

非小细胞肺癌靶向治疗药物的研究进展

赵雷磊, 张媛, 周金培, 张惠斌*

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘要 研究发现非小细胞肺癌形成与多种致癌突变密切相关, 如表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排以及肝细胞生长因子受体(c-MET)扩增等。本文从腺癌和鳞状细胞癌两个亚型的靶向治疗药物入手, 分别介绍了非小细胞肺癌潜在的靶点及小分子抑制剂, 包括 EGFR 抑制剂、ALK 抑制剂、KRAS 抑制剂、c-MET 抑制剂、FGFR1 抑制剂、PI3K 抑制剂、BRAF 抑制剂、ERBB2 抑制剂以及 DDR2 抑制剂, 为非小细胞肺癌患者临床用药和非小细胞肺癌靶向治疗药物开发提供参考。

关键词 非小细胞肺癌; 腺癌; 鳞状细胞癌; 致癌突变; 小分子抑制剂; 靶向药物

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)02-0136-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140202

Advances in research on drugs targeting non-small cell lung cancer

ZHAO Leilei, ZHANG Yuan, ZHOU Jinpei, ZHANG Huibin*

Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract With the continuous development of molecular biology, people have gained a deeper understanding of non-small cell lung cancer (NSCLC). Researchers have found that multiple oncogenic driver mutations are closely associated with the development, progression and prognosis of NSCLC, such as EGFR mutations, ALK rearrangement, KRAS mutations, c-MET amplification, FGFR1 amplification, PIK3CA mutations, BRAF mutations, ERBB2 amplification, and DDR2 mutation. Adenocarcinoma (ADC) and squamous cell carcinoma (SCC) are two most common subtypes of NSCLC. In this review, we choose targeted therapy drugs of ADC and SCC as an entry point to introduce several potential targets and small molecule inhibitors for the treatment of NSCLC, including EGFR inhibitors, ALK inhibitors, KRAS inhibitors, c-MET inhibitors, FGFR1 inhibitors, PI3K inhibitors, BRAF inhibitors, ERBB2 inhibitors and DDR2 inhibitors. We hope this review will be a helpful guide to clinicians and researchers alike by assisting in therapy decision making and acting as a platform for further study.

Key words non-small cell lung cancer; adenocarcinoma; squamous cell carcinoma; oncogenic driver mutation; small molecular inhibitor; targeting drugs

This study was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2013ZX09301303-002)

肺癌是恶性肿瘤中致死率最高的肿瘤, 每年全球大约有 150 万人死于肺癌^[1]。每年被新确诊的肺癌患者中非小细胞肺癌(NSCLC)患者比例高达 85%。从组织学分类看, NSCLC 主要有两个亚型: 腺癌(ADC)和鳞状细胞癌(SCC)。早期治疗 NSCLC 患者都是“一刀切”, 使用铂类等化疗药物对患者进行化疗。但疗效不尽如人意。最近十年,

随着肿瘤生物学研究的发展对如何治疗 NSCLC 患者产生了巨大影响, “个性化治疗”这个观念逐渐被人们认可。2004 年, 研究确证表皮生长因子受体(EGFR)突变是引起 NSCLC 的一个诱因, 因此把伴有 EGFR 突变的 NSCLC 患者单独归为一类^[2], 对这类患者采用 EGFR 抑制剂吉非替尼(gefitinib)进行治疗, 疗效优于标准化疗。研究人员利用新一

* 收稿日期 2013-12-06 * 通信作者 Tel: 025-83271302 E-mail: zhanghb80@163.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2013ZX09301303-002)

代基因测序技术在全基因组水平获取肿瘤组织中的信息,包括单核苷酸变异、拷贝数量改变、染色体重排等。通过这种方法,发现了导致 NSCLC 的多种分子机制,并且确定了许多潜在的治疗靶点。最终,根据分子机制不同,NSCLC 被分为多种“分子亚型”^[3]。目前资料显示,近 60% 的 ADC 患者^[4]及 80% 的 SCC 患者^[5]都是由某个基因变异引起的,科研人员以突变体为靶点,研究和开发小分子抑制剂用于治疗 NSCLC 患者。本文主要介绍这些靶点以及针对这些靶点的小分子抑制剂的研发情况,为深入研究做铺垫。

1 腺癌(ADC)靶向治疗

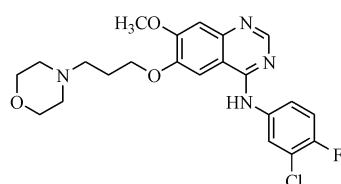
研究人员对 1 000 个 ADC 患者进行基因测序,确定了 10 种致癌突变。随后,又采集了 830 份样本,深入研究这些致癌突变的发生率。研究表明,KRAS 突变占 25%,EGFR 突变占 23%,BRAF 突变占 3%,PI3KCA 突变占 3%,HER2 突变占 1%,MEK1 突变占 0.4%,NRAS 突变占 0.2%,AKT 突变占 0.1%,ALK 重排占 6%,c-MET 扩增占 2%。这些致癌突变都是相互独立存在的,因此可以作为治疗 ADC 患者的潜在靶点。针对以上靶

