

## • 综 述 •

## 非小细胞肺癌 EGFR-T790M 突变药物的研究进展

郑礼胜, 崔艳丽, 金玉洁, 刘东博\*, 陈常青\*

天津药物研究院 天津中草药杂志社, 天津 300193

**摘 要:** 原发性肺癌(简称肺癌)是常见的恶性肿瘤之一, 发生率居恶性肿瘤首位。非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的 80%。近年来, 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制(EGFR-TKI)在 NSCLC 治疗中起到重要作用; 随着 EGFR-TKI 在临床上的广泛应用, 耐药问题日益加剧; T790M 基因突变是导致 EGFR-TKI 获得性耐药最主要的机制。全球新批准并上市的治疗 NSCLC EGFR-T790M 突变的药物有 brigatinib、奥莫替尼、atezolizumab 等; 处于上市申请阶段的有丁磺氨酸、阿拉莫林盐酸盐、ABP-215; 处于研发阶段的主要有 naquotinib、TG-4010 等。对近年来处于研发后期的 NSCLC 治疗药物进行详细介绍, 同时对抗 NSCLC 药物的未来发展方向进行了展望, 以期对抗 NSCLC 药物的研发提供参考。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; T790M 基因突变; brigatinib; 奥莫替尼; atezolizumab; 丁磺氨酸; 阿拉莫林盐酸盐; naquotinib

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)07-1381-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.049

## Research progress on non-small cell lung cancer EGFR-T790M mutation drugs

ZHENG Li-sheng, CUI Yan-li, JIN Yu-jie, LIU Dong-bo, CHEN Chang-qing

Tianjin Press of Chinese Herbal Medicines, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Primary lung cancer (referred to as lung cancer) is one of the common malignant tumors, and the incidence ranks the first of malignant tumors. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 80% of all lung cancer. In recent years, epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibition (EGFR-TKI) plays an important role in the treatment of NSCLC. With the extensive application of EGFR-TKI in clinical practice, the resistance problem is increasing. T790M gene mutation is leading to EGFR-TKI acquired resistance to the most important mechanism. Newly approved and marketed drugs for the treatment of NSCLC EGFR-T790M mutations include brigatinib, olmutinib, atezolizumab, etc.; Butylene acid, anamorelin hydrochloride and ABP-215 are in abbreviated new drug application, and naquotinib and TG-4010 are under development. The development of NSCLC in late development in recent years has been described in detail, and the future development direction of NSCLC drugs is also discussed in order to provide reference for the development of anti-NSCLC drugs.

**Key words:** non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; tyrosine kinase inhibitor; T790M gene mutation; brigatinib; olmutinib; atezolizumab; butylene acid; anamorelin hydrochloride; naquotinib

原发性肺癌(简称肺癌)是我国常见的恶性肿瘤之一, 发生率居恶性肿瘤首位, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型, 约占所有肺癌的 80%。我国国家癌症中心(NCI)估测, 2015 年中国肺癌发病例数共 733 300 例, 其中男 509 300

例、女 224 000 例; 同年, 中国死亡的肺癌病例数共 610 200 例, 其中男 432 400 例、女 177 800 例<sup>[1]</sup>。美国癌症学会数据, NSCLC 在美国每年约 222 500 例, 占新诊断肺癌病例的 85%<sup>[2]</sup>。

近年来, NSCLC 治疗领域里程碑式的改变是针

收稿日期: 2017-05-10

作者简介: 郑礼胜(1986—), 男, 硕士, 研究方向为医药信息。Tel: 15022121048 E-mail: zhengls@tjipr.com

\*通信作者 刘东博, 女, 副研究员。E-mail: Liudb@tjipr.com  
陈常青, 男, 研究员。E-mail: chencq@tjipr.com

对表皮生长因子受体 (EGFR, 又称为 HER1 或 ErbB1) 基因突变阳性的晚期患者采用 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 进行治疗。治疗获益的患者表现为无疾病进展期 (PFS) 延长, 客观缓解率 (ORR) 提高, 生活质量得到极大改善。随着 EGFR-TKI 在临床上的广泛应用, 耐药问题日益加剧。耐药分为 2 种: (1) 原发性耐药: 使用 EGFR-TKI 之后未出现获益; (2) 获得性耐药: 接受过 EGFR-TKI 治疗后有效但又出现耐药。

