·新药述评与论坛·

RNA 聚合酶Ⅱ抑制剂 lurbinectedin 的药理作用与临床评价

蓝　花,张亚同,王　洋
(北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究所,北京 100730)

[摘要] lurbinectedin 是一种 RNA 聚合酶Ⅱ抑制剂,可抑制肿瘤相关巨噬细胞的致癌基因转录,属于注射用烷基化药物,可用于治疗铂类化疗治疗中或治疗后疾病进展的小细胞肺癌(SCLC)成年患者。本品常见的不良反应有可逆性骨髓抑制和肝毒性。本文对其药理学、临床评价、药物相互作用、安全性、药动学及用法用量进行综述。

[关键词] lurbinectedin;小细胞肺癌;RNA 聚合酶Ⅱ抑制剂;药理作用;临床评价
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)21-1934-06

Pharmacology and clinical evaluation of the RNA polymerase Ⅱ inhibitor lurbinectedin

LAN Hua, ZHANG Ya-tong, WANG Yang
(*Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**] Lurbinectedin is an RNA polymerase Ⅱ inhibitor that inhibits oncogene transcription in tumor-associated macrophages. It belongs to an injectable alkylated drug that can be used for the treatment of small cell lung cancer (SCLC) in adult patients with disease progression during or after platinum chemotherapy. The common adverse reactions include reversible myelosuppression and liver toxicity. This review summarizes pharmacology, clinical evaluation, drug interaction, safety, pharmacokinetics and dosage regarding this drug.

[**Key words**] lurbinectedin; small cell lung cancer (SCLC); RNA polymerase Ⅱ inhibitor; pharmacological action; clinical evaluation

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占所有肺癌的 15% ~17%,由于其较强的侵略性和快速的早期转移复发的特点,是全世界所有恶性肿瘤死亡的主要原因[1-2]。SCLC 的治疗选择在近几年并没有太多进展,预后较差。诊断为转移性疾病的患者的中位总生存期(OS)为 9 ~11 个月[3-5]。吸烟史是 SCLC 的最重要危险因素,继续吸烟的 SCLC 患者在治疗期间毒性增加,生存期缩短[6]。在 SCLC NCCN 指南(2020. V3)中转移性 SCLC 首选方案是铂类(卡铂或顺铂)与依托泊苷联合 atezolizumab 或 durvalumab[7-8]。然而,尽管 SCLC 对初始化疗敏感,但转移性 SCLC 复发频率较高,中位进展时间(TTP)仅为 3.5 个月[9]。拓扑异构酶-Ⅰ抑制剂拓扑替康是 SCLC 中唯一获得美国 FDA 和欧洲 EMA 批准的二线治疗药物,且拓扑替康的疗效主要与 2 个因素有关:一是患者在一线化疗时的疗效,二是一线化疗结束后复发的时间[9-10]。通常,“铂敏感”SCLC 是指在一线治疗完成至少 90 d 后复发的疾病,“铂耐药”或“难治性”SCLC 是指一线治疗完成 90 d 内疾病复发[11]。数据显示,拓扑替康用于“铂敏感”SCLC 二线治疗时 ORR 与中位生存期分别为 6.4% ~38% 和 6.4 ~8.7 个月,而“铂耐药”组分别为 2.4% ~

[作者简介] 蓝花,女,药师,主要从事医院药学工作。E-mail:18345146081@163.com。
[通讯作者] 张亚同,男,副主任药师,硕士,研究方向:临床药学。联系电话:(010)85132114,E-mail:zyt2002888@qq.com。

6.4%和4.1～5.1个月[12]。基于这样的背景,Lurbinectedin(商品名:Zepzelca),一种新型RNA聚合酶Ⅱ抑制剂,在多种实体肿瘤包括SCLC中显现出相关活性,在2018年8月被FDA指定为孤儿药,并由Pharma-Mar公司申请,于2020年6月15日在美国上市,其化学结构式见图1。本文就其药理作用、药动学、临床评价、药物相互作用、安全性及用法用量等进行综述,旨在为临床应用提供参考。