点研究人员设计了一系列的小分子抑制剂,期望获得高效,低毒的新药物。目前 EGFR 抑制剂和 ALK 抑制剂都已经有了药物上市用于治疗相应的 ADC 患者,另外,还有一些针对其他靶点的小分子抑制剂正处于早期临床研究阶段。

1.1 EGFR 突变和 EGFR 抑制剂

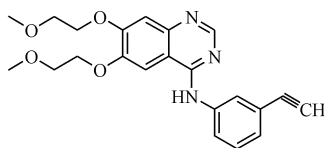
EGFR 是一种跨膜受体,属于酪氨酸激酶 ERBB 家族。EGFR 受体位于细胞膜上,能够和表皮生长因子或者其他生长因子结合,之后自身形成二聚体或者与其他受体形成二聚体,最后利用 ATP 将底物磷酸化,从而激活下游信号传导通路(RAS/MAPK 信号通路和 AKT/PI3K 信号通路)。这些通路细胞增殖、细胞生长、细胞凋亡密切相关。

EGFR 突变患者约占 ADC 患者的 20%,突变导致患者体内的 EGFR 受体功能失调。研究发现发生频率最高的突变是 EGFR 受体酪氨酸激酶区域外显子 19 氨基酸缺失和外显子 21 点突变(EGFR^{L858R};EGFR 受体酪氨酸激酶区域亮氨酸 858 突变为精氨酸)^[6],这两种突变占 EGFR 突变的 85%。另外,有研究表明,突变高发人群是从不吸烟的亚洲女性 ADC 患者。

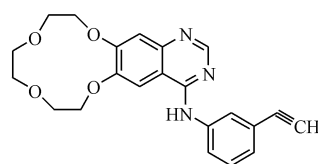


gefitinib

EGFR^{L858R} $K_d = 2.4 \text{ nmol/L}$
EGFR^{L858R/T790M} $K_d = 10.9 \text{ nmol/L}$



erlotinib

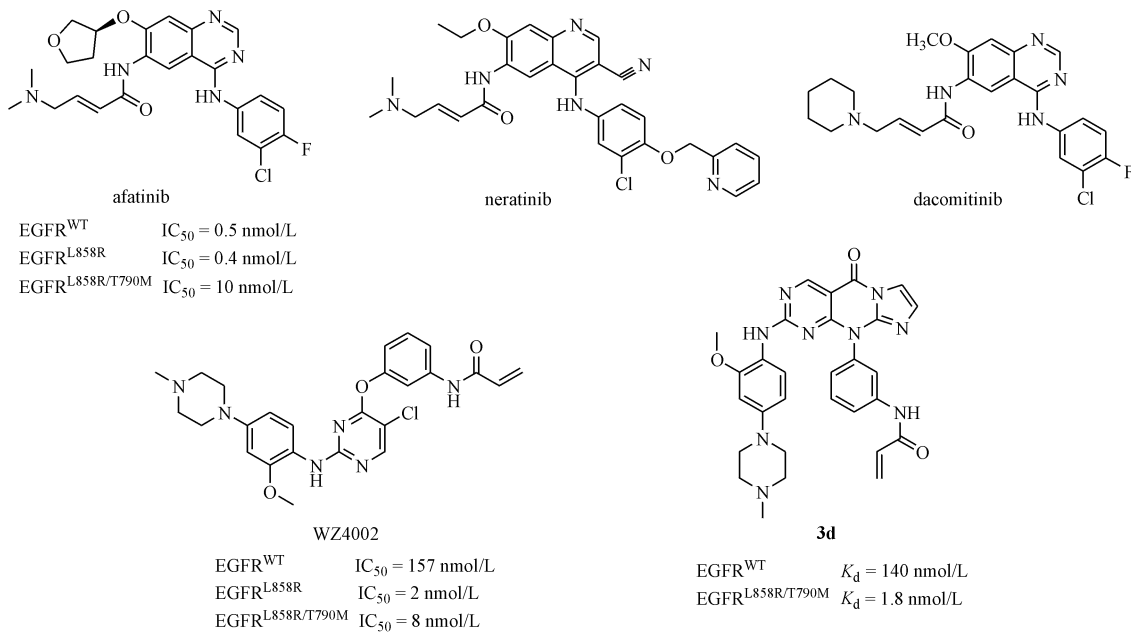


icotinib

吉非替尼(gefitinib)和厄洛替尼(erlotinib)是美国 FDA 批准上市的两个 EGFR 抑制剂,主要用于治疗伴有 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。另外,埃克替尼(icotinib)是我国自主研发的同类药物,在 2011 年被中国食品药品监督管理局(CFDA)批准上市用于治疗晚期非小细胞肺癌。临床资料表明,对于未经筛选的 NSCLC 患者,吉非替尼的整体疗效并不比标准化疗好^[7],但是对于 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者,吉非替尼的疗效高于标准化疗^[8]。厄洛替尼临床实验结果与之相似^[9]。与化疗相比,EGFR 抑制剂疗效好,毒性低。临床主要副作用是腹泻、恶

