中国药业
China Pharmaceuticals
2021年11月5日 第30卷第21期
Vol. 30, No. 21, November 5, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.21.034

肿瘤靶向药物研究进展*

李雁铭[1,2],赵志刚[1△]

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部,北京 100070; 2. 首都医科大学药学院,北京 100069)

摘要:目的 促进临床肿瘤靶向药物的合理使用。**方法** 统计肿瘤靶向药物的分类、作用靶点、特点、临床应用及纳入国家医保目录的药物,并比较其在中国和美国的上市情况和适应证差异。**结果** 肿瘤靶向药物可分为单克隆抗体和小分子抑制剂两类,具有疗效好、副作用小等特点,其作用靶点包括B淋巴细胞抗原CD_{20}、人表皮生长因子受体2、血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子受体等,可用于治疗白血病、淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤等。截至2020年底,共有47种肿瘤靶向药物纳入国家医保目录,包括伊尼妥单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、氟马替尼、阿美替尼等;美国食品药物管理局获批上市的抗肿瘤靶向药物超过100种,其中27种为单克隆抗体;我国国家药品监督管理局共批准49种肿瘤靶向药物上市,包括14种国产原研药物;部分药物在中、美两国获批的适应证不同,包括厄洛替尼、利妥昔单抗、舒尼替尼、贝伐珠单抗等。**结论** 临床用药应在遵循指南的基础上,评估使用肿瘤靶向药物的可能性,并结合个体因素制订个体化方案,最大限度地延长患者的生存期。

关键词:肿瘤;靶向药物;单克隆抗体;小分子抑制剂;合理用药

中图分类号:R979.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)21－0128－07

Research Progress of Anti－Tumor－Targeted Drugs

LI Yanming[1,2], *ZHAO Zhigang*[1]

(*1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070; 2 School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing, China 100069*)

Abstract: Objective To promote the rational clinical application of anti－tumor－targeted drugs. **Methods** The classification, action targets, characteristics, clinical application of anti－tumor－targeted drugs and those included in the *China's National Reimbursement Drug List* (NRDL) were summarized, and differences in the marketing situation and indications of anti－tumor－targeted drugs between China and the United States were compared. **Results** Anti－tumor－targeted drugs can be divided into two types: monoclonal antibodies and small molecule inhibitors. They have excellent efficacy and low side effects, their targets include B lymphocyte antigen CD_{20}, human epidermal growth factor receptor 2, vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor, which can be used in the treatment of leukemia, lymphoma, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, kidney cancer, gastric cancer, colorectal cancer, multiple myeloma and so on. As of 2020, a total of 47 anti－tumor－targeted drugs had been included in the NRDL, including inetetamab, tislelizumab, toripalimab, flumatinib, almonertinib and so on. There are more than 100 anti－tumor－targeted drugs approved by the Food and Drug Administration(FDA), of which 27 are monoclonal antibodies. There are 49 anti－tumor targeted drugs approved for marketing by the National Medical Products Administration(NMPA), including 14 domestic original drugs. Some drugs have different approved indications in China and the United States, including erlotinib, rituximab, sunitinib, bevacizumab and so on. **Conclusion** In order to maximize the survival time of patients, the clinical medication should evaluate the possibility of patients using anti－tumor－targeted drugs and formulate individual plans on the basis of relevant guidelines.

Key words: tumor; targeted drugs; monoclonal antibody; small molecule inhibitors; rational drug use

靶向治疗通过相应靶点选择性干预肿瘤细胞的过度增殖、浸润和转移,具有疗效高、副作用小的特点,人们可基于肿瘤的分子学特征进行药物靶向治疗。自20世纪90年代首个单克隆抗体利妥昔单抗入市以来,美国食品药物管理局(FDA)已批准上市了超过100种分子靶向药物。近年来,随着国家鼓励抗肿瘤药物进口政策的推进及多个本土创新靶向药物的上市,靶向药物在我国获批数量迅速增长。为此,中国和美国上市的肿瘤靶向药物的分类、作用靶点、特点、临床应用、纳入国家医保目录的药物等方面进行综述,并比较其在中美两国的上市情况和适应证差异,为临床治疗方案的选择提供参考。

1 药物分类、作用靶点与特点

1.1 分类与作用靶点

肿瘤靶向药物只对肿瘤细胞起作用,其作用机制是

*基金项目:北京市医院管理局重点医学专业发展计划[ZYLX201827]。

第一作者:李雁铭,女,硕士,药师,研究方向为临床药学,(电话)010－59978036(电子信箱)liyanming0215@sina.com。

△通信作者:赵志刚,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学、药事管理学与合理用药,(电子信箱)1022zzg@sina.com。