尽管对初始 EGFR-TKI 治疗应答良好, 但大部分患者在平均治疗 10 个月后会对此类药物的耐药。早期研究发现, 使用 EGFR-TKI 治疗进展的肿瘤中, 50% 存在 EGFR 基因 20 号外显子第 790 位点的突变, 即 T790M 基因突变 (二次突变); 转染携带 T790M 基因突变质粒的肿瘤细胞对 EGFR-TKI 的耐药性明显增加; 随后更多的研究结果也验证了肿瘤组织中 T790M 基因突变是导致 EGFR-TKI 获得性耐药的最主要机制。随着临床研究的拓展和检测技术的更新, 研究者发现使用 EGFR-TKI 前的 NSCLC 中也存在一定比例的 *de novo* T790M 基因突变, 由此引发了 T790M 基因突变是获得性模式还是选择性模式的争论。此外, T790M 基因突变是否与药物疗效预测和生存预后相关以及是否是 EGFR-TKI 的禁忌症等问题都还没有定论。

目前 30%~40% 的亚洲 NSCLC 患者在确诊时携带 EGFR 突变, 高达 2/3 的患者在接受现有 EGFR 抑制剂治疗后会发生耐药, 后续治疗选择非常有限<sup>[3]</sup>。T790M 突变与 50%~60% 的 EGFR 抑制剂耐药有关, 因此, 开发 T790M 突变药物是当前治疗 NSCLC 的重要方向之一。

近年来, 随着医学分子生物学理论和技术的发展, NSCLC EGFR-TKI 的生物学治疗和小分子靶向治疗成为关注的热点, 并在临床上取得了较好的疗效和安全性, 具有很好的应用前景。全球新批准并上市的治疗 NSCLC T790M 突变的药物有 brigatinib、奥莫替尼、atezolizumab 等; 处于上市申请阶段的有丁磺氨酸、阿拉莫林盐酸盐、ABP-215; 处于研发阶段的主要有 naquotinib、TG-4010 等。本文对近年来上市和处于研发后期的 NSCLC T790M 突变的治疗药物进行介绍, 同时对其未来发展方向进行展望, 以期为其研发提供参考。

## 1 上市药物

截止 2017 年 4 月 28 日, 已上市的 NSCLC T790M 突变药物不少于 28 个 (表 1 中列出了 2011—2017 年批准上市的 14 个), 包括单独针对 NSCLC 的药物如 brigatinib、olmutinib 等, 以及包含 NSCLC 等两种及多种适应症的 atezolizumab、ramucirumab 等; 从上市来源企业看, 主要为美国、欧盟及日本的大药企, 我国仅有 1 个。见表 1。

表 1 已上市的 NSCLC T790M 突变药物  
Table 1 NSCLC T790M mutant drugs on sale

| 药品名称          | 作用机制                                                                            | 原研公司                  | 最高开发状态 | 批准国家/地区     | 时间/年           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-------------|----------------|
| brigatinib    | ALK/EGFR/ROS1/IGF-1R/FLT-3 抑制剂                                                  | Ariad Pharmaceuticals | 批准上市   | 美国          | 2017           |
| 奥莫替尼          | EGFR 抑制剂                                                                        | 韩美药品有限公司              | 批准上市   | 韩国          | 2016           |
| atezolizumab  | PD-L1 抑制剂                                                                       | 美国基因工程技术公司            | 批准上市   | 美国          | 2016           |
| necitumumab   | EGFR 拮抗剂                                                                        | 美国礼来公司                | 批准上市   | 美国、欧盟       | 2015、2016      |
| 奥希替尼          | EGFR 抑制剂                                                                        | 阿斯利康制药有限公司            | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2015、2016      |
| 乙磺酸尼达尼布       | PDGFR- $\alpha$ /PDGFR- $\beta$ /FGFR2/FGFR3/VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3 拮抗剂、FLT-3 抑制剂 | 勃林格殷格翰                | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2014、2015      |
| 色瑞替尼          | ALK/IGF-1R/IR/ROS1 抑制剂                                                          | 诺华制药                  | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2014、2015、2016 |
| ramucirumab   | VEGFR2 拮抗剂                                                                      | Dyax (已被 Shire 收购)    | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2014、2015      |
| pembrolizumab | PD-1 阻滞剂                                                                        | 默沙东                   | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2014、2015、2016 |
| 阿来替尼盐酸盐       | ALK/RET 抑制剂                                                                     | 日本中外制药株式会社 (罗氏旗下)     | 批准上市   | 日本、美国、欧盟    | 2014、2015、2017 |
| nivolumab     | PD-1 阻滞剂                                                                        | 小野制药、百时美施贵宝           | 批准上市   | 日本、美国、欧盟    | 2014、2015      |
| 马来酸阿法替尼       | EGFR/ErbB1、ErbB2/HER2、ErbB4/HER4 抑制剂                                            | 勃林格殷格翰                | 批准上市   | 美国、欧盟、日本    | 2013、2014      |
| 盐酸埃克替尼        | EGFR 抑制剂                                                                        | 贝达药业股份有限公司            | 批准上市   | 中国          | 2011           |
| 克唑替尼          | ROS1、ALK、c-Met/HGFR、MST1R 抑制剂                                                   | Pfizer                | 批准上市   | 美国、日本、欧盟、中国 | 2011、2012、2014 |