心、呕吐和痤疮样皮疹。但是大多数患者在用药几个月后发现病情继续恶化,EGFR 抑制剂的疗效下降,这种现象被称为获得性耐药。研究表明获得性耐药的首要机制是 EGFR 受体酪氨酸激酶区域的外显子 20 再次点突变(EGFR^{L858R/T790M};EGFR 受体酪氨酸激酶区域亮氨酸 858 突变为精氨酸并且苏氨酸 790 突变为甲硫氨酸),该突变能够增强 EGFR 对 ATP 的亲合力,降低 EGFR 抑制剂的竞争力(gefitinib;EGFR^{L858R} $K_d = 2.4 \text{ nmol/L}$,EGFR^{L858R/T790M} $K_d = 10.9 \text{ nmol/L}$)^[10],大约 50% 患者的耐药由此突变引起^[11]。其他可能机制为 c-MET 基因扩增或者偶发性的非小细胞肺癌转

化为小细胞肺癌。



针对吉非替尼和厄洛替尼耐药问题,研究人员致力于研发新的 EGFR 抑制剂。勃林格殷格翰公司开发的全新的 EGFR 抑制剂阿法替尼(afatinib)获得美国 FDA 批准上市,作为治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者的一线药物。Afatinib 是一种口服的不可逆酪氨酸激酶抑制剂,体外活性测试表明,afatinib 除能抑制普通 EGFR 突变体外,还能同时抑制耐药的 EGFR^{L858R/T790M} 突变体(afatinib: EGFR^{L858R} IC₅₀ = 0.4 nmol/L, EGFR^{L858R/T790M} IC₅₀ = 10 nmol/L)^[12]。近期的一项Ⅲ期临床实验比较了 afatinib 和标准化疗两种策略治疗 EGFR 突变阳性 ADC 患者的效果。结果表明,afatinib 治疗组效果优于标准化疗组,无进展生存期均值从 6.9 个月延长为 11.1 个月,而且患者的生活质量也得到改善^[13]。此外,不可逆抑制剂 neratinib, dacomitinib 等也正在招募 NSCLC 患者进行临床实验。

目前处在临床期的不可逆抑制剂多数包含氨基喹啉骨架,此类抑制剂对 EGFR 没有选择性,能够同时抑制 EGFR^{L858R/T790M} 和 EGFR^{WT} (野生型 EGFR 受体:未发生突变的 EGFR 受体)。当 EGFR^{WT} 被抑制时,患者会出现皮疹和腹泻等症状^[14]。2009 年,Zhou 研究组报道了一类包含嘧啶骨架的化合物(如 WZ4002),该类化合物对 EGFR^{L858R/T790M} 选择性好(WZ4002: EGFR^{WT} IC₅₀ = 157 nmol/L, EGFR^{L858R} IC₅₀ = 2 nmol/L, EGFR^{L858R/T790M} IC₅₀ =

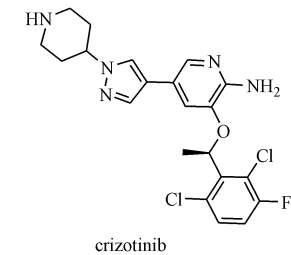
8 nmol/L)^[15],能够减轻皮疹和腹泻等副作用。丁克研究组对 WZ4002 进行结构改造,开发出了一类新化合物(如 3d),对 EGFR^{L858R/T790M} 同样有很好的选择性(3d: EGFR^{WT} K_d = 140 nmol/L, EGFR^{L858R/T790M} K_d = 1.8 nmol/L)^[16]。目前对 EGFR 抑制剂的研究比较成熟,可逆抑制剂和不可逆抑制剂都已经药物上市,当前的研究重点是减轻药物的副作用,通过筛选新骨架来寻找对 EGFR^{L858R/T790M} 选择性好的抑制剂应该是未来研究方向。

1.2 EML4-ALK 基因融合和 ALK 抑制剂

ALK 最早是在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的一个亚型中被发现,因此定名为间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)。随后,在发现非小细胞肺癌中有 ALK 基因重排之前,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和炎症性肌纤维母细胞瘤(IMT)中分别发现了有多种类型的 ALK 基因重排,因此证明 ALK 是强力致癌驱动基因。EML4 基因和 ALK 基因融合形成 EML4-ALK 基因,融合基因编码的 ALK 激酶的活性增强^[17],导致 ALK 激酶功能失调。该基因融合现象在 ADC 患者中发生率约为 6%,并且 EML4-ALK 融合阳性 ADC 患者不会伴有 EGFR 突变或者 KRAS 突变^[18]。资料显示,年轻患者尤其是从不吸烟或者适量吸烟的患者是 EML4-ALK 基因融合的高发人群^[19]。临床研究

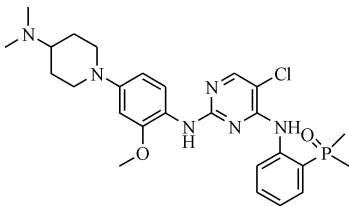
发现 EML4-ALK 融合阳性患者,使用 EGFR 抑制剂时,病情无法得到控制,患者需要以 ALK 为靶点的