以肿瘤分子病理过程的关键调控分子为靶点阻止肿瘤细胞生长和转移。根据药物的作用靶点和性质，可将靶向药物分为单克隆抗体和小分子抑制剂。

单克隆抗体药物能特异性识别肿瘤相关抗原，介导抗体和补体依赖的细胞毒性作用，杀死肿瘤细胞[1]，游离于血液中的生长因子或细胞外受体酪氨酸激酶通常是单克隆抗体的靶点。常见靶点有 B 淋巴细胞抗原 CD_{20}、人表皮生长因子受体 2（HER2）、血管内皮细胞生长因子（VEGF）、表皮生长因子受体（EGFR）等，代表药物有利妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗等。

小分子靶向药物是以细胞信号转导通路中关键激酶为靶点的药物，主要分为酪氨酸激酶抑制剂（TKI）和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂[2]。常见小分子抑制剂靶点有 EGFR、血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）、BCR－ABL 融合基因、间变性淋巴瘤激酶（ALK）、迅速加速纤维肉瘤（RAF）、丝裂素活化蛋白激酶（MEK）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）等，代表药有吉非替尼、索拉非尼、伊马替尼、曲美替尼、依维莫司等。

1.2 特点

肿瘤靶向药物以靶点为给药指征，不同基因型的患者使用相同靶向药物的疗效大不相同。如曲妥珠单抗只适用于 HER2 阳性的乳腺癌和胃癌患者，吉非替尼只适用于 EGFR 基因敏感突变的患者。对于有明确靶点的药物，须经过靶点检测方可使用。

肿瘤靶向药物的给药剂型根据药物性质通常分为注射剂和口服制剂。单克隆抗体能识别细胞外靶点，则以注射剂为主；小分子抑制剂的相对分子质量较小，临床常以口服给药。

多数肿瘤靶向药物使用一段时间后会出现耐药，其发生机制非常复杂。小分子 TKI 的耐药机制是通过导致 EGFR 突变，降低药物结合亲和力，进而降低疗效。1 项 IRIS 研究中，经过 5 年的随访，大约 17% 的慢性髓系白血病患者对伊马替尼产生了抗药性[3]。第 1 代小分子 TKI 耐药后，可换成第 2 代或第 3 代治疗。

2 临床应用

2.1 白血病

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病，根据肿瘤病程及分化程度可分为急性和慢性，根据肿瘤细胞类型可分为淋巴细胞或髓细胞型等[4]。目前以伊马替尼为代表的 TKI 已取代造血干细胞移植，成为慢性髓性白血病（CML）患者的首选一线方案[5]。TKI 主要通过抑制 BCR－ABL 融合蛋白发挥抗白血病作用。目前，伊马替尼、尼洛替尼及我国自主研发的氟马替尼均获得国家药品监督管理局（NMPA）批准用于慢性期患者的一线治疗；博舒替尼和普纳替尼为未在我国上市但 FDA 批准用于治疗 CML 的药物。JIANG 等[6]进行的最新临床试验结果显示，第 3 代 TKI 在耐药患者中活性显著。对于无 del（17p）/TP53 基因突变的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤，一线治疗方案推荐利妥昔单抗联合化学治疗（简称化疗）；对于有以上基因突变的一线治疗建议使用伊布替尼[7]。此外，急性髓系白血病的靶向治疗已进入美国国立综合癌症网络（NCCN）指南，亟待有更多肿瘤靶向药物在我国上市。

2.2 淋巴瘤

淋巴瘤是源于淋巴系统的恶性肿瘤，可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。化疗和放射治疗（简称放疗）是淋巴瘤最主要的治疗方案[8]。国内上市的淋巴瘤靶向药物有硼替佐米、来那度胺、伊布替尼、纳武单抗、西罗莫司、帕博利珠单抗和利妥昔单抗。目前，靶向药物一般与化疗药物联合治疗复发/难治性淋巴瘤。程序性死亡受体 1（PD－1）抗体单药及联合治疗在复发/难治性霍奇金淋巴瘤中显示出良好的耐受性和治疗效果。1 项来那度胺联合利妥昔单抗治疗滤过性淋巴瘤的Ⅲ期临床试验结果提示，单用靶向疗法疗效较好[9]。此外，新型靶向药物如西达本胺[10]和罗米地辛[11]等均显示一定疗效。