### 1.1 brigatinib

brigatinib 是一种酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗罹患间变性淋巴瘤激酶阳性 (ALK<sup>+</sup>) NSCLC 和转移性 NSCLC,且在克唑替尼治疗后病情出现进展或不耐受的患者。作为一种用于治疗 ALK<sup>+</sup> NSCLC 的多靶点抑制剂, brigatinib 是口服片剂,推荐剂量为前 7 d, 90 mg/次, 1 次/d; 如果能够耐受, 每次服用量可增至 180 mg/次, 1 次/d。

brigatinib 由 Ariad Pharmaceuticals(武田的子公司)研发,于 2017 年 4 月 28 日获得 FDA 批准上市(优先审评、加速批准),获得了 FDA 突破性疗法资格和孤儿药资格,由 Ariad Pharmaceuticals 在美国上市销售,商品名为 Alunbrig<sup>®</sup>。此次批准基于一项非对比、两组、开放式多中心临床试验,该试验证明经克唑替尼治疗后疾病进展的局部晚期或转移性 ALK<sup>+</sup> NSCLC 患者使用该药治疗获得了临床有意义和持久的总有效率。基于 FDA 批准的检测产品的检测结果,所有患者的肿瘤有 ALK 重排。总计有 222 名患者被随机分为 brigatinib 90 mg 治疗组 ( $n=112$ ) 和 180 mg 治疗组 ( $n=110$ )。

总有效率由一个独立的审查委员会依据实体瘤治疗疗效评价标准 (RECIST) 1.1 评价。90、180 mg 治疗组的总有效率分别为 48%、53%。随访 8 个月后,两组的中位持续缓解时间 (DOR) 均为 13.8 个月。安全性在 219 名接受 brigatinib 治疗的患者中进行评价。最常见的不良反应是恶心、腹泻、疲劳、咳嗽及头痛,至少 25% brigatinib 用药患者发生这些不良反应。最常见的严重不良反应是肺炎和间质性肺炎/局限性肺炎。3.7% 患者发生致命的不良反应,包括肺炎 (2 名患者)、突然死亡、呼吸困难、呼吸衰竭、肺栓塞、细菌性脑膜炎及败血症 (各 1 人)。brigatinib 治疗患者中也发生视力障碍。90、180 mg 治疗组中分别有 2.8%、8.2% 患者发生永久性中止治疗的不良反应。因此,对于 brigatinib 治疗患者新的或恶化的呼吸症状、高血压、心动过缓、视力症状及淀粉酶、脂肪酶、血糖与肌酸磷酸激酶 (CPK) 水平的升高应予以监测。

### 1.2 奥莫替尼<sup>[4]</sup>

奥莫替尼是一种创新型的第 3 代口服 EGFR 突变特效性 TKI、布鲁顿氏 TKI。用于治疗晚期或转移性 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 的小分子靶向抑制剂。奥莫替尼于 2016 年 5 月获韩国食品药品安全部 (MFDS) 批准上市,用于既往接受过 EGFR-TKI 治