药物进行治疗。



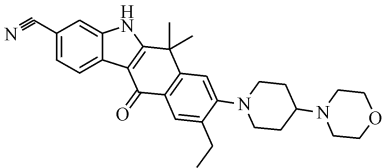
crizotinib

ALK ^{WT}	IC ₅₀ = 24 nmol/L
c-MET	IC ₅₀ = 4 nmol/L
ALK ^{WT}	K _i = 0.69 nmol/L
ALK ^{L1196M}	K _i = 8.2 nmol/L



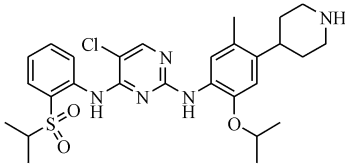
AP26113

ALK ^{WT}	K _i = 0.09 nmol/L
ALK ^{L1196M}	K _i = 0.08 nmol/L



CH5424802

ALK ^{WT}	IC ₅₀ = 1.9 nmol/L
ALK ^{F1174L}	IC ₅₀ = 1.0 nmol/L
ALK ^{R1275Q}	IC ₅₀ = 3.5 nmol/L



LDK378

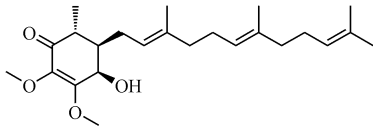
ALK ^{WT}	IC ₅₀ = 0.2 nmol/L
-------------------	-------------------------------

辉瑞公司开发的克唑替尼 (crizotinib) 2011 年获得美国 FDA 批准上市,用于治疗 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。克唑替尼是一种小分子 ALK 抑制剂,能够使细胞停留在 G₁-S 期,诱导细胞凋亡。除了抑制 ALK 外,克唑替尼也能抑制 c-MET。有个 III 期临床实验选择性招募 EML4-ALK 融合阳性 NSCLC 患者,比较克唑替尼和标准化疗的治疗效果。结果显示克唑替尼组患者的无进展生存期为 7.7 个月,而化疗组患者无进展生存期仅为 3 个月^[20]。同时克唑替尼组患者的生活质量优于化疗组患者。研究人员预计在不久的将来,克唑替尼会成为 EML4-ALK 融合阳性 NSCLC 患者的标准治疗药物。但是,许多 EML4-ALK 融合阳性的患者使用克唑替尼后同样出现了耐药现象^[21]。产生耐药的机制有多种,其中 EML4-ALK 融合基因突变报道较多,如 ALK 激酶区域产生点突变(如 EML4-ALK^{L1196M}: ALK 酪氨酸激酶区域亮氨酸 1196 突变为甲硫氨酸),影响了克唑替尼对 ALK 的亲合力。此外,研究人员还发现旁路信号的激活导致 ALK 抑制剂耐药,如 EGFR 通路激活。目前有许多 ALK 小分子抑制剂 CH5424802^[22], AP26113^[23], LDK378^[24] 等正处于临床研究期,希

望能够克服耐药问题(表 1)。

1.3 KRAS 突变和 KRAS 抑制剂

KRAS 蛋白属于 GTP 酶家族, KRAS 蛋白通过 MAPK 和 AKT/PI3K 信号通路调控细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡。KRAS 突变患者占 ADC 患者的 30% 左右。资料显示吸烟的 NSCLC 患者 KRAS 突变的发生率明显高于从不吸烟的患者^[25]。有研究表明,包含 KRAS 突变的患者对于 EGFR 抑制剂不响应,而且使用标准化疗或者 EGFR 抑制剂治疗都不能获得好的疗效^[26]。因此迫切需要作用于 KRAS 蛋白的药物。



antroquinonol

2006 年,研发人员从固态发酵培养的牛樟芝中萃取出全新的环己烯酮小分子化合物 antroquinonol^[27],实验中发现该化合物可抑制 RAS 的活性。Antroquinonol 在肿瘤细胞中通过抑制转移酶的活性阻断 RAS 信号传递, antroquinonol 对不同的肿瘤细胞株诱导细胞死亡的 IC₅₀ 从 2.22 μmol/L

到 6.42 $\mu\text{mol/L}$ 。Antroquinonol 显著提高在 H838 细胞株内呈剂量依赖性 ($P < 0.01$) 的未经加工处理的 RAS 的比例,这种增强是由法尼基焦磷酸 (FPP) 导致。近期完成 I 期临床(表 1),该临床首要目的为评价确定 antroquinonol 的最大耐受剂量 (MTD) 以及限制剂量毒性 (DLTs),次要目的为药代动力学,以及探讨 antroquinonol 对常规治疗耐药的非小细胞肺癌的有效性。实验结果显示完成 antroquinonol 4 周用药的患者中,80% 的患者疾病得到了控制^[28]。NSCLC II 期临床实验即将开展。