2.3 乳腺癌

乳腺癌为女性常见癌症，靶向疗法是治疗乳腺癌的常见手段。目前，针对乳腺癌的治疗靶点主要包括 HER2，VEGF，EGFR，PARP，mTOR 等[12－13]。20% ～30% 的乳腺癌患者 HER2 过表达。抗 HER2 靶向药物主要包括单克隆抗体（如曲妥珠单抗）、小分子 TKI（如拉帕替尼）和单抗与化疗药物的偶联体。曲妥珠单抗是首个获批的乳腺癌靶向药物，在辅助治疗及转移性治疗方面占主导地位。2019 年底，FDA 批准抗体偶联体 Enhertu 用于接受过 2 种及其以上抗 HER2 疗法的转移性乳腺癌。2020 年 1 月，偶联体恩美曲妥珠单抗在国内获批用于接受紫杉烷类联合曲妥珠单抗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌。此外，依维莫司通过抑制 mTOR，逆转内分泌治疗耐药，联合依西美坦治疗激素受体阳性且 HER2 阴性的晚期乳腺癌疗效良好[14]，已被 FDA 批准上市。

2.4 前列腺癌

前列腺癌为发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤，好发于 60 岁以上男性群体。前列腺癌的非手术疗法包括内

分泌疗法、放疗、化疗、靶向和免疫疗法。靶向疗法常用于治疗去势抵抗性前列腺癌(CRPC)[15]。我国最早获批治疗前列腺癌的靶向药物为阿比特龙,通过靶向细胞色素(CYP)P450 C17抑制睾丸、肾上腺、前列腺癌组织中雄激素的合成,进而抑制癌细胞增殖。最近的1项临床Ⅲ期试验PROfound结果显示,PARP抑制剂奥拉帕利用于同源重组修复基因突变的CRPC时,较新型内分泌疗法疗效更好[16]。此外,FDA批准舒单抗用于治疗前列腺癌内分泌导致的骨量流失。

2.5 肺癌

肺癌是下呼吸系统表皮细胞产生的恶性肿瘤,按细胞形态可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)[17]。靶向治疗多用于NSCLC,分子靶点主要包括EGFR,ALK,ROS1等[18],常用靶向药物包括吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼、纳武利尤单抗、阿法替尼、帕博利珠单抗等。第1代TKI用于EGFR敏感的NSCLC,出现耐药后可使用奥希替尼或阿来替尼等第3代TKI替换。帕博利珠单抗联合化疗用于EGFR阴性和ALK阴性的转移性非鳞状NSCLC的一线治疗。KRAS抑制剂AMG 510治疗NSCLC的Ⅰ期临床试验显示,34例患者的疾病控制率高达96%,总体反应率高达48%[19]。2020年2月,国内上市了第1个用于小细胞肺癌的靶向药物阿替利珠单抗,联合化疗用于一线治疗。

2.6 肾癌

肾细胞癌为起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,又称肾癌,占肾脏恶性肿瘤的80%~90%。其中,肾透明细胞癌占肾癌发病率的60%~85%[20]。截至2019年底,FDA已先后批准12种靶向药物用于晚期肾癌,分别为厄洛替尼、舒尼替尼、索拉非尼、培唑替尼、西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗、阿昔替尼、卡博替尼、仑伐替尼、纳武单抗、Aldesleukin。主要治疗靶点为VEGF、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子α(TGF-α)。国内首先考虑TKI用于不能手术的晚期肾癌[21]。此外,FDA还批准帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

2.7 胃癌

胃癌的初期症状较轻微,故不少胃癌患者确诊时已为中晚期。目前获批用于晚期胃癌靶向治疗的药物有曲妥珠单抗、雷莫芦单抗、帕博利珠单抗和阿帕替尼[22]。曲妥珠单抗联合化疗为HER2阳性胃癌患者的一线疗法,雷莫芦单抗和帕博利珠单抗被FDA批准用于晚期胃癌的二线治疗,阿帕替尼和纳武利尤单抗在我国主要用于胃癌的三线姑息治疗[23]。

2.8 结直肠癌

大多数结直肠癌开始时只表现为结肠壁上的微小、良性增生,若息肉未得到及时治疗,可转变成癌。晚期结直肠癌患者可通过靶向药物辅助治疗,以延长生存时间[24]。可实现治疗的靶点有VEGF,VEGFR,EGFR,PD-1,BRAF等[25-26]。截至2020年4月,国内外已获批的靶向药物有西妥昔单抗、帕尼单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼、阿柏西普、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、纳武利尤单抗、康奈非尼、伊匹单抗等。FUKUOKA等[27]研究显示,33%的结直肠癌患者取得了客观缓解。因此,瑞戈非尼联合PD-1单抗的治疗方案受到了广泛关注,瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗转移性结直肠癌的Ⅲ期临床试验亦随之启动。

2.9 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤为骨髓浆细胞恶性增殖性疾病,可破坏骨骼和肾脏及机体的造血功能[28]。活动性骨髓瘤的首选治疗方案为药物联合治疗,一线治疗靶向药物为硼替佐米和来那度胺[29]。有研究显示,埃罗妥珠单抗、来那度胺和地塞米松联合治疗能提高患者的反应性和延长其无病生存期[30]。