疗的局部晚期或转移性 EGFR T790M 突变 - 阳性 NSCLC 患者,这也是韩国批准的第 1 个治疗 T790M 突变的肺癌靶向药物。该化合物最初由韩美药品有限公司研发,2015 年 7 月授权给勃林格殷格翰除韩国、中国和中国香港以外地区的全球研发和商业权利;2015 年 11 月 23 日再鼎医药 (上海) 有限公司获得中国地区 (包括香港和澳门) 的研发、生产及商业化权利,商品名为 Olita<sup>®</sup>。

临床试验显示奥莫替尼具有较好的临床活性。69 例患者客观响应率为 62%, 疾病控制率为 91%; 多数治疗相关的副作用极小,最常见的包括腹泻、恶心反胃、皮疹和皮肤瘙痒。对于大多数 EGFR 突变阳性,已经接受过一线 TKI 治疗并产生抗药性的肺癌患者来说是非常需要的新治疗选择。ELUXA 临床试验计划在 2016 年向 FDA 和欧盟药品管理局 (EMA) 提交数据和证据。2016 年 5 月再鼎医药 (上海) 有限公司向国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 提交 III 期临床申请 (1.1 类化药), 研发代码为 ZL-2303 (盐酸盐及其片剂), 有望在 2017 年上半年获批 III 期临床。

### 1.3 atezolizumab

atezolizumab 由美国基因工程技术公司研发,于 2016 年 5 月 18 日获得 FDA 批准上市,并由基因泰克在美国市场销售,商品名为 Tecentriq<sup>®</sup>。

atezolizumab 是一种 Fc 区改造的人源化单克隆抗体,作为程序性细胞死亡配体 (PD-L1) 阻断剂,能与肿瘤细胞或肿瘤浸润性免疫细胞上的 PD-L1 受体结合,并阻断其与 T 细胞及抗原递呈细胞中 PD-1 和 B7.1 受体的相互作用,从而解除 PD-L1/PD-1 介导的免疫抑制。该药批准用于铂类化疗后疾病进展以及接受 EGFR 或 ALK 靶向治疗后疾病进展的转移性 NSCLC 患者。

## 2 处于上市申请及在研药物

近年来,针对 NSCLC T790M 突变药物的研究竞争激烈,以美国、欧盟、日本、中国、韩国为代表的各个地区均在进行相关药物开发。与已上市药物相比,在研药物的作用机制涉及面更加广泛,作用靶点及方式更丰富。截止 2017 年 5 月 10 日,涉及 NSCLC 治疗的处于上市申请 (进行中) 的有 3 个,处于 III 期临床 (进行中,含 NSCLC 适应症 I~III 期临床) 的有 35 个,见表 2; 处于 II 期临床 (进行中,含 NSCLC 适应症 I~II 期临床) 的有 60 个,处于 I 期临床 (进行中) 的有 31 个。

表2 处于上市申请及在研的 NSCLC T790M 突变药物

Table 2 NSCLC T790M mutant drugs in abbreviated new drug application and under development