1.4 c-MET 扩增和 c-MET 抑制剂

c-MET 受体是一种由 c-MET 原癌基因编码的蛋白产物,具有酪氨酸激酶活性。在正常细胞中,c-MET 受体参与的通路促进细胞生长和细胞迁移,当 c-MET 受体功能失调时,就会导致细胞增殖、细胞存活、血管生成、细胞侵袭和细胞转移。c-MET 基因扩增在 ADC 患者中占 4% 左右,与患者不良预后相关^[29]。c-MET 基因扩增还和 NSCLC 患者对 EGFR 抑制剂耐药相关。因此,c-MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂联用受到十分重视。

ArQule 公司对其开发的选择性 c-MET 小分子抑制剂 tivantinib^[30] 进行了临床研究,比较 tivantinib + 厄洛替尼联用组 (ET 组) 和厄洛替尼 + 安慰剂组 (EP 组) 治疗 NSCLC 患者的疗效。结果表明

ET 组治疗优势并不明显,患者无进展生存期仅从 2.3 (EP 组) 个月延长为 3.8 (ET 组) 个月,实验结果没有达到预期效果^[31]。这种结果可能与参与临床实验的 NSCLC 患者有关,ET 组治疗 c-MET 扩增阳性且 EGFR 突变阳性的患者可能会有疗效。另外非选择性 c-MET 小分子抑制剂 MGCD-265 也将进行临床实验,评价其与厄洛替尼或多西他赛联用治疗 ADC 患者的疗效(表 1)。

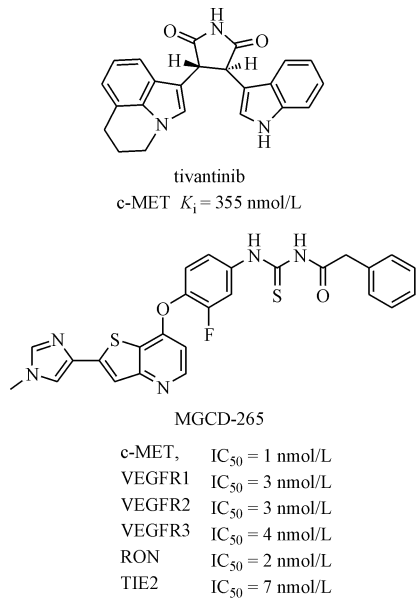


表 1 NSCLC 的潜在分子靶点和小分子抑制剂

药 物	靶 点	研发单位	研发阶段	临床验证号
Neratinib	EGFR, ERBB2	Puma Biotechnology Inc.	II 期	NCT01827267
Dacomitinib	EGFR, ERBB2, ERBB4	Pfizer	III 期	NCT01774721/NCT01360554
CH5424802	ALK	Hoffmann-La Roche	I / II 期	NCT01588028/NCT01871805
AP26113	ALK, EGFR	Ariad Pharmaceuticals	I / II 期	NCT01449461
LDK378	ALK	Novartis Pharmaceuticals	III 期	NCT01828099
Tivantinib	c-MET	ArQule	II 期	NCT01395758
MGCD-265	c-MET	MethylGene Inc.	I / II 期	NCT00975767
Antroquinonol	KRAS	Golden Biotechnology Corporation	I 期	NCT01134016
AZD4547	FGFR1, FGFR2, FGFR3	Eastern Cooperative Oncology Group	I / II 期	NCT01824901
Dovitinib	FGFR1	Samsung Medical Center	II 期	NCT01861197
BKM120	PI3K	Novartis Pharmaceuticals	II 期	NCT01297491
GDC-0941	PI3K	Genentech	I 期	NCT00974584
Dabrafenib	BRAF	GlaxoSmithKline	II 期	NCT01336634
Afatinib	EGFR, ERBB2	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico	II 期	NCT01542437
Dasatinib	DDR2, BCR/ABL, SRC	Bristol-Myers Squibb	II 期	NCT01514864

2 鳞状细胞癌 (SCC) 靶向治疗

2012 年, 研究人员对 178 位鳞状细胞癌

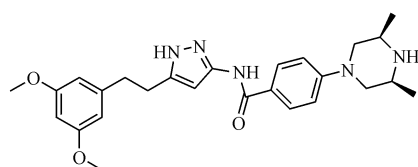
(SCC) 患者进行了基因组分析, 确定了 9 种致癌突变并且研究了各种致癌突变的发生率。研究结果表明, 在 SCC 患者中 PIK3CA 突变占 16%, PTEN

突变占 15%, FGFR1 扩增占 16%, EGFR 扩增占 9%, PDGFRA 扩增占 9%, DDR2 突变占 4%, BRAF 突变占 4%, ERBB2 扩增占 4%, FGFR2 突变占 3%。虽然已经有多个药物上市用于治疗 ADC 患者,但是目前仍没有小分子抑制剂上市用于治疗 SCC 患者。另外,资料表明贝伐单抗、培美曲塞和 EGFR 抑制剂不适合治疗 SCC。因此,研究人员正积极研发针对这些靶点的小分子抑制剂。