3 纳入国家医保目录的肿瘤靶向药物

近年来,越来越多的靶向药物经过谈判降价,按乙类支付进入我国医保。截至2020年底,共有47种肿瘤靶向药物纳入国家医保(见表1),较2017年多了28种。其中,2020年较2019年新增肿瘤靶向药物10种,分别为伊尼妥单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、卡瑞丽珠单抗、氟马替尼、阿美替尼、泽布替尼、达拉非尼、曲美替尼、仑伐替尼。

4 中美两国抗肿瘤靶向药物上市情况及适应证比较

截至2020年底,FDA获批上市的靶向药物超过100种(见表2)。其中,只有27种属单克隆抗体,其余均为小分子靶向药物;我国NMPA共批准了49种肿瘤靶向药物,较2017年底增加了26种,新上市的靶向药物覆盖肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤等10余种肿瘤适应证。自2008年第1个国产肿瘤靶向药物尼妥珠单抗上市以来,目前已有14种国产原研靶向药物获批上市,分别为埃克替尼、阿帕替尼、西达本胺、安罗替尼、吡咯替尼、呋喹替尼、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、氟马替尼、尼拉帕利、阿美替尼等。

部分在中国上市的进口靶向药物获批的适应证与FDA不同(见表3)。当国内上市的抗肿瘤药物不能满足患者的用药需求,或无更好治疗手段等特殊情况时,在

表 1 进入我国医保目录的 47 种肿瘤靶向药物（截至 2020 年底）

Tab. 1 The 47 anti－tumor－targeted drugs listed in China′s NRDL（as of 2020）

药品名称	分子靶点	适应证
利妥昔单抗	CD_{20}	复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤，Ⅲ/Ⅳ期滤泡性非霍奇金淋巴瘤，弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤
埃克替尼	EGFR	EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC
吉非替尼	EGFR	晚期 NSCLC
伊马替尼	ABL,PDGFR,Kit	慢性髓性或急性淋巴白血病，胃肠间质瘤
达沙替尼	ABL,Src,Kit	对伊马替尼耐药或不耐受的慢性髓细胞白血病
舒尼替尼	PDGFR,VEGFR,Kit	晚期肾细胞癌，胃肠间质瘤，转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤
硼替佐米	蛋白酶体	多发性骨髓瘤，复发或难治性套细胞淋巴瘤
西妥昔单抗	EGFR	转移性结直肠癌
贝伐珠单抗	VEGF	晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞状 NSCLC
尼妥珠单抗	EGFR,HER2	与放射治疗联合治疗 EGFR 表达阳性的Ⅲ/Ⅳ期鼻咽癌
曲妥珠单抗	HER2	转移性乳腺癌或转移性胃癌
伊尼妥单抗	HER2	HER2 阳性的转移性乳腺癌
帕妥珠单抗	HER2	局部晚期、炎性或早期乳腺癌患者的新辅助治疗
信迪利单抗	PD－1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤
替雷利珠单抗	PD－1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤，局部晚期或转移性尿路上皮癌，局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC，肝癌
特瑞普利单抗	PD－1	不可切除或转移性黑色素瘤
卡瑞丽珠单抗	PD－1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤，晚期肝癌，EGFR 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC，局部晚期或转移性食管鳞癌
厄洛替尼	EGFR	晚期 NSCLC
氯马替尼	ABL	费城染色体阳性的 CML
阿美替尼	EGFR	EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
阿法替尼	EGFR,HER2/4	局部晚期或转移性 NSCLC
奥希替尼	EGFR	局部晚期或转移性 NSCLC
克唑替尼	ALK,MET,ROS1	局部晚期或转移性 NSCLC，ROS1 阳性的晚期 NSCLC
安罗替尼	VEGFR,PDGFR,Kit	进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC
伊沙佐米	蛋白酶体	多发性骨髓瘤
维莫非尼	BRAF	不可切除或转移性黑色素瘤
西达本胺	HDAC	复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤
伊布替尼	BTK	套细胞淋巴瘤，慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
尼洛替尼	ABL,Kit	费城染色体阳性的慢性髓性白血病慢性期或加速期
瑞戈非尼	VEGFR,PDGFR,Kit	肝细胞癌，转移性结直肠癌，胃肠道间质瘤
培唑帕尼	VEGFR,PDGFR,Kit	晚期肾癌
索拉非尼	BRAF,VEGFR,FLT－3,PDGFR	肾癌，肝癌，局部复发或转移性分化型甲状腺癌
阿昔替尼	VEGFR	进展期肾癌
阿帕替尼	VEGFR	进展或复发的晚期胃腺癌或胃－食管结合部腺癌
塞瑞替尼	ALK	局部晚期或转移性 NSCLC
阿来替尼	ALK	局部晚期或转移性 NSCLC
呋喹替尼	VEGFR	转移性结直肠癌
吡咯替尼	HER2	复发或转移性乳腺癌
芦可替尼	JAK	原发性骨髓纤维化
泽布替尼	BTK	成人套细胞淋巴瘤，慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
达拉非尼	BRAF V600	不可切除或转移性黑色素瘤
曲美替尼	BRAF V600	不可切除或转移性黑色素瘤
仑伐替尼	VEGFR,FGF,PDGFR	肝癌
奥拉帕利	PARP	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌
依维莫司	mTOR	晚期肾细胞癌，进展期胰腺神经内分泌瘤，非功能性胃肠道或肺源神经内分泌肿瘤，肾血管平滑肌脂肪瘤，结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞星型细胞瘤
阿比特龙	CYP17A1	转移性 CRPC，高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌
来那度胺	CRBN	多发性骨髓瘤