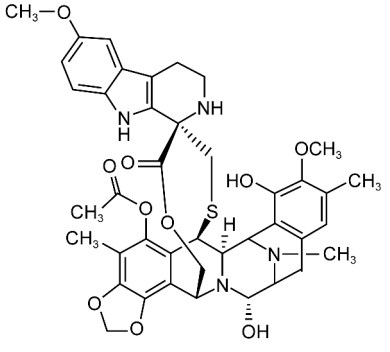


图1 lurbinectedin的化学结构式

1 作用机制

lurbinectedin是一种RNA聚合酶Ⅱ抑制剂,它与富含CG的序列共价结合,该序列主要位于蛋白质编码基因的启动子周围,引起延长RNA聚合酶Ⅱ(Pol Ⅱ)在DNA模板上不可逆转的停滞,并通过DNA的特异性降解蛋白酶体,随后造成DNA断裂的产生和细胞凋亡(见图2)[13]。

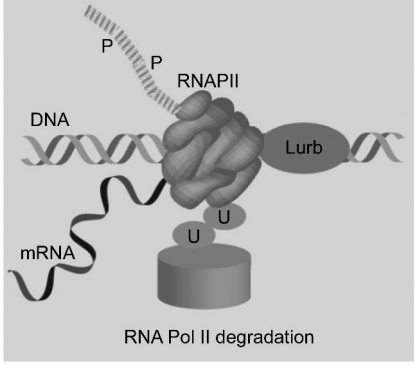


图2 作用机制

RNA聚合酶Ⅱ在肿瘤细胞转录过程中往往过度活化,Lurbinectedin可使得肿瘤细胞在有丝分裂过程中畸变、凋亡、最终减少细胞增殖。在有些类型肿瘤中,肿瘤细胞依靠高速运转的转录过程支持其增殖,这些肿瘤细胞对lurbinectedin尤为敏感,包括SCLC、BRCA1/2突变乳腺癌、铂类耐药卵巢癌及染色体易位所致肉瘤等。

2 药动学[11]

按照推荐剂量,lurbinectedin的C_{max}为107 μg·L^{-1},AUC为551 μg·h·L^{-1},每3周给药1次,未见lurbinectedin在体内蓄积。稳定状态下lurbinectedin的表观分布容积为504 L。蛋白结合率约为99%。半衰期为51 h,总血浆清除率为11 L·h^{-1}。lurbinectedin在体外被CYP3A4代谢,单剂量放射标记的lurbinectedin给药后,粪便中回收了89%的放射性,尿液中回收了6%。

3 疗效评价

PM1183-B-005-14(研究B-005;NCT02454972)[11,14]是一项多中心、开放标签、多队列试验,评估lurbinectedin作为单一药物治疗晚期或转移性实体瘤的患者。其中包括在铂类化疗中或化疗后疾病进展的SCLC患者105例。中枢神经系统(CNS)受累,3级以上呼吸困难,日常间歇性辅助给氧,肝炎或肝硬化以及免疫功能低下是主要排除项。每21 d为1个周期,静脉输注lurbinectedin 3.2 mg·m^{-2}。患者接受lurbinectedin治疗的中位数是4个周期(1～24个周期)。在最初的18周中每6周进行1次肿瘤评估,此后每9周进行1次肿瘤评估。主要终点是总缓解率(ORR),次要终点是反应持续时间(DOR),由独立审查委员会使用实体肿瘤反应评估标准(RECIST v1.1)进行评估。

105例患者中位年龄为60岁(范围:40～83岁),其中65%的患者<65岁,35%的患者≥65岁,其中60%是男性。多数(75%)患者为白种人,1%为亚裔,1%为黑人,23%未报告。92%的患者基线每日美国东部肿瘤协作组评分(ECOG)表现状态为0或1,并且92%有吸烟史。所有患者均接受了至少1次铂类化学疗法,并且已有71%的患者接受了放疗。除铂类化疗外,还有8例患者(8%)曾接受过免疫治疗。60例患者(57%)为“铂敏感”的SCLC,其余45例患者为“铂耐药性”SCLC。

表 1 B-005 研究结果[11,14]

项目	所有患者(n=105)	CTFI<90 d(n=45)	CTFI≥90 d(n=60)
ORR(95% CL)	35(26~45)	22(11~37)	45(32~58)
DOR(95% CL)中位数/个月	5.3(4.1~6.4)	4.7(2.6~5.6)	6.2(3.5~7.3)
DOR(95% CL)≥6 个月/%	35	10	44
PFS/个月	3.9(2.6~4.6)	2.6(1.3~3.9)	4.6(3.0~6.9)
OS/个月	9.3(6.3~11.8)	5.0(4.1~6.3)	11.9(9.7~16.2)