| 药品名称                                       | 作用机制                                                          | 原研公司                           | 最高开发状态      | 国家或地区   |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------|
| 丁磺氨酸                                       | 肿瘤化疗增敏剂                                                       | 辽宁蓝天制药有限公司                     | NDA 申请      | 中国      |
| 阿拉莫林盐酸盐                                    | GHSR 受体激动剂                                                    | 诺和诺德制药有限公司                     | NDA 申请      | 欧盟      |
| ABP-215                                    | VEGF-A 抑制剂                                                    | 安进公司                           | BLA、MAA 申请  | 欧盟、美国   |
| dacomitinib                                | EGFR/ErbB4/ErbB2 抑制剂                                          | 辉瑞                             | 临床 III 期    | 中国香港、日本 |
| AZD-4547                                   | FGFR 抑制剂                                                      | 阿斯利康                           | 临床 II、III 期 |         |
| dendritic cell vaccine                     | 免疫促进剂                                                         | DanDrit Biotech A/S            | 临床 III 期    |         |
| tesevatinib <sup>[5]</sup>                 | EGFR/ErbB4/ErbB2/ErbB3/VEGFR/<br>Src 家族激酶抑制剂                  | Exelixis (Kadmon 子公司)          | 临床 III 期    |         |
| custirsen sodium                           | 丛生蛋白抑制剂                                                       | 英国哥伦比亚大学                       | 临床 III 期    | 美国      |
| acelarlin                                  | 嘧啶拮抗剂、DNA 合成抑制剂                                               | NuCan BioMed                   | 临床 I、II 期   |         |
| naquotinib                                 | EGFR 抑制剂                                                      | 阿斯泰来                           | 临床 III 期    | 日本      |
| 司美替尼                                       | MEK2/MEK1 抑制剂                                                 | Array BioPharm                 | 临床 III 期    |         |
| 紫杉肽                                        | 微管蛋白抑制剂                                                       | Fannin Bioscience              | 临床 III 期    |         |
| tremelimumab                               | 抗毒性 T 淋巴细胞抗原 4 阻滞剂                                            | 辉瑞                             | 临床 III 期    |         |
| tergenpumatucel-L                          | 免疫增强剂                                                         | NewLink Genetics               | 临床 III 期    |         |
| alpelisib                                  | PI3K $\alpha$ 抑制剂                                             | 诺华                             | 临床 II 期     |         |
| 呋喹替尼                                       | VEGFR1/VEGFR2/VEGFR3 抑制剂                                      | 和记黄埔医药                         | 临床 III 期    | 中国      |
| CBT-1                                      | MDR1 抑制剂                                                      | CBA                            | 临床 III 期    |         |
| lurbinectedin                              | RNA 聚合酶 II 抑制剂                                                | PharmaMar                      | 临床 III 期    |         |
| 盐酸安罗替尼                                     | VEGFR2/VEGFR3/KIT/PDGFR- $\beta$ /<br>FGFR 抑制剂                | 正大天晴、Advenchen<br>Laboratories | 临床 II 期     |         |
| S-288310/S-488310                          | 免疫增强剂                                                         | OncoTherapy Science            | 临床 II 期     |         |
| abemaciclib mesylate                       | CDK4/6/Pim-1 激酶抑制剂                                            | 礼来                             | 临床 III 期    |         |
| taselisib <sup>[5]</sup>                   | PI3K $\alpha$ /PI3K $\beta$ /PI3K $\gamma$ /PI3K $\delta$ 抑制剂 | 罗氏                             | 临床 III 期    |         |
| TG-4010                                    | IL-2/MUC1 兴奋剂                                                 | Transgene                      | 临床 III 期    |         |
| veliparib hydrochloride                    | PARP-1/PARP-2 抑制剂                                             | 艾伯维                            | 临床 III 期    |         |
| bevacizumab biosimilar                     | VEGF-A 抑制剂                                                    | Zydus cadila                   | 临床 III 期    |         |
| bevacizumab biosimilar                     | VEGF-A 抑制剂                                                    | Peregrine、德克萨斯大学西<br>南医学中心     | 临床 III 期    |         |
| PF-06439535                                | VEGF-A 抑制剂                                                    | 辉瑞                             | 临床 III 期    |         |
| bevacizumab biosimilar                     | VEGF-A 抑制剂                                                    | Fujifilm Kyowa Kirin Biologics | 临床 III 期    |         |
| depatuxizumab mafodotin                    | EGFR 微管蛋白聚合抑制剂                                                | 艾伯维                            | 临床 II 期     |         |
| bevacizumab biosimilar                     | VEGF-A 抑制剂                                                    | 三星 Bioepis                     | 临床 III 期    |         |
| BI-695502                                  | VEGF-A 抑制剂                                                    | Boehringer-Ingelheim           | 临床 III 期    |         |
| patritumab                                 | ErbB3/HER3 拮抗剂                                                | 第一三共株式会社、安进                    | 临床 III 期    |         |
| pegylated recombinant human<br>hyaluronida | 透明质酸调节剂、透明质酸酶替代品                                              | Halozyne Therapeutics          | 临床 III 期    |         |
| EP-2101                                    | 免疫增强剂                                                         | IDM Pharma                     | 临床 III 期    |         |
| ensartinib                                 | ALK 抑制剂                                                       | Xcovery                        | 临床 III 期    |         |
| bevacizumab biosimilar                     | VEGF-A 抑制剂                                                    | Dr Reddys Laboratories         | 临床 III 期    |         |
| rocapuldencel-T                            | 免疫增强剂                                                         | Argos Therapeutics Inc         | 临床 III 期    |         |
| 普那布林                                       | 微管蛋白聚合抑制剂、有丝分裂抑制剂                                             | Beyondspring Pharmaceuticals   | 临床 III 期    |         |