注：PDGFR 为血小板衍生生长因子受体，HDAC 为组蛋白去乙酰化酶，BTK 为布鲁顿氏酪氨酸激酶，FLT3 为 FMS 样酪氨酸激酶 3，JAK 为两面神激酶。

Note：PDGFR = platelet－derived growth factor receptor，HDAC = histone deacetylase，BTK = Bruton′s tyrosine kinase，FLT3 = FMS like tyrosine kinase 3，JAK = Janus Kinase.

一定条件下经过医师和药师的指导可超说明书用药，或采购其他国家或地区的药物进行治疗。

5 小结

随着癌症治疗临床实践的快速发展，肿瘤医学正向个体化、精准治疗的方向转变。靶向药物得通过检测基因靶点制订个体化治疗方案，较传统化疗疗效好、安全性高，已成为近年来肿瘤医学的研究热点。近年来，在国家政策的推进下，国内批准上市的肿瘤靶向药物数量越来越多，纳入国家医保目录的靶向药物数量亦大幅提升。然而，目前上市的抗肿瘤药物仍不能完全满足肿瘤患者的用药需求。同时，大量新药和新适应证的获批，使得合理用药（安全性、有效性、经济性、适宜性）也面临挑战。因此，组建多学科团队，依据循证医学证据，精准用药，以实现疗效最大和不良反应最低。

参考文献

[1] SHUPTRINE CW，SURANA R，WEINER LM. Monoclonal antibodies for the treatment of cancer[J]. Seminars in Cancer Biology，2012，22(1)：3－13.

[2] FALZONE L，SALOMONE S，LIBRA M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium[J]. Front Pharmacol，2018，9：1300.

[3] DRUKER BJ，GUILHOT F，O′BRIEN SG，et al. Five－year follow－up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med，2006，355(23)：2408－2417.

[4] VOELKER R. Targeted Therapy for Adult Leukemia[J]. JAMA，2017，318(13)：1214.

[5] 中华医学会血液学分会．慢性髓性白血病中国诊断与治疗

表2 中国与美国上市的肿瘤靶向药物(截至2020年)

Tab. 2 Anti-tumor-targeted drugs approved for marketing by NMPA and FDA(as of 2020)