CTFI:无化疗期间;PFS:无进展生存期;OS:总生存期

对比拓扑替康(复发性 SCLC 二线治疗的当前标准),ORR 为 24.3%,中位 PFS 为 13.3 周,中位 OS 为 25.0 周[15-17],lurbinectedin 在 ORR 以及 OS 均有较明显优势,尤其在对“铂敏感”患者中。另一项多中心的Ⅱ期临床试验,评估单药 lurbinectedin 在包括 SCLC 在内的几种晚期实体瘤中的疗效和安全性。在 SCLC 队列中,治疗了 50 例患者,并评估了疗效。中位年龄为 60 岁,其中 29 例(58%)为男性,45 例(80%)ECOG PS 为 0 或 1,25 例(50%)的 CTFI≥90 d。20 例(40%)病情稳定,其中 6 例病程超过 4 个月。中位 DOR 为 5.3 个月,中位 PFS 为 4.2 个月(CTFI≥90 d 的患者为 4.7 个月)[8-9]。

Forster 等[18]报道了一项关于 lurbinectedin 联合阿霉素、紫杉醇以及单药治疗的疗效及安全性的回顾分析。在 lurbinectedin 联合阿霉素的试验(PM1183-A003-01,L+DOX)中设置 2 组,A 组(n=21)阿霉素的剂量为 50 mg·m^{-2},lurbinectedin 的剂量为 3~5 mg 固定剂量(FD),均在每个 21 d 周期的 d 1 使用,并在阿霉素的累积剂量达到 450 mg·m^{-2} 后,lurbinectedin 的 FD 改为 7 mg。在未进行预防性使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的 10 例患者中,观察到高热中性粒细胞减少症的剂量限制性毒性,故而在 B 组(n=27)中对剂量进行了调整,将阿霉素的剂量减少 20% 至 40 mg·m^{-2}, lurbinectedin 的剂量调整为 2.0 mg·m^{-2} 且限制体表面积上限为 2.0 m^2,当阿霉素的累积剂量达到 450 mg·m^{-2} 后,继续以 lurbinectedin 4.0 mg·m^{-2} 进行试验直至到达终点。

在 lurbinectedin 联合紫杉醇的试验(PM1183-A-007-13,L+TAX,n=7)中招募的患者最多 2 次化疗后进展。每周使用紫杉醇 FD 80 mg·m^{-2},每 3 周 1 次静脉注射 lurbinectedin 2.2 mg·m^{-2},18 周后单独使用 lurbinectedin 直至到达终点。

一项Ⅱ期、多中心、标签公开、探索性临床试验(PM1183-B005-14,n=36),lurbinectedin 单药治疗,招募的患者少于 2 次化疗后进展,每 3 周静脉注射 1 次,3.2 mg·m^{-2}。试验结果见表 2。

表 2 不同方案治疗效果

项目	L+DOX		L+TAX	L(单药治疗)
	A 组(n=21)	B 组(n=27)	(n=7)	(n=36)
CR	2(10%)	1(4%)	1(14%)	—
PR	12(57%)	9(33%)	4(57%)	13(36%)
ORR	14(67%)	10(37%)	5(71%)	13(36%)
SD	3(14%)	9(33%)	—	14(39%)
PD	4(19%)	8(30%)	2(29%)	9(25%)
DCR	17(81%)	19(70%)	5(71%)	27(75%)
DOR/个月	4.5	5.2	2.3	6.2+
PFS(CTFI>30 d)/个月	4.7	5.3	3.9	3.1+
PFS(CTFI≥90 d)/个月	5.8	6.2	3.9	4.6+

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;DCR:疾病控制率

从试验数据可以看到,在 DOR,DCR 尤其是在“铂敏感”患者的 PFS 上,无论是 lurbinectedin 单药治疗或是联合阿霉素与紫杉醇,均优于复发性 SCLC 当前标准治疗药拓扑替康。在 lurbinectedin 联合阿霉素中,可逆性骨髓抑制较为常见,表现为中性粒细胞减少、血小板减少和发热性中性粒细胞减少。A

组有 71% 患者使用了 G-CSF 用于控制不良反应，33% 患者进行减量以及 38% 患者延长周期。在 B 组中分别为 43%，21%，39%。骨髓抑制是短暂的，可通过周期延迟、剂量减少和 G-CSF 成功治疗[19]。

4 药物相互作用

lurbinectedin 经 CYP3A4 代谢，与强效或中效 CYP3A 抑制剂合用，lurbinectedin 代谢减慢，会增加其暴露量，这可能会增加不良反应的发生率和严重程度，应避免使用或考虑降低 lurbinectedin 的剂量。与强效或中效 CYP3A 诱导剂合用可降低 lurbinectedin 的全身暴露量，降低疗效，同样应避免合用。尚未进行与 CYP3A4 酶诱导剂或抑制剂相互作用的具体研究，尽量避免合用。

