

小细胞肺癌化疗患者骨髓保护药物——Trilaciclib

黎红豆¹, 邢孔浪¹, 柴芳¹, 邓黎黎²

1. 三亚市人民医院 药学部, 2. 肿瘤科, 海南 三亚 572000

【摘要】 Trilaciclib是一种短效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂,能够在化疗期间将造血干/祖细胞的细胞周期短暂阻滞在G1期,阻止其在细胞毒药物化疗期间增殖,以发挥骨髓保护的作用。2021年2月12日,美国食品药品监督管理局批准Trilaciclib用于降低广泛期小细胞肺癌成年患者化疗(含铂类联合依托泊苷或拓扑替康方案)所致骨髓抑制的发生率。Trilaciclib是目前全球首款且唯一在化疗前给药以保护骨髓的药物。本文主要对其作用机制、适应证和用法用量、药物代谢动力学、疗效评价及安全性进行概述。

【关键词】 Trilaciclib;细胞周期蛋白依赖性激酶;小细胞肺癌;临床研究;作用机制

【中图分类号】 R979.1;R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2021)10-0081-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.015

A new drug for bone marrow protection in small cell lung cancer chemotherapy patients——Trilaciclib

LI Hong-dou¹, XING Kong-lang¹, CHAI Fang¹, DENG Li-li²

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Oncology, People's Hospital of Sanya, Hainan Sanya 572000, China

肺癌是世界范围内发病人数和死亡人数均位居首位的恶性肿瘤^[1],其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占肺癌总数的15%^[2]。SCLC与烟草暴露密切相关,具有高度隐匿性和侵袭性,约70%的病例在确诊时已为广泛期(extensive-stage, ES)^[2]。含铂类药物的全身化疗目前是广泛期小细胞肺癌(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)患者的主要治疗手段^[3]。细胞毒类药物会损伤骨髓内的造血干/祖细胞(haematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs),导致骨髓抑制(chemotherapy induced myelosuppression, CIM),表现为中性粒细胞减少、贫血和血小板减少^[4-6]。Trilaciclib(商品名: Cosela;曾用名: G1T28)是一种由美国G1 Therapeutics公司研发的短效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6抑制剂^[7]。与Trilaciclib于2021年2月12日通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)加速评审上市。既往在全球范围内上市的其他3款CDK4/6抑

制剂[哌柏西利(Palbociclib)、Ribociclib和Abemaciclib]适应证(乳腺癌)不同,Trilaciclib批准用于预防ES-SCLC成年患者因铂类联合依托泊苷或拓扑替康方案化疗所致的骨髓抑制^[8]。Trilaciclib是目前全球首款且唯一在化疗前给药以保护患者骨髓和免疫系统的药物。本文简要阐述Trilaciclib的作用机制、药物代谢动力学、临床研究和安全性,以期为其临床合理使用提供参考。

1 作用机制

细胞周期是一个高度保守、复杂有序、受到严格调控的过程,包括第一个生长阶段(合成蛋白质和RNA, G1期)、合成阶段(合成DNA, S期)、第二个生长阶段(合成蛋白质和RNA, G2期)和有丝分裂阶段(母细胞分裂成2个子细胞, M期)4个阶段^[9-10]。细胞周期各个阶段的顺利进行是细胞增殖的基础,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。CDK属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,家族成员有CDK1~CDK8。其中,CDK4和CDK6是发挥核心调控作用的关键因子,二者氨基酸序列高度同源(约71%),功能相似^[11]。CDK4/6可与cyclin D(D1、D2和D3)相结合,形成异源二聚体复合物(CDK4/6-cyclin D),促使视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)部分磷酸化,磷酸化的Rb调节下游多种靶基因的表达,进而促进腺病毒E2启动子结合因子(adenovirus E2 promoter binding factor, E2F)的解离及释放^[12-13]。E2F能够促进细胞周期相关基因的起始转录,介导细胞从G1期进展至S期,是细胞周期顺利通过G1/S限制点的关键因子^[13]。HSPCs和淋巴细胞的细胞周期进程同样依赖于CDK4/6的调控,当CDK4/6受到相关药物抑制时,这些细胞就会被阻滞在G1期。如果HSPCs和淋巴细胞的细胞周期在机体接受细胞毒药物化疗时能被短暂阻滞,可以降低它们因化疗所受的损伤,保护患者骨髓及免疫系统^[14-16]。另外,不同于乳腺肿瘤细胞的增殖依赖于CDK4/6, SCLC的发生、进展独立于CDK4/6介导的信号通路,故抑制CDK4/6不会对SCLC产生影响^[17-18]。Trilaciclib是一种小分子CDK4/6抑制剂,临床前的动物研究表明,Trilaciclib可以短效、可逆性地抑制小鼠/犬的骨髓HSPCs的增殖,减少其因化疗所致的血液系统毒性^[16]。Trilaciclib在健康志愿者的体内也展现出良好的药理作用,能有效、短暂地抑制HSPCs的增殖^[15]。