中文通用名	FDA批准年份	英文通用名	肿瘤类型
利妥昔单抗*	1997	rituximab	非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病
曲妥珠单抗*	1998	trastuzumab	乳腺癌,胃或胃食管交界腺癌
伊马替尼*	2001	imatinib	CML,急性淋巴细胞白血病,慢性嗜酸粒细胞性白血病,隆起性皮肤纤维肉瘤,胃肠道间质瘤
替伊莫单抗	2002	ibritumomab tiuxetan	非霍奇金淋巴瘤
硼替佐米*	2003	bortezomib	多发性骨髓瘤,套细胞淋巴瘤
托西莫单抗	2003	tositumomab	非霍奇金淋巴瘤
吉非替尼*	2003	gefitinib	NSCLC
贝伐珠单抗*	2004	bevacizumab	结肠直肠癌,非鳞状NSCLC,成胶质细胞瘤,肾细胞癌,宫颈癌,皮性卵巢癌,输卵管癌或原发性腹膜癌
尼妥珠单抗*	2004	nimotuzumab	胶质瘤
厄洛替尼*	2005	erlotinib	NSCLC,胰腺癌
索拉非尼*	2005	sorafenib	肝细胞癌,肾细胞癌,甲状腺癌
达沙替尼*	2006	dasatinib	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病
伏立诺他	2006	vorinostat	皮肤T细胞淋巴瘤
帕妥珠单抗*	2006	pertuzumab	乳腺癌
舒尼替尼*	2006	sunitinib	胃肠道间质瘤,肾细胞癌,胰腺神经内分泌瘤
帕尼单抗	2006	panitumumab	结直肠癌
尼洛替尼*	2007	nilotinib	慢性粒细胞白血病
替西罗莫司	2007	temsirolimus	肾癌
拉帕替尼*	2007	lapatinib	乳腺癌
罗米地辛	2009	romidepsin	皮肤T细胞淋巴瘤,外周T细胞淋巴瘤
帕唑帕尼	2009	pazopanib	肾细胞癌软组织肉瘤
西妥昔单抗*	2009	cetuximab	头部和颈部鳞状细胞癌,结直肠癌
依维莫司*	2009	everolimus	肾癌
奥法木单抗	2009	ofatumumab	慢性淋巴细胞白血病
地舒单抗*	2010	denosumab	多发性骨髓瘤,骨巨细胞瘤
本妥昔单抗	2011	brentuximab vedotin	经典霍奇金淋巴瘤,系统间变性大细胞淋巴瘤,原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
克唑替尼*	2011	crizotinib	NSCLC
维罗非尼	2011	vemurafenib	黑色素瘤,脂质肉芽肿病
伊普利姆玛	2011	ipilimumab	黑色素瘤
阿比特龙*	2011	abiraterone	前列腺癌
凡德他尼	2011	vandetanib	甲状腺髓样癌
艾日布林	2011	eribulin mesylate	乳腺癌
阿昔替尼*	2012	axitinib	晚期肾细胞癌
博舒替尼	2012	bosutinib	Ph*慢性粒细胞白血病
普纳替尼	2012	ponatinib	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病
卡非佐米	2012	carfilzomib	多发性骨髓瘤
维莫地吉	2012	vismodegib	基底细胞癌
美琥他辛	2012	omacetaxine mepesuccinate	慢性粒细胞白血病
瑞戈非尼	2012	regorafenib	结直肠癌,胃肠道间质瘤,肝细胞癌
卡博替尼	2012	cabozantinib	甲状腺髓样癌
恩美曲妥珠单抗*	2013	ado-trastuzumab emtansine	转移性乳腺癌
阿伦单抗	2013	alemtuzumab	复发型多发性硬化症
奥滨尤妥珠单抗	2013	obinutuzumab	慢性淋巴细胞白血病,滤泡性淋巴瘤
达拉菲尼*	2013	dabrafenib	黑色素瘤,NSCLC
曲美替尼*	2013	trametinib	黑色素瘤,NSCLC
依鲁替尼*	2013	ibrutinib	套细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤
泊马度胺	2013	pomalidomide	多发性骨髓瘤
阿法替尼*	2013	afatinib	鳞状NSCLC
阿柏西普	2014	ziv-aflibercept	转移性结肠直肠癌
艾乐替尼	2014	alectinib	NSCLC
贝利司他	2014	belinostat	外周T细胞淋巴瘤
伊德利塞	2014	idelalisib	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤
雷莫芦单抗	2014	ramucirumab	胃癌或胃食管交界性腺癌,NSCLC,结肠直肠癌
赛瑞替尼*	2014	ceritinib	NSCLC
贝林妥欧抗体*	2014	blinatumomab	急性淋巴细胞白血病
奥拉帕利*	2014	olaparib	上皮性卵巢癌,输卵管癌或腹膜癌,乳腺癌
拉米卡单抗	2014	ramucirumab	NSCLC
纳武单抗*	2014	nivolumab	黑色素瘤
帕博利珠单抗*	2014	pembrolizumab	黑色素瘤,肺癌,头颈癌,霍奇金淋巴瘤,胃癌
维奈克拉*	2015	venetoclax	急性髓系白血病,慢性淋巴细胞白血病,小淋巴细胞白血病
卡比替尼	2015	cobimetinib	黑色素瘤
仑伐替尼*	2015	lenvatinib	甲状腺癌,肾癌
耐昔妥珠单抗	2015	necitumumab	鳞状NSCLC
依洛珠单抗	2015	elotuzumab	多发性骨髓瘤
达雷妥尤单抗*	2015	daratumumab	多发性骨髓瘤
帕比司他	2015	panobinostat	多发性骨髓瘤
奥希替尼*	2015	osimertinib	NSCLC
哌柏西利*	2015	palbociclib	乳腺癌
阿来替尼*	2015	alectinib	肺癌
伊沙佐米*	2015	ixazomib	多发性骨髓瘤
索尼德吉	2015	sonidegib	基底细胞癌
阿替利珠单抗*	2016	atezolizumab	膀胱癌
鲁卡帕利	2016	rucaparib	卵巢癌,前列腺癌
奥拉木单抗	2016	olaratumab	软组织肉瘤
来罗唑	2017	ribociclib	乳腺癌
阿维鲁单抗	2017	avelumab	梅克尔细胞癌
尼拉帕利	2017	niraparib	卵巢癌,输卵管癌,原发性腹膜癌
布加替尼	2017	brigatinib	NSCLC
度伐利尤单抗*	2017	durvalumab	尿路上皮癌,小细胞肺癌
伊那尼布	2017	enasidenib	急性髓系白血病