5 安全性

lurbinectedin 较为常见的不良反应包括可逆性骨髓抑制和肝损伤。

在 554 例接受 lurbinectedin 治疗的晚期实体瘤患者的临床研究中，41% 的患者发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少，中位发病时间为 15 d，中位持续时间为 7 d。7% 的患者出现发热性中性粒细胞减少症，2% 的患者中出现败血症，其中一半的患者发生致命的败血症（所有病例均发生在 SCLC 以外的实体瘤患者中）。3 级或 4 级血小板减少症的发生率为 10%，中位发病时间为 10 d，中位持续时间为 7 d。17% 的患者发生 3 级或 4 级贫血。

分别在 6% 和 3% 的患者中观察到 ALT 和 AST 的 3 级升高，4 级 ALT 和 AST 升高分别为 0.4% 和 3%。出现 3 级以上转氨酶升高的中位时间为 8 d，中位持续时间为 7 d。

在 554 例实体瘤患者中，包括 105 例 PM1183-B-005-14（研究 B-005）中的 SCLC 患者，其中有 24% 的患者暴露了 6 个月或更长时间，5% 的患者暴露了 1 年以上。

在 B-005 研究中，对 105 例先前接受过 SCLC 治疗的患者进行了 lurbinectedin 的安全性评估。患者每 21 d 静脉注射 lurbinectedin 3.2 $mg\cdot m^{-2}$。该研究中的所有患者均接受了由皮质类固醇和 5-羟色胺拮抗剂组成的预先规定的止吐方案。患者可以接受 G-CSF 进行二级预防（即在患者 WBC 最初下降之后），但不能进行一级预防。

接受 lurbinectedin 的患者中有 34% 发生了严重不良反应，其中≥3% 发生率的严重不良反应包括肺炎、发热性中性粒细胞减少、中性粒细胞减少、呼吸道感染、贫血、呼吸困难和血小板减少。

B-005 研究中有 2 例患者（1.9%）因不良反应而永久停药。不良反应分别为周围神经病和骨髓抑制。30.5% 的患者出现剂量中断，其中≥3% 发生率的不良反应包括中性粒细胞减少和低白蛋白血症。25% 的患者减少了剂量，不良反应发生率≥3% 包括中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少和疲劳。

最常见的不良反应（≥20%）包括试验室异常，如白细胞减少、淋巴细胞减少、疲劳、贫血，中性粒细胞减少、肌酐增加、ALT 增高、血糖增高、血小板减少症、恶心、食欲下降、肌肉骨骼疼痛、白蛋白减少、便秘、呼吸困难、低钠、AST 增高、呕吐、咳嗽、低镁和腹泻。

动物实验数据表明，孕妇给药可引起对胎儿的损伤，在孕早期对怀孕大鼠静脉注射单一的 lurbinectedin 0.6 $mg\cdot m^{-2}$（约为人类推荐临床剂量的 0.2 倍）会导致胚胎致死，建议有生育潜力的女性患者在使用 lurbinectedin 治疗期间以及最终剂量后的 6 个月内使用有效的避孕方法，男性在接受 lurbinectedin 治疗期间以及最终剂量后的 4 个月内使用有效的避孕方法。在儿科患者中的安全性和有效性尚未确定。目前尚无关于人乳中存在 lurbinectedin 或其对母乳喂养的孩子或产奶量的影响数据，由于潜在的严重不良反应，建议在治疗期间及最终剂量 2 周内避免母乳喂养。

105 例服用 lurbinectedin 的 SCLC 患者中，有 37 例（35%）年龄 >65 岁，其中 9 例（9%）年龄 >75 岁。年龄较大和较年轻的患者之间未观察到总体疗效差异。>65 岁患者严重不良反应的发生率高于 <65 岁的患者（分别为 49% 和 26%）。>65 岁患者最常见的严重不良反应与骨髓抑制有关，包括发热性中性粒细胞减少症（11%）、中性粒细胞减少症（11%）、血小板减少症（8%）和贫血（8%）。

尚未研究中度或重度肝功能损害（总胆红素 >1.5 倍 ULN 且任意 AST）对 lurbinectedin 的药动学影响。对于轻度肝功能不全（总胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN，或总胆红素在 1.0 ~ 1.5 倍 ULN 之间且任意 AST）的患者，不建议调整 lurbinectedin 的剂量。