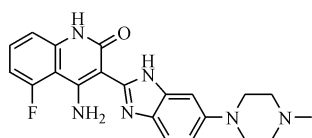
2.1 FGFR1 扩增和 FGFR1 抑制剂

成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 属于受体型酪氨酸激酶,该家族主要包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四位成员。FGFR 参与调节细胞增殖、细胞凋亡、细胞迁移、新生血管生成等多个过程。FGFR1 基因扩增在 SCC 患者中占 20% 左右。临床资料表明 SCC 患者是否伴有 FGFR1 扩增与患者生活质量和吸烟量密切相关^[32],生活质量差,吸烟量大的患者 FGFR1 扩增率高。

阿斯利康公司开发的 FGFR1 小分子抑制剂 AZD4547^[33]将要招募 FGFR1 扩增阳性的 NSCLC 患者进行早期的临床研究,该临床实验的目的是评价药物的安全性和对比药物与化疗药物多西他赛的疗效。此外,诺华公司开发的 dovitinib^[34]也将进行早期临床实验。



AZD4547
FGFR1 IC_{50} = 0.2 nmol/L
FGFR2 IC_{50} = 2.5 nmol/L
FGFR3 IC_{50} = 1.8 nmol/L

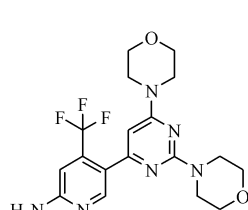


dovitinib
FGFR1 IC_{50} = 9 nmol/L

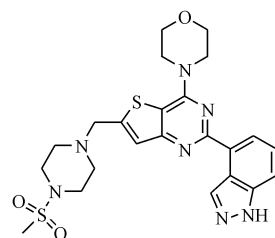
2.2 PIK3CA 突变和 PI3K 抑制剂

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,与 src 和 ras 等癌基因的产物相关,且 PI3K 本身具有丝氨酸/苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。PI3Ks 蛋白由调节亚基 p85 和催

化亚基 p110 构成,参与信号传导通路,调节细胞生长、细胞增殖和细胞存活。PIK3CA 基因编码 PI3K 蛋白中的 p110 催化亚基,研究发现 PIK3CA 基因突变的细胞株中 PI3K 的活性提高,另外敲除 PI3K 基因后,细胞停止生长。PIK3CA 基因突变在 SCC 患者中占 8% ~ 16%^[35]。



BKM120
PI3Ka IC_{50} = 30 nmol/L

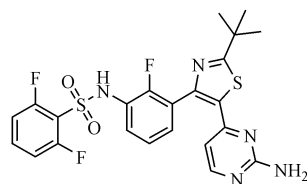


GDC-0941
PI3Ka IC_{50} = 3 nmol/L

诺华公司开发的 PI3K 小分子抑制剂 BKM120^[36]即将招募 PI3K 通路失调的 NSCLC 患者进行早期的临床实验,该临床实验的目的是评估 BKM120 的疗效。另外,PI3K 小分子抑制剂 GDC-0941^[37]也将进行早期临床实验。

2.3 BRAF 突变和 BRAF 抑制剂

BRAF 蛋白属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与 MAPK 信号传导通路,调节细胞生长和细胞增殖。BRAF 基因突变在 SCC 患者中占 4% 左右,研究发现外显子 15 点突变 (BRAF^{V600E}; BRAF 蛋白中缬氨酸 600 突变为谷氨酸) 最为常见^[38]。这种突变导致 BRAF 激酶活性增强,信号通路失调。



dabrafenib
BRAF IC_{50} = 0.7 nmol/L

葛兰素史克公司开发的 BRAF 小分子抑制剂 dabrafenib^[39]即将招募 BRAF 突变阳性的 NSCLC 患者进行 II 期临床实验。该临床实验的目的是评价 dabrafenib 治疗伴有 BRAF 突变的 NSCLC 患者的疗效。

2.4 ERBB2 扩增和 ERBB2 抑制剂

ERBB2 蛋白属于酪氨酸激酶 ERBB 家族,与该家族其他成员 (EGFR) 不同,ERBB2 蛋白没有配体,

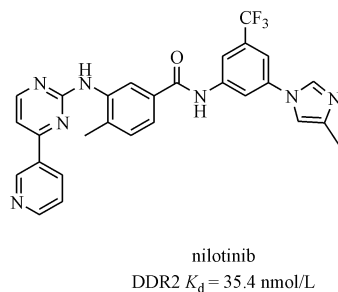
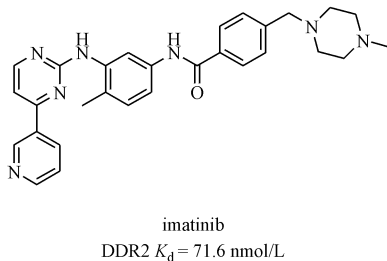
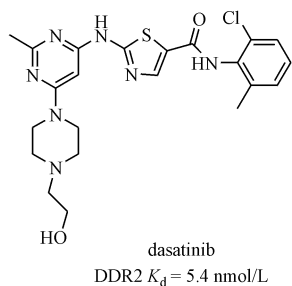
只能通过与家族其他成员形成二聚体而活化。在20多年前,研究人员确定了 ERBB2 基因是前致癌因子,大约30%乳腺癌患者伴有 ERBB2 基因扩增。研究发现 ERBB2 基因扩增在 SCC 患者中占4%左右^[40]。