## 2.1 丁磺氨酸

丁磺氨酸是我国自主知识产权的创新药物,由辽宁蓝天制药有限公司、复旦大学和上海中敏新技术共同研发,是一种肿瘤化疗增敏剂<sup>[6]</sup>,作用机制为 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(GCS)抑制剂。其分子式为 $C_8H_{18}N_2O_3S$ ,相对分子质量为222.31。该药于1998年获得CFDA批准进行临床I期试验,通过药品最大耐受剂量和人体药动学等方面的详细研究;于1999年获准进行临床II、III期研究,2004年完成II期临床试验,2007年完成III期临床试验,2011年9月申报生产,审批结论是需补充部分临床试验,2014年3月获得中国化药1.1类临床批件。该药的研制成功将使我国在肿瘤增敏药物研制方面取得世界领先地位。

## 2.2 阿拉莫林盐酸盐

阿拉莫林盐酸盐已经在欧盟提交上市申请,其有望成为有史以来第一款可有效改善癌性恶病质的药物,可用于治疗NSCLC相关的厌食症和精神萎靡。该化合物最初由诺和诺德公司研发,后来被授权给日本小野株式会社和Helsinn公司合作开发。阿拉莫林盐酸盐相对分子质量为583.16,分子式为 $C_{31}H_{42}N_6O_3 \cdot HCl$ ,作用机制为生长激素促分泌素受体(GHRS)激动剂。

阿拉莫林可显著增加晚期NSCLC患者的瘦体质量(又称去脂体质量,是身体非脂肪成分的总称,主要成分是骨骼和肌肉),但并不能增加此类患者的握力。从安全性和有效性的角度,阿拉莫林或可作为晚期癌症厌食和恶病质的治疗新型药物<sup>[7]</sup>。阿拉莫林的III期临床试验<sup>[8]</sup>包括ROMANA1( $n=484$ )和ROMANA2( $n=495$ )两项随机双盲、安慰剂对照研究,涉及全球19个国家的93个治疗中心。研究对象均为预期寿命超过4个月、之前6个月内体质量下降5%或以上、或体质量指数低于 $20\text{ kg/m}^2$ 、不适切除的晚期NSCLC患者(70%分期为IV期)。其中一项试验患者的平均体质量为68 kg,另外一项为63 kg。大多数(60%~80%)患者正在接受化疗或放疗,或正在同时接受放化疗。入组的患者标准为不能手术治疗的III或IV期NSCLC,伴恶病质(6个月内体质量下降 $\geq 5\%$ 或体质量指数 $< 20\text{ kg/m}^2$ )。入组患者以2:1的比例随机分别进入治疗组和安慰剂对照组,这一过程由计算机产生随机化算法,包含地理区域、肿瘤治疗状况、过去6个月体质量下降程度3个因素。对照组给予无抗肿瘤活

性的安慰剂。治疗组口服阿拉莫林100 mg/次,1次/d,持续12周。主要终点为采用双能X线吸收法测定的去脂体质量,使用握力测试测定肌肉强度,次要终点为体质量和生活质量评估。协同的主要疗效终点包括:治疗12周后的瘦体质量变化中值及握力中值。12周内,治疗组患者的去脂体质量显著增加,对照组则继续降低。增幅在6周后已经具有显著性。12周后,ROMANA1和ROMANA2中治疗组与对照组相比,中位瘦体质量均有所增加;ROMANA1和ROMANA2中治疗组中位握力差异无统计学意义。ROMANA1研究中,治疗组的中位去脂体质量增幅为1.10 kg,对照组则降低了0.44 kg。ROMANA2中,增幅为0.75 kg,对照组降幅为0.96 kg( $P<0.0001$ )。ROMANA1中,治疗组平均体质量增幅为2.2 kg,对照组为0.14 kg。ROMANA2中,平均体质量增幅为0.95 kg,对照组平均降低了0.57 kg( $P<0.0001$ )。此外,两项试验均显示12周的阿拉莫林治疗耐受性良好<sup>[9]</sup>。