6 用法与用量

6.1 推荐剂量 注射用 lurbinectedin 4 mg 冻干粉装在单剂量小瓶中，每 21 d 静脉输注，推荐剂量为 3.2 $mg\cdot m^{-2}$，滴注时间在 6 min 以上，直到疾病进

展或出现不可接受的毒性。开始使用 lurbinectedin 治疗前,确保绝对中性粒细胞计数(ANC)至少为 1 500 mm^{-3}并且血小板计数至少为 100 000 mm^{-3}。

6.2 不良反应的剂量调整 lurbinectedin 首次服用因不能耐受不良反应,剂量减为 2.6 $mg\cdot m^{-2}$,21 d 为一周期,第 2 次减量至 2.0 $mg\cdot m^{-2}$,如仍不能耐受则永久停药。仅出现 4 级中性粒细胞减少症(中性粒细胞计数 < 500 mm^{-3})的患者可以接受 G-CSF 预防,而不是接受 lurbinectedin 减量治疗。具体剂量调整办法见表 3。

表 3 不良反应的剂量调整[20]

不良反应	严重程度	剂量调整
中性粒细胞减少	4 级	停用直至不良反应等级降至 1 级,接受 G-CSF 预防,并以相同剂量继续使用
	任何等级的发热性中性粒细胞减少症	停用直至不良反应等级降至 1 级,减量继续使用
血小板减少	3 级伴出血或 4 级	停用直至血小板计数≥100 000 mm^{-3}, 减量继续使用
肝损伤及其他不良反应	2 级	停用直至不良反应等级降至 1 级,以相同剂量继续使用
	3 级	停用直至不良反应等级降至 1 级,减量继续使用

6.3 预防用药 考虑服用皮质类固醇(地塞米松 8 mg 静脉注射或等效剂量)、5-羟色胺拮抗剂(昂丹司琼 8 mg 静脉注射或等效剂量)用于预防呕吐。

6.4 配置与存储 将 8 mL 灭菌注射用水注入小瓶中,得到含有 0.5 $mg\cdot mL^{-1}$ lurbinectedin 的复溶溶液(计算出的浓度为 0.47 $mg\cdot mL^{-1}$,基于 8.5 mL 的最终体积),摇动小瓶直至完全溶解。目视检查溶液中是否有颗粒物和变色。配置的复溶溶液为澄清、无色或微黄色的溶液,基本上不含可见颗粒。

计算所需复溶溶液的体积:

体积/mL = 体表面积/m^2 × 个体剂量/$mg\cdot m^{-2}$ ÷0.5 $mg\cdot mL^{-1}$

通过中央静脉管给药时,将适量的复溶溶液稀释于至少 100 mL 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中,通过外周静脉管给药时则稀释于至少 250 mL 0.9% 氯化钠注射液 5% 葡萄糖注射液中,目视检查溶液中是否有颗粒物和变色。

如果未在配制或稀释后立即使用 lurbinectedin 溶液,则配制后包括输注时间在内,至多可保存 24 h,室温或在 2 ℃ ~8 ℃条件下冷藏均可。

7 最新研究进展

ATLANTIS 研究[21](NCT02566993)是一项随机、多中心、标签公开的Ⅲ期临床试验,试验设计旨在确定在二线治疗的 SCLC 患者中,与现有标准拓扑替康或 CAV 化疗相比,lurbinectedin 和阿霉素的组合是否能改善 OS。试验组的 d 1 接受阿霉素 40 $mg\cdot m^{-2}$和 lurbinectedin 2.0 $mg\cdot m^{-2}$的治疗,21 d 为一疗程。对照组分为 2 组,一组 d 1 ~ d 5 接受拓扑替康 1.5 $mg\cdot m^{-2}$,对于肌酐清除率 < 60 $mL\cdot min^{-1}$ 的患者,相应降低剂量,另一组 d 1 接受环磷酰胺 1 000 $mg\cdot m^{-2}$,阿霉素 45.0 $mg\cdot m^{-2}$,长春新碱 2.0 mg FD 治疗。试验组与对照组均最多允许 10 个周期的含阿霉素的治疗方案,试验组继续治疗,剂量为 3.2 $mg\cdot m^{-2}$。所有治疗组中的患者都将接受主要的 G-CSF 预防,其预防措施的类型、剂量和方案应根据机构标准规范和指南进行。这项研究的结果将有助于确定 lurbinectedin/阿霉素在铂类化疗进展后 SCLC 患者的最佳二线治疗方案。该研究已于 2020 年 2 月完成,截至目前试验结果尚未公开。