2 适应证和用法用量

Trilaciclib主要用于降低ES-SCLC成年患者化疗(含铂类联合依托泊苷或拓扑替康方案)所致骨髓抑制的发生率。Trilaciclib获批的剂型为注射剂,规格为每瓶300 mg,推荐的给药剂量为240 mg/m²,在开始化疗前4 h内静脉输注30 min,连续给药的间隔时间应≤28 h^[7,19]。

3 药物代谢动力学

Trilaciclib的蛋白结合率尚未明确,在0.5~50 μg/mL浓度给药范围内,血液/血浆浓度比值为1.21~1.53。稳态表观分布容积(V)为1130 L。药物消除半衰期($t_{1/2}$)为14 h,药物清除率(CL)为158 L/h。Tri-

laciclib在体内经过广泛代谢,药物原型是其静脉给药后主要的循环化合物,血浆放射活性约为50%。单剂量给予患者放射性同位素标记的Trilaciclib(192 mg/m²)后,粪便中约回收79.1%(药物原型占7%),尿液中约回收14%(药物原型占2%)。年龄(19~80岁)、性别、种族、轻度/中度肾功能损伤和轻度肝功能损伤对Trilaciclib的药物代谢动力学无显著影响,重度肾功能损伤和轻度/中度肝功能损伤对Trilaciclib药物代谢动力学影响尚不明确^[15,20]。

联合使用伊曲康唑(CYP 3A强抑制剂)、利福平(CYP 3A强诱导剂)或咪达唑仑(CYP 3A底物)对trilaciclib的药物代谢动力学无显著影响。二甲双胍(代谢转运体为OCT2、MATE1和MATE-2K底物)联合使用Trilaciclib后药时曲线下面积(AUC)和血药峰浓度(c_{max})分别增加65%和81%,CL降低37%;对拓扑替康(MATE1和MATE-2K底物)的药物代谢动力学无显著影响^[20]。

4 疗效评价

NCT02499770是一项在北美及欧洲开展、多中心的I b/II期临床试验,旨在确定Trilaciclib的合适剂量及评估其对ES-SCLC化疗患者的骨髓保护作用^[21]。此项研究包括剂量探索阶段和扩展阶段。所有患者接受依托泊苷联合卡铂(etoposide/carboplatin, E/P)方案(E:100mg/m², d1~3, P: AUC=5, d1; 21 d为一治疗周期)化疗,化疗前给予患者静脉应用Trilaciclib或安慰剂。剂量探索研究阶段(开放标签的I b期临床试验)共纳入19例患者,10例接受200 mg/m² Trilaciclib输注(A组),9例接受240 mg/m² Trilaciclib输注(B组)。结果发现,相较于A组,B组患者的粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony-stimulating factors, G-CSF)使用率(33.3%比50.0%)、促红细胞生成药物(erythropoiesis stimulating agents, ESAs)使用率(0%比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%比10%)、严重感染发生率(11.1%比0.0%)及静脉抗菌药物使用率(11.1%比40.0%)均较低。另外,B组和A组患者的肿瘤客观缓解率(overall response rate, ORR)分别为100%和