研究人员发现 EGFR 不可逆抑制剂 afatinib, neratinib, dacomitinib 对于 ERBB2 多表达的 NSCLC 细胞株的抑制率高^[41]。在 neratinib 的 I 期临床研究发现,6 个伴有 ERBB2 突变的 NSCLC 患者中,有两位患者对于 neratinib 部分反应^[42]。在 afa-

tinib 的 II 期临床研究中也出现的同样的情况^[43]。研究人员即将招募 NSCLC 患者进行 II 期临床实验(表1),该临床实验会分析伴有 ERBB2 扩增的 NSCLC 患者是否能从 afatinib 治疗中获益。

2.5 DDR2 突变和 DDR2 抑制剂

DDR2 蛋白属于受体型酪氨酸激酶,活化后能够促进细胞增殖和生存。DDR2 基因突变在 SCC 患者中占4%左右^[44]。



研究发现临床用于治疗慢性粒细胞白血病的 ABL 抑制剂达沙替尼(dasatinib $K_d = 5.4$ nmol/L), 伊马替尼(imatinib $K_d = 71.6$ nmol/L)和 nilotinib ($K_d = 35.4$ nmol/L)对 DDR2 激酶有抑制活性^[45]。在细胞实验中发现达沙替尼抑制包含 DDR2 突变的肺癌细胞株生长。达沙替尼的 II 期临床结果显示,达沙替尼对 NSCLC 患者具有中等活性,但是疗效低于标准化疗。其中有一位患者对达沙替尼敏感,服用达沙替尼后病情长期稳定^[46]。研究人员对该患者的组织进行 DDR2 基因序列测试,发现 DDR2 激酶区域出现点突变。百时美施贵宝公司将招募伴有 DDR2 突变的 SCC 患者进行达沙替尼 II 期临床实验,该临床实验的目的是研究伴有 DDR2 突变的患者对达沙替尼是否响应。

3 结 语

目前在治疗非小细胞肺癌方面取得了许多成果。EGFR 抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、afatinib 和 ALK 抑制剂克唑替尼相继上市。基因测序技术不断发展,许多和非小细胞肺癌相关的致癌因子被证实和研究。快速诊断非小细胞肺癌患者特定突变的检测器(EGFR 伴随诊断、ALK 伴随诊断)被批准用于临床,指导患者个性化治疗。与此同时,给科研人员带来新的挑战。首先,EGFR 和 ALK 抑

制剂耐药,非小细胞肺癌患者开始服用吉非替尼或厄洛替尼时病情得到控制,但几个月后病情仍继续恶化。Afatinib 能够克服耐药,但是副作用明显(皮疹和腹泻)。与之相似,非小细胞肺癌患者服用克唑替尼后也出现耐药现象,而且耐药机制复杂。其次,基因突变检测器还不完善,许多突变基因仍然不能被快速、准确、灵敏的检测,无法对每位患者进行个性化治疗。另外,上市的药物不能满足患者需要,目前只有 EGFR 抑制剂和 ALK 抑制剂两类抑制剂上市。因此,为战胜非小细胞肺癌,医药工作者仍然需要不断努力迎接挑战。

笔者所在课题组目前正在研究 DDR2 抑制剂,由于达沙替尼对 DDR2 的抑制能力较强($K_d = 5.4$ nmol/L),课题组选择达沙替尼为先导物,对其进行结构改造,设计合成了一系列新化合物,正在进行抗肿瘤活性筛选,另外,课题组也在研究 EGFR 抑制剂和 c-MET 抑制剂。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2011, **61**(2): 69-90.
- [2] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2004, **350**(21): 2129-2139.
- [3] West L, Vidwans SJ, Campbell NP, *et al.* A novel classification of