续表 2 中国与美国上市的肿瘤靶向药物(截至 2020 年)

Continued Tab. 2 Anti – tumor – targeted drugs approved for marketing by NMPA and FDA(as of 2020)

中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型	中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型
吉姆单抗	2017	gemtuzumab ozogamicin	急性髓系白血病	泊洛妥珠单抗	2019	polatzumab vedotin – piiq	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
依托珠单抗	2017	inotuzumab ozogamicin	急性淋巴细胞白血病	塞利尼索	2019	selinexor	多发性骨髓瘤
阿卡替尼	2017	acalabrutinib	套细胞淋巴瘤	多拉米胺	2019	darolutamide	前列腺癌
–	2017	abemaciclib	乳腺癌	吡昔替尼	2019	pexidartinib	腱鞘巨细胞瘤
–	2017	copanlisib	滤泡性淋巴瘤	恩曲替尼	2019	entrectinib	NSCLC
ELZONRIS	2018	tagraxofusp – erzs	浆细胞样树突状细胞肿瘤	泽布替尼	2019	zanubrutinib	成年套细胞淋巴瘤
阿帕他胺*	2018	apalutamide	非转移性前列腺癌	–	2019	fam – trastuzumab deruxtecan – nxki	转移性乳腺癌
–	2018	cemiplimab – rwlc	皮肤鳞状细胞癌	–	2019	enfortumab vedotin – ejfv	难治性膀胱癌
恩考芬尼	2018	encorafenib	黑色素瘤	–	2019	alpelisib	乳腺癌
度维礼司	2018	duvelisib	慢性淋巴细胞白血病,小淋巴细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤	瑞普替尼	2020	ripretinib	胃肠癌间质瘤
				色普卡替尼	2020	selpercatinib	肺癌,甲状腺癌
				–	2020	capmatinib	NSCLC
格拉德吉	2018	glasdegib	急性髓系白血病	陪米替尼	2020	sacituzumab govitecan – hziy	乳腺癌
劳拉替尼	2018	lorlatinib	NSCLC	图卡替尼	2020	pemigatinib	胆管癌
帕西妥莫单抗	2018	moxetumomab – pasudotox – tdfk	毛细胞性白血病	司美替尼	2020	tucatinib	乳腺癌
贝美替尼	2018	binimetinib	黑色素瘤	–	2020	selumetinib	神经纤维瘤病
甲苯磺他拉唑帕利	2018	talazoparib	乳腺癌	他泽司他	2020	Isatuximab – irfc	多发性骨髓瘤
艾伏尼布	2018	ivosidenib	急性髓系白血病	阿维普替尼	2020	tazemetostat	软组织肿瘤(上皮样肉瘤)
吉瑞替尼*	2018	gilteritinib	急性髓系白血病	–	2020	avapritinib	胃肠道间质瘤
拉罗替尼	2018	larotrectinib	实体瘤	–	2020	pralsetinib	NSCLC,甲状腺癌
达可替尼*	2018	dacomitinib	NSCLC	–	2020	belantamab mafodotin – blmf	多发性骨髓瘤
厄达替尼	2018	erdafitinib	膀胱癌	–	2020	tafasitamab – cxix	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
阿培利司	2019	alpelisib	乳腺癌	–	2020	margetuximab – cmkb	乳腺癌

注:* 为已在中国上市,– 为该药品暂时没有中文名称。

Note: * indicates that the drug has been on the market in China, and – indicates that the drug has no Chinese name yet.

指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5):353 – 364.

[6] JIANG Q, HUANG XJ, CHEN Z, et al. An Updated Safety and Efficacy Results of Phase 1 Study of HQP1351, a Novel 3rd Generation of BCR – ABL Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Patients with TKI Resistant Chronic Myeloid Leukemia[J]. Blood, 2019, 134(S1): 493.

[7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5):353 – 358.

[8] JOHNSTON PB, YUAN RR, CAVALLI F, et al. Targeted therapy in lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2010, 3:45.

[9] WANG L, QIN W, HUO YJ, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):15.

[10] SHI Y, DONG M, HONG X, et al. Results from a multicenter, open – label, pivotal phase Ⅱ study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T – cell lymphoma[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1766 – 1771.

[11] STRATI P, CHIHARA D, OKI Y, et al. A phase Ⅰ study of romidepsin and ifosfamide, carboplatin, etoposide for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T – cell lymphoma[J]. Haematologica, 2018, 103(9): e416 – e418.

[12] JU J, ZHU AJ, YUAN P. Progress in targeted therapy for breast cancer[J]. Chronic Dis Transl Med, 2018, 4(3):164 – 175.

[13] NAGINI S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(2):152 – 163.