80%,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)分别为6.3个月(95% CI: 4.5~9.1个月)和5.3个月(95% CI: 0.1~6.1个月),中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为12.8个月(95% CI: 6.3~13.6个月)和10.6个月(95% CI: 1.2~21.5个月)。鉴于此,研究者将Trilaciclib后期研究的推荐剂量确定为240 mg/m²。扩展研究阶段(随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验)纳入75例患者,37例接受安慰剂输注(C组),38例接受240 mg/m² Trilaciclib输注(D组)。结果显示,D组患者的化疗药物(E/P)平均相对剂量强度(实际使用剂量/计划使用剂量)分别为91.8%、95%,C组患者的化疗药物(E/P)平均相对剂量强度分别为89.3%、90.4%;化疗周期延迟率分别为39.5%和67.6%($P=0.0170$);患者降低化疗药物剂量治疗的比率分别为7.9%和35.1%($P=0.0033$)。另外,相较于C组患者,D组患者化疗第一周期(cycle 1, C1)的严重(4级)中性粒细胞减少持续时间(the duration of severe neutropenia, DSN)明显较短(0 d比3 d, $P=0.0003$);严重(4级)中性粒细胞减少(severe neutropenia, SN; 中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9$ cells/L)的发生率(5.3%比43.2%, $P=0.0001$)及G-CSF使用率(10.5%比64.9%, $P<0.0001$)均明显降低^[22]。由此可见,Trilaciclib可以改善ES-SCLC患者E/P方案化疗的耐受性,患者降低化疗药物剂量治疗的比率及化疗周期的延迟率。

Hart等^[23]报道了NCT02514447研究的阶段性成果,61例ES-SCLC成年患者均为接受一线或二线治疗时/后发生肿瘤进展,选择拓扑替康进行化疗。所有患者在给予拓扑替康(1.5 mg/m², d1~d5, 21 d为一治疗周期)前4 h内静脉输注安慰剂(E组, $n=29$)或240 mg/m² Trilaciclib(F组, $n=32$),直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。结果显示,相较于E组患者,F组患者第一周期的DSN明显较短[平均数(标准差):2(3.9) d比7(6.2) d, $P<0.0001$];SN发生率明显较低(40.6%比75.9%, $P=0.016$);G-CSF使用率(50.0%比65.5%)、ESAs使用率(3.1%比20.7%)、PLT输注率(25.0%比31.0%)、严重感染发生率(3.1%比10.3%)、静脉抗菌药物使用率(21.9%比27.6%)和患者需减少拓扑替康剂量治疗

人数(18.8% vs 31.0%)均较低。另外,F组患者和E组患者的ORR分别为16.7%和23.1%($P=0.5494$);中位缓解持续时间(median duration of response, mDOR)分别为6.8和4.9个月;mPFS分别为4.2和4.2个月,风险比(hazard ratio, HR)为0.88(80%CI: 0.61~1.27, $P=0.5886$);mOS分别为6.2和6.5个月,HR为1.38(80%CI: 0.95~2.01, $P=0.3377$)。由此可见,预先使用Trilaciclib可以减轻ES-SCLC患者拓扑替康化疗所致的骨髓抑制,且对其抗肿瘤效果无不利影响。