这一全球性的研究发现阿拉莫林未能改善晚期NSCLC恶病质患者的握力,说明该药物虽然增加了肌肉质量,但其对肌肉功能的增强作用不明显。之前有研究推测瘦体质量与生存时间之间有密切的关系,但ROMANA1与ROMANA2合并后患者的平均中位生存时间并未出现差异。研究者们认为阿拉莫林可作为癌症恶性病质患者的一种治疗选择。但需要注意的是,如果增强食欲是阿拉莫林所能起到的唯一明显作用,那么其治疗成本方面就不具备优势。

## 2.3 ABP-215

ABP-215是一种贝伐单抗的生物类似物,为血管内皮生长因子A(VEGF-A)抑制剂,即一种靶向于VEGF-A的人源化单克隆抗体,2016年分别在欧洲和美国提交了上市申请,用于治疗NSCLC。ABP-215相对分子质量约为149 000,最初由安进公司研发,2011年Allergan公司(原名Actavis)获得了该药物的共同开发和商业化授权,2016年第一三共株式会社获得了该药在日本的商业化授权。美国生物技术巨头安进与合作伙伴艾尔健近日宣布,已向欧洲药品管理局(EMA)提交了生物类似药ABP-215的上市许可申请(MAA)。双方也向FDA提交了生物制品许可申请(BLA)。

ABP-215 BLA监管文件纳入了分析性、药动学、临床数据以及药理学和毒性数据。在非鳞状

NSCLC 成人患者中开展的 III 期临床数据证实, ABP-215 与贝伐单抗在疗效、安全性、免疫原性方面无临床意义的差异。

## 2.4 naquotinib

naquotinib 是一种可口服的不可逆的第 3 代具有突变体选择性的 EGFR 抑制剂, 具有潜在的抗肿瘤活性, 与奥希替尼类似, 用于治疗 EGFR-T790M 突变的 NSCLC<sup>[10]</sup>。

口服给药时 naquotinib 共价结合并抑制 EGFR 突变形式 (包括 T790M EGFR 突变体) 的活性, 从而防止 EGFR 介导的信号传导。这可以诱导细胞死亡并抑制 EGFR 过表达的肿瘤细胞的生长。naquotinib 优先抑制 EGFR 的突变形式, 包括 T790M, 二次获得性抗性突变, 并且与其他 EGFR-TKI 相比, 可以在具有 T790M 介导的抗性的肿瘤中具有治疗益处。因为该药物对 EGFR 的突变形式是选择性的, 所以与野生型 EGFR 的非选择性 EGFR 抑制剂相比, 其毒性特征可以降低。

在体外酶活性和细胞实验中, naquotinib 与 EGFR 突变体 (L858R/T790M) 通过半胱氨酸残基共价结合, 长效抑制 EGFR 的磷酸化 24 h。在具有上述 EGFR 突变的 NSCLC 细胞系中, naquotinib 对 EGFR 突变体的 IC<sub>50</sub> 值为 8~33 nmol/L, 比对 WT EGFR 更有效<sup>[11-12]</sup>。其对于 NCI-H1650 细胞生长有抑制作用, 其 IC<sub>50</sub> 为 70 nmol/L, 是 EGFR 受体的不可逆抑制剂。通过抑制活化突变和 T790M 突变 EGFR 激酶活性从而抑制 NSCLC 增殖。

在剂量递增队列中的 7 个剂量水平 (25~600 mg) 中招募 30 个日本患者, 并且在 4 个剂量水平 (100~400 mg) 中有 15 个患者参加应答扩展队列。患者 T790M 状态分别为 49% 阳性、13% 阴性和 38% 未知。最常见的副作用是腹泻 (56%)、恶心 (31%)、呕吐 (31%) 和血小板计数减少 (31%)。已经报道了皮疹 (9%)、QTc 延长 (7%)、间质性肺病样事件 (2%) 和无高血糖的少数事件。9 个剂量限制性毒性以 400~600 mg 的剂量报告 (3 个腹泻, 2 个结肠炎, 1 个胆道感染, 2 个恶心和 1 个低钠血症)。基于这些安全性发现, 最大耐受剂量测定为 400 mg。naquotinib 的单剂量和多剂量后的 AUC 中值和 C<sub>max</sub> 分别随剂量增加。在 ≥100 mg 的患者中观察到 RECIST 反应。所有可评价患者的 50% 和 T790M 的 80% 患者获得了部分应答 (PR, 包括确认的和未确认的 PR)。基于可用的安全性、药动学和抗肿瘤活