8 结语

SCLC 的治疗方案及最终结局在近 20 年内并没有太大改变,可以肯定的是 lurbinectedin 给实体肿瘤包括 SCLC、乳腺癌、卵巢癌等治疗带来了更多的可能。lurbinectedin 作为新上市的 RNA 聚合酶Ⅱ抑制剂,通过影响肿瘤细胞的转录增殖过程,最终引起肿瘤细胞的凋亡。就目前研究结果来看,无论是单药治疗还是联合阿霉素或紫杉醇,都有确切的疗效及可接受的安全性。

[参 考 文 献]

[1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015,65(2): 87 - 108.

[2] 王玮. 浅析我国的药品专利期限补偿制度[J]. 中国医药工业杂志, 2021,52(1): 143 - 146.

[3] JALAL SI, LAVIN P, LO G, *et al*. Carboplatin and etoposide with or without palifosfamide in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter, adaptive, randomized phase Ⅲ study (MATISSE)[J]. *Clin Oncol*, 2017,35(23): 2619 - 2623.

[4] TISEO M, BONI L, AMBROSIO F, *et al*. Italian, multicenter, phase Ⅲ, randomized study of cisplatin plus etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer: the GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial [J]. *Clin Oncol*, 2017,35(12):1281 - 1287.

[5] RECK M, LUFT A, SZCZESNA A,*et al*. Phase Ⅲ randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *Clin Oncol*, 2016,34 (31):3740 - 3748.

[6] VIDETIC GMM, STITT LW, DAR AR, *et al*. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival[J]. *J Clin Oncol*,2003,8(25):1544 - 1549.

[7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Small Cell Lung Cancer (2020 Version Ⅲ)[EB/OL]. (2020 - 02 - 11). http://www.nccn.org.

[8] TRIGO J, SUBBIAH V. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial[J]. *Lancet Oncol*,2020 21(5):645 - 654.

[9] 张良,刘显红,柳影,等. 三药联合化疗和单药拓扑替康二线治疗小细胞肺癌的疗效和安全性比较[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(3):133 - 137.

[10] OWONIKOKO TK, BEHERA M, CHEN Z, *et al*. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(5):866 - 872.

[11] FDA. Lurbinectedin[EB/OL]. (2020). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf.

[12] 邸明一,张力. 小细胞肺癌药物治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(10):418 - 423.

[13] SANTAMARIA NUNEZ G, ROBLES CM, GIRAUDON C, *et al*. Lurbinectedin specifically triggers the degradation of phosphorylated RNA polymerase Ⅱ and the formation of DNA breaks in cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*,2016,15(10):2399 - 2412.

[14] KAUFFMANN-GUERRERO D, HUBER RM. Orphan drugs in development for the treatment of small-cell lung cancer: emerging data on lurbinectedin[J]. *Lung Cancer (Auckl)*,2020,11: 27 - 31.

[15] VON PAWEL J, SCHILLER JH, SHEPHERD FA, *et al*. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999,17(2):658 - 667.

[16] VON PAWEL J, JOTTE R, SPIGEL DR, *et al*. Randomized Phase Ⅲ trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(35): 4012 - 4019.

[17] EVANS TL, CHO BC, UDUD K, *et al*. Cabazitaxel versus topotecan in patients with small-cell lung cancer with progressive disease during or after first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2015,10(8): 1221 - 1228.

[18] FORSTER M, OLMEDO ME, CALVO E, *et al*. "Activity of lurbinectedin as single agent and in combination in patients with advanced small cell lung cancer (SCLC)."[J]. *Lung Cancer: J Int Assoc Study Lung Cancer*,2018, 115(Suppl 1): S72 - S72.

[19] CALVO E, MORENO V, FLYNN M, *et al*. Antitumor activity of lurbinectedin (PM01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: results from a phase I study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2559 - 2566.

[20] CTCAE v4.0,Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. [2011 - 09 - 01]. http://WWW.Calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra-cont_ed/06a_CTCAE_Setser_062009.pdf.

[21] FARAGO AF, DRAPKIN BJ, LOPEZ-VILARINO DE RAMOS JA, *et al*. ATLANTIS: a phase Ⅲ study of lurbinectedin/doxorubicin versus topotecan or cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine in patients with small-cell lung cancer who have failed one prior platinum-containing line[J]. *Fut Oncol*,2019, 15(3): 231 - 239.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 01 - 28