NCT03041311是一项全球化、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^[24-25]。所有患者在接受依托泊苷、卡铂和阿替利珠单抗(Etoposide/Carboplatin/Atezolizumab, E/P/A)方案开始治疗之前,按照1:1比例、随机、双盲分配至安慰剂组(G组, $n=53$)和Trilaciclib组(H组, $n=52$)。G组患者与H组患者在接受化疗前,分别给予安慰剂和Trilaciclib(240 mg/m²)静脉输注30 min,直至患者发生疾病进展且治疗无法获益或不耐受的不良反应。结果显示,相较于G组患者,H组患者第一周期的DSN明显较短(0 d比4 d, $P<0.0001$),两组患者DSN的平均差值为-3.6 d(95%CI: -4.9 d~-2.3 d);SN发生率明显较低(1.9% vs 49.1%, $P<0.0001$);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比8.5, $P=0.0065$)^[24-25]。另外,H组患者和G组患者的mPFS分别为5.9个月(95%CI: 4.2~7.1个月)和5.4个月(95%CI: 4.3~5.7个月),HR为0.83(95%CI: 0.55~1.24, $P=0.3079$);mOS分别为12.0个月(95%CI: 9.6~16.2个月)和12.8个月(95%CI: 7.9~15.5个月),HR为0.92(95%CI: 0.57~1.49, $P=0.8228$)^[24-25]。虽然两组患者PFS和OS数据的差异无统计学意义,但研究者通过进一步的T细胞受体免疫测序分析发现,H组患者外周T细胞的克隆性扩增效应明显强于G组患者($P=0.019$)。此外,在经E/P/A方案治疗有客观反应的患者中,输注Trilaciclib患者的T细胞扩增效应明显强于输注安慰剂患者($P=0.002$)^[24-25]。由此可见,Trilaciclib不仅能对一线化疗的ES-SCLC患者起到骨髓保护的作用,还可能会增强肿瘤患者化疗时的细胞免疫功能,但尚需

进一步的深入研究。正是上述3项临床试验(NCT02499770、NCT02514447和NCT03041311)良好的研究成果促进了Trilaciclib的成功获批,使其成为具有全新适应证的CDK4/6抑制剂^[8]。

5 安全性

NCT02514447研究中纳入安全性评价的F组患者(Trilaciclib)和E组患者(安慰剂)分别有32例和28例。F组和E组患者发生因任何药物导致不良事件(adverse events, AEs)的分别有30例(93.8%)和27例(96.4%);发生因Trilaciclib或安慰剂导致AEs的分别有8例(25.0%)和12例(42.9%);发生因拓扑替康导致AEs的分别有30例(93.8%)和27例(96.4%),发生因AEs导致终止治疗的分别有1例(3.1%)和7例(25.0%)。F组和E组患者发生≥3级血液系统AEs的分别有26例(81.3%)和26例(92.9%);发生≥4级血液系统AEs的分别有16例(50.0%)和21例(75.0%);发生3~4级发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia, FN)的分别有2例(6.3%)和5例(17.9%)。F组和E组患者因AEs导致死亡的分别有3例和1例, F组中的死亡病例(2例呼吸衰竭和1例脑卒中)均与Trilaciclib无关。值得注意的是, F组患者发生Trilaciclib相关的严重AEs的有1例, 表现为3级血栓性静脉炎(输液相关), 发生Trilaciclib相关的1~2级输液反应(包括注射部位反应和静脉炎)的有4例; E组无相关输液反应的发生^[23]。

NCT03041311研究中纳入安全性评价的H组患者(Trilaciclib)和G组患者(安慰剂)分别有52例和53例。H组和G组患者发生所有级别AEs的分别有49例(94.2%)和52例(98.1%);发生3级AEs的分别有23例(44.2%)和15例(28.3%);发生4级AEs的分别有6例(11.5%)和26例(49.1%);发生3~4级血液系统AEs的分别有19例(36.5%)和39例(73.6%);因骨髓抑制或败血症而住院的分别有2例(3.8%)和6例(11.3%)。H组和G组患者因AEs导致死亡的分别有2和4例, H组中的死亡病例均与Trilaciclib无关。值得注意的是, 15例患者发生了Trilaciclib治疗相关的AEs(均为1~2级), 主要表现为疲劳(5/52, 9.6%)、恶心(4/52, 7.7%)、贫血(3/52,