- lung cancer into molecular subtypes[J]. *PLoS ONE*, 2012, **7**(2): e31906.
- [4] Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, *et al.* Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma; the NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, **29**(Suppl 18): CRA7506.
- [5] Broad I, Hammerman PS, Lawrence MS, *et al.* Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, **489**(7 417): 519–525.
- [6] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, **350**(21): 2129–2139.
- [7] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer; a phase III trial—INTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, **22**(5): 777–784.
- [8] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, **361**(10): 947–957.
- [9] Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, **12**(8): 735–742.
- [10] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, *et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, **105**(6): 2070–2075.
- [11] Pao W, Miller VA, Politi KA, *et al.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain [J]. *PLoS Med*, 2005, **2**(3): e73.
- [12] Li D, Ambrogio L, Shimamura T, *et al.* BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models [J]. *Oncogene*, 2008, **27**(34): 4702–4711.
- [13] Yang JCH, Hirsh V, Schuler M, *et al.* Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, **31**(27): 3342–3350.
- [14] Besse B, Eaton KD, Soria JC, *et al.* 203 POSTER Neratinib (HKI-272), an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor; preliminary results of a phase 2 trial in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2008, **6**(12): 64.
- [15] Zhou W, Ercan D, Chen L, *et al.* Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M [J]. *Nature*, 2009, **462**(7 276): 1070–1074.
- [16] Xu T, Zhang L, Xu S, *et al.* Pyrimido [4,5-d] pyrimidin-4 (1H)-one derivatives as selective inhibitors of EGFR threonine790 to methionine790 (T790M) mutants [J]. *Angew Chem*, 2013, **125**(32): 8545–8548.
- [17] Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, **448**(7 153): 561–566.
- [18] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, **363**(18): 1693–1703.
- [19] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. *J Clin Oncol*, 2009, **27**(26): 4247–4253.
- [20] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, **368**(25): 2385–2394.
- [21] Katayama R, Shaw AT, Khan TM, *et al.* Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers [J]. *Sci Transl Med*, 2012, **4**(120): 120ra17.
- [22] Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, *et al.* CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant [J]. *Cancer cell*, 2011, **19**(5): 679–690.
- [23] Katayama R, Khan TM, Benes C, *et al.* Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(18): 7535–7540.
- [24] Marsilje TH, Pei W, Chen B, *et al.* Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo* efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N 2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl)-N 4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl) pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(14): 5675–5690.
- [25] Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, *et al.* Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung [J]. *Cancer*, 2001, **92**(6): 1525–1530.
- [26] Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **6**(2): 201–205.
- [27] Lee TH, Lee CK, Tsou WL, *et al.* A new cytotoxic agent from solid-state fermented mycelium of *Antrodia camphorata* [J]. *Planta Med*, 2007, **73**(13): 1412–1415.
- [28] <http://www.anzhuojian.com/list.asp?sid=35>.
- [29] Sattler M, Hasina R, Reddy MM, *et al.* The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, **3**(4): 171–184.
- [30] Munshi N, Jeay S, Li Y, *et al.* ARQ 197, a novel and selective inhibitor of the human c-Met receptor tyrosine kinase with antitumor activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, **9**(6): 1544–1553.
- [31] Sequist LV, von Pawel J, Garmey EG, *et al.* Randomized phase II

- study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, **29**(24):3 307–3 315.
- [32] Kim HR, Kim DJ, Kang DR, *et al.* Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival and cigarette smoking dosage in patients with resected squamous cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, **31**(6):731–737.
- [33] Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, *et al.* AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(10):4 389–4 400.
- [34] Renhowe PA, Pecchi S, Shafer CM, *et al.* Design, structure-activity relationships and *in vivo* characterization of 4-amino-3-benzimidazol-2-ylhydroquinolin-2-ones; a novel class of receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2008, **52**(2):278–292.
- [35] Paik PK, Hasanovic A, Wang L, *et al.* Multiplex testing for driver mutations in squamous cell carcinomas of the lung[J]. *J Clin Oncol*, 2012, **30**(15_suppl):7 505.
- [36] Burger MT, Pecchi S, Wagman A, *et al.* Identification of NVP-BKM120 as a potent, selective, orally bioavailable class I PI3 kinase inhibitor for treating cancer[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, **2**(10):774–779.
- [37] Folkes AJ, Ahmadi K, Alderton WK, *et al.* The identification of 2-(1*H*-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-*d*] pyrimidine (GDC-0941) as a potent, selective, orally bioavailable inhibitor of class I PI3 kinase for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(18):5 522–5 532.
- [38] Paik PK, Arcila ME, Fara M, *et al.* Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2011, **29**(15):2 046–2 051.
- [39] Rheault TR, Stellwagen JC, Adjabeng GM, *et al.* Discovery of dabrafenib; a selective inhibitor of Raf kinases with antitumor activity against B-Raf-driven tumors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, **4**(3):358–362.
- [40] Grob TJ, Kannengiesser I, Tsourlakis MC, *et al.* Heterogeneity of ERBB2 amplification in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell undifferentiated carcinoma of the lung[J]. *Mod Pathol*, 2012, **25**(12):1 566–1 573.
- [41] Shimamura T, Ji H, Minami Y, *et al.* Non-small-cell lung cancer and Ba/F3 transformed cells harboring the ERBB2 G776insV_G/C mutation are sensitive to the dual-specific epidermal growth factor receptor and ERBB2 inhibitor HKI-272[J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(13):6 487–6 491.
- [42] Gandhi L, Bahleda R, Cleary JM, *et al.* Two-dimensional phase I study of neratinib (NER) combined with temsirolimus (TEM) in patients (Pts) with solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2011, **29**(15 Suppl):3 027.
- [43] De Greve J, Teugels E, Geers C, *et al.* Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu[J]. *Lung Cancer*, 2012, **76**(1):123–127.
- [44] Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, *et al.* Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, **1**(1):78–89.
- [45] Day E, Waters B, Spiegel K, *et al.* Inhibition of collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib, nilotinib and dasatinib[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, **599**(1/2/3):44–53.
- [46] Johnson FM, Bekele BN, Feng L, *et al.* Phase II study of dasatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(30):4 609–4 615.