗肿瘤的疗效和预后^[28,30-31]。

曲拉西利作为一种高效、选择性、短暂可逆的 CDK4/6 抑制剂,化疗前使用可使 HSPCs 和淋巴细胞群短暂阻滞于 G1 期,保护 HSPCs,同时调节肿瘤中免疫细胞的构成,减弱免疫抑制性 Treg 细胞的功能,提高细胞毒性 T 淋巴细胞的比例,增强抗肿瘤免疫反应^[32]。由此实现骨髓保护作用 and 免疫调节作用,提高肿瘤患者生存率、减少化疗诱导的 CIM 发生率、改善患者生活质量。基于曲拉西利的作用机制,曲拉西利可能对放射治疗、靶向治疗、ADC 药物治疗等引起的 CIM 也有相应的骨髓保护作用,需进一步进行相关研究,开创 CIM 治疗的新模式。随着各项研究的深入,曲拉西利将为更多肿瘤患者带来获益,具有广阔的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WANG YW, ZOU SY, ZHAO ZY, *et al.* New insights into small-cell lung cancer development and therapy[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1564-1576.
- [3] ZUGAZAGOITIA J, PAZ-ARES L. Extensive-stage small-cell lung cancer: first-line and second-line treatment options[J]. *J*

- Clin Oncol*, 2022, 40(6): 671 – 680.
- [4] LIAO HY, ZHANG WW, SUN JY, *et al.* The clinicopathological features and survival outcomes of different histological subtypes in triple-negative breast cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(2): 296 – 303.
- [5] BISI JE, SORRENTINO JA, ROBERTS PJ, *et al.* Preclinical characterization of GIT28; a novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 783 – 793.
- [6] 贾英杰. 中西医结合肿瘤学 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 244.
- [7] WATKINS T, SUROWIECKA MK, MCCULLOUGH J. Transfusion indications for patients with cancer [J]. *Cancer Control*, 2015, 22(1): 38 – 46.
- [8] 王晓辉, 朱珺, 赵东. 肺癌化疗不良反应的经济学研究 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2012, 32(5): 657 – 660.
- [9] DHILLON S. Trilaciclib: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 867 – 874.
- [10] VERMEULEN K, BERNEMAN ZN, VAN BOCKSTAELE DR. Cell cycle and apoptosis [J]. *Cell Prolif*, 2003, 36(3): 165 – 175.
- [11] BANYS-PALUCHOWSKI M, KRAWCZYK N, PALUCHOWSKI P. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors: what have we learnt across studies, therapy situations and substances [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(1): 56 – 66.
- [12] LAI AY, SORRENTINO JA, DRAGNEV KH, *et al.* CDK4/6 inhibition enhances antitumor efficacy of chemotherapy and immune checkpoint inhibitor combinations in preclinical models and enhances T-cell activation in patients with SCLC receiving chemotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000847.
- [13] PARYLO S, VENNEPUREDDY A, DHAR V, *et al.* Role of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the current and future eras of cancer treatment [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(1): 110 – 129.
- [14] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer: final efficacy and subgroup analysis from a randomized phase II study [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 629 – 636.
- [15] 宋德旭, 高莹, 窦鹏挥. 曲拉西利的临床研究进展 [J]. 广东化工, 2023, 50(16): 92 – 93.
- [16] 叶松青. CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗乳腺癌的破局和困局 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(4): 404 – 409.
- [17] DENG JH, WANG ES, JENKINS RW, *et al.* CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T-cell activation [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 216 – 233.
- [18] DANIEL D, KUCHAVA V, BONDARENKO I, *et al.* Trilaciclib prior to chemotherapy and atezolizumab in patients with newly diagnosed extensive-stage small cell lung cancer: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled Phase II trial [J]. *Int J Cancer*, 2020, 148(10): 2557 – 2570.
- [19] 李庚, 白秋江, 朱慧东. 首个骨髓保护药: 曲拉西利 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(4): 225 – 228.
- [20] HE S, ROBERTS PJ, SORRENTINO JA, *et al.* Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(387): 1 – 11.
- [21] WEISS JM, CSOSZI T, MAGLAKELIDZE M, *et al.* Myelopreservation with the CDK4/6 inhibitor trilaciclib in patients with small-cell lung cancer receiving first-line chemotherapy: a phase Ib/randomized phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1613 – 1621.
- [22] CHENG Y, WU L, HUANG DZ, *et al.* EP08.02-078 myeloprotection with trilaciclib in Chinese patients with extensive-stage small cell lung cancer receiving standard chemotherapy (TRACES) [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): S437.
- [23] HART LL, FERRAROTTO R, ANDRIC ZG, *et al.* Myelopreservation with trilaciclib in patients receiving topotecan for small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 350 – 365.
- [24] TAN AR, WRIGHT GS, THUMMALA AR, *et al.* Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1587 – 1601.
- [25] GOEL S, DECRISTO MJ, WATT AC, *et al.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 471 – 475.
- [26] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(12): 86 – 92.
- [27] 石健菲, 焦丹丽, 胡丹, 等. 针灸治疗肿瘤化疗后骨髓抑制的最新研究进展 [J]. 世界中医药, 2022, 17(22): 3270 – 3274.
- [28] ABOUD CN, LANG N, FUNG H, *et al.* Real-world safety experience of tegragastim/ratiogastim/biogastim and tbo-filgrastim, short-acting recombinant human granulocyte colony-stimulating factors [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7): 2569 – 2577.
- [29] 徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12(1): 51 – 58.
- [30] RASTOGI S, SHUKLA S, SHARMA AK, *et al.* Towards a comprehensive safety understanding of granulocyte-colony stimulating factor biosimilars in treating chemotherapy associated febrile neutropenia; trends from decades of data [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 395: 114976.
- [31] O'MALLEY DP, WHALEN M, BANKS PM. Spontaneous splenic rupture with fatal outcome following G-CSF administration for myelodysplastic syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2003, 73(4): 294 – 295.
- [32] 刘艳华, 王明权, 朱伟英, 等. CDK4/6 抑制剂在消化道肿瘤中的临床研究进展 [J]. 中国现代应用药理学, 2021, 38(18): 2333 – 2336.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-09-20