[14] GIULIANO M, SCHETTINI F, ROGNONI C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor – positive, HER2 – negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta – analysis[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10):1360 – 1369.

[15] MIYAKE H, FUJISAWA M. Molecular – targeted therapy for prostate cancer[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(1):2 – 5.

[16] DE BONO J, MATEO J, FIZAZZ K, et al. Olaparib for Metastatic Castration – Resistant Prostate Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(2):2091 – 2092.

[17] VOELKER R. Targeted Therapy and Diagnostic Test for Non – Small Cell Lung Cancer[J]. JAMA, 2020, 323(23):2364.

表3 NMPA与FDA批准用于不同病种的靶向药物

Tab. 3 Anti-tumor-targeted drugs with different indications approved by NMPA and FDA

药品名称	NMPA	FDA
厄洛替尼	NSCLC	NSCLC,腺癌
利妥昔单抗	非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病	非霍奇金淋巴瘤,性淋巴细胞白血病,风湿关节炎,成人多血管炎性肉芽肿,显微镜下多血管炎
舒尼替尼	胃肠间质瘤,肾细胞癌,胰腺神经内分泌瘤	胃肠道间质细胞瘤,细胞癌,腺神经内分泌瘤
贝伐珠单抗	转移性结直肠癌,NSCLC,复发性胶质母细胞瘤,肝癌	转移性结直肠癌,NSCLC,宫颈癌,胶质母细胞瘤,上皮性卵巢癌,输卵管癌,原发性腹膜癌,转移性肾细胞癌
索拉非尼	肝癌,肾癌,甲状腺癌	肝癌,肾癌,甲状腺癌
帕博利珠单抗	黑色素瘤,NSCLC,食管癌	黑色素瘤,NSCLC,头颈癌,经典霍奇金淋巴瘤,原发性纵隔大B细胞淋巴瘤,尿路上皮癌,高频率微卫星不稳定性腺癌(MSI-H),胃癌,宫颈癌,肝癌,默克尔细胞癌,结直肠癌,皮肤鳞状细胞癌
纳武利尤单抗	NSCLC,头颈部鳞状细胞癌,胃腺癌和胃食道连接部腺癌	黑色素瘤,NSCLC,肾癌,经典霍奇金淋巴瘤,头颈部复发或转移性鳞状细胞癌,局部晚期或转移性尿路上皮癌,MSI-H或失配修复不足(dMMR)转移性结直肠癌,肝癌,食管癌
仑伐替尼	肝癌	甲状腺癌,肾癌,肝癌
地舒单抗	骨巨细胞瘤	骨质疏松,前列腺癌,乳腺癌
度伐利尤单抗	NSCLC	泌尿上皮癌,NSCLC,小细胞肺癌
阿替利珠单抗	广泛期小细胞肺癌,肝细胞癌,NSCLC	泌尿上皮癌,NSCLC,黑色素瘤

注:NMPA为国家药品监督管理局,PDA为美国食品药物管理局。

Note: NMPA = National Medical Products Administration, and FDA = Food and Drug Administration.

[18] RUIZ-CORDERO R, DEVINE WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2020,13(1):17-33.

[19] ROSE S. Dueling KRAS(G12C) Inhibitors Achieve Responses[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1):10.

[20] EBELE JN, SAUTER G, EPSTEIN JI, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon:IARC, 2005,46(5):586.

[21] AFRIANSYAH A, HAMID AR, MOCHTAR CA, et al. Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma[J]. Acta Med Indones, 2016, 48(4):335-347.

[22] SCHINZARI G, CASSANO A, ORLANDI A, et al. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(8):1026-1038.

[23] 王李杰, 白 莉, 焦顺昌. 胃癌靶向治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(24): 2385-2396.

[24] KHIAVI MA, SAFARY A, SOMI MH. Recent advances in targeted therapy of colorectal cancer: impacts of monoclonal antibodies nanoconjugates[J]. Bioimpacts,2019,9(3):123-127.

[25] PIAWAH S, VENOOK AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125(23): 4139-4147.

[26] YIU AJ, YIU CY. Biomarkers in Colorectal Cancer[J]. Anticancer Res, 2016,36(3): 1093-1102.

[27] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2019,37(15_Suppl):2522.

[28] KORTUM KM, EINSELE H. First targeted therapy in multiple myeloma[J]. Blood, 2017, 130(22):2359-2360.

[29] KUMAR SK, CALLANDER NS, HILLENGASS J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines[J]. J Natl Compr Canc Ne, 2019, 17(10): 1154-1165.

[30] GLEASON C, CATAMERO DD. Immunotherapy in Multiple Myeloma[J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3): 292-298.

(收稿日期:2021-04-02)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565

网上投稿:http://www.zhongguoyaoye023.com 或 中国药业官方网站在线投稿系统