5.8%)和输液反应(3/52, 5.8%)^[24]。

Trilaciclib是一种短效、可逆的CDK4/6抑制剂, 先后获得FDA授予的突破性疗法认定(breakthrough therapy designations)和优先审评资格(priority review)。Trilaciclib是目前全球首款且唯一用于肿瘤患者保护骨髓的药物, 其上市为ES-SCLC患者完成规范化疗提供了一定的保障。此外, Trilaciclib联合FOLFOXIRI化疗方案(伊立替康/奥沙利铂/亚叶酸钙/氟尿嘧啶)应用于转移性结直肠癌的NCT04607668研究已于2020年10月正式启动, 正处于患者招募阶段^[26], Trilaciclib联合GC化疗方案(吉西他滨/卡铂)应用于三阴性乳腺癌的NCT02978716研究也正在积极开展^[27]。由此期待, 随着各项研究的深入, Trilaciclib会让更多类型的恶性肿瘤患者获益。

【参考文献】

- [1] Bade B C, Dela Cruz C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] Calles A, Aguado G, Sandoval C, et al. The role of immunotherapy in small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(8): 961-976.
- [3] Kalemkerian G P, Schneider B J. Advances in small cell lung cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017(1): 143-156.
- [4] Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4261-4267.
- [5] Socinski M A, Smit E F, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4787-4792.
- [6] Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1798-1804.
- [7] Drug. com. FDA approves Cosela [EB/OL]. (2021-02-12) [2021-02-14]. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-cosela-trilaciclib-decrease-incidence-chemotherapy-induced-myelosuppression-5445.html>.
- [8] FDA. FDA approves drug to reduce bone marrow suppression caused by chemotherapy[EB/OL]. (2021-02-12) [2021-02-14]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-reduce-bone-marrow-suppression-caused-chemotherapy>.
- [9] Vermeulen K, Berneman Z N, Van Bockstaele D R. Cell cycle and apoptosis[J]. Cell Prolif, 2003, 36(3): 165-175.
- [10] Sherr C J. Mammalian G1 cyclins and cell cycle progression[J]. Proc Assoc Am Physicians, 1995, 107(2): 181-186.

- [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] Donjerkovic D, Scott D W. Regulation of the G1 phase of the mammalian cell cycle[J]. *Cell Res*, 2000, 10(1): 1-16.
- [13] Bertoli C, Skotheim J M, de Bruin R A. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 518-528.
- [14] Lai A Y, Sorrentino J A, Dragnev K H, 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.
- [15] He S, Roberts P J, Sorrentino J A, et al. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(387): eaal3986.
- [16] Bisi J E, Sorrentino J A, Roberts P J, et al. Preclinical characterization of G1T28: a novel CDK4/6 inhibitor for reduction of chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 783-793.
- [17] George J, Lim J S, Jang S J, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2015, 524(7563): 47-53.
- [18] Asghar U, Witkiewicz A K, Turner N C, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(2): 130-146.
- [19] FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs(NDA:214200) [EB/OL]. (2021-02-12)[2021-02-18]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214200>.
- [20] FDA. COSELATM(trilaciclib) for injection, for intravenous use [EB/OL]. (2021-02-12)[2021-02-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214200s000lbl.pdf.
- [21] NIH. Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 Inhibitor, in combination with etoposide and carboplatin in extensive stage small cell lung cancer (SCLC) [EB/OL]. (2020-08-21)[2021-02-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499770?term=NCT02499770&draw=1&rank=1>.
- [22] Weiss J M, 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.
- [23] Hart L L, Ferrarotto R, Andric Z G, 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] 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.
- [25] NIH. Carboplatin, etoposide, and atezolizumab with or without trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 inhibitor, in extensive stage small cell lung cancer (SCLC) [EB/OL]. (2021-01-27)[2021-02-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041311?term=NCT03041311&draw=2&rank=1>.
- [26] NIH. Trilaciclib, a CDK 4/6 inhibitor, in patients receiving FOLFOXIRI/bevacizumab for metastatic colorectal cancer (mCRC): (PRESERVE1) [EB/OL]. (2021-02-21)[2021-02-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607668?term=trilaciclib&draw=2&rank=1>.
- [27] NIH. Trilaciclib (G1T28), a CDK 4/6 inhibitor, in combination with gemcitabine and carboplatin in metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) [EB/OL]. (2021-01-27)[2021-02-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02978716?term=trilaciclib&draw=2&rank=6>.

收稿日期:2021-05-10

本文编辑:郭美晨