性数据, 选择 300 mg/次, 1 次/d 作为 II 期临床的参考用量 (RP2D)。最大耐受剂量下的 naquotinib 已经在具有包含 EGFR 激活突变和 T790M 抗性突变的肿瘤的 NSCLC 中证实了抗肿瘤活性。本研究的第 2 部分将进一步研究 naquotinib 在 RP2D 与 T790 患者中的临床活性。

## 2.5 TG-4010

英国近期发表了 Quoix 团队<sup>[13]</sup>关于另一种新型癌症疫苗 TG-4010 治疗晚期 NSCLC 研究的阳性结果, 该杂志日前刊登报告说, 一种肺癌疫苗在人类临床试验中显出初步成效, 将它与化学疗法联合使用可以更好地控制癌症病情。这项随机 IIb/III 期试验 (TIME 研究) 的 IIb 期部分结果显示, 在晚期 NSCLC 一线标准化疗方案中加入 TG-4010 可以显著改善患者的无进展生存期 (PFS) 和缓解率。在特定亚组中 (包括非鳞癌, TrPAL 值 ≤ Q3), 该方案也能显著改善总生存。此外, 该研究似乎证实了一个潜在的生物标志物 (CD<sup>16+</sup>、CD<sup>56+</sup>、CD<sup>69+</sup> 活化淋巴细胞) 可以用来筛选更有可能从 TG-4010 治疗获益的患者, 只是确切阈值尚未确定。

TG-4010 是一种能够编码 MUC1 肿瘤相关抗体和白细胞介素 2 (IL-2) 的重组修饰牛痘病毒的悬浊液。MUC1 能够提供抗原刺激介导细胞应答, 同时病毒载体用来增加免疫应答。IL-2 的作用是优化抗原递呈至 T 细胞的过程<sup>[14]</sup>。此外, 病毒载体被设计成限制 IL-2 在注射位点的分泌, 以避免可能的全身毒性作用。TIME 研究设置的条件用来优化 MUC1 特异性 T 细胞活化成功。患者在入组时均有超过 50% 的肿瘤细胞 MUC1 染色阳性, 以保证有靶点的表达。标准化疗与 TG-4010 同步给予, 以增强免疫应答<sup>[15]</sup>。最后, 研究人员还测定了活动的自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的基础浓度, 以确保进一步筛选可能对疫苗应答的患者群。

本次试验由法国斯特拉斯堡大学等机构研究人员完成, 共涉及 148 名已经到癌症后期的 NSCLC 患者。NSCLC 是肺癌的一种, 癌症后期通常采用化学疗法进行治疗。在本次试验中, 一半患者采用常规化学疗法, 另一半患者在接受化疗的同时还注射 TG-4010 疫苗。结果显示, 注射疫苗的患者病情得到了更好控制, 有 43% 的患者在 6 个月后癌症没有进一步发展, 而只采取化学疗法的患者中这一比例为 35%。据介绍, 这种疫苗通过人体免疫系统发挥作用, 它能够“训练”免疫系统辨识一些特殊的蛋

白质。如果肺部细胞发生癌变,细胞表面的蛋白质会发生相应变化,经过“训练”的免疫系统就可以凭此辨别出癌变细胞,对其发起攻击,控制病情发展。研究人员说,虽然疫苗显示出初步成效,但效果并不特别显著,接下来将继续研究,争取能让疫苗发挥更大的治疗作用。

### 3 结语

随着空气污染的加重,肺癌患者确诊率逐年增加,严重影响患者的生活质量及生存期。传统治疗药物及治疗方法难以有效应对越来越多的治疗后复发及突变患者,亟需开发新的治疗药物及治疗方法。

可喜的是,目前针对 NSCLC EGFR-T790M 突变的药物已有多个品种上市,且有多个药物在研,从目前的临床结果来看,不少药物具有较好疗效。这些药物中不仅有传统的针对特定靶点的化疗药物,也有多个人源化单克隆抗体等,这明显增加了临床可选择性。

随着临床医学技术的发展,越来越多的有针对性靶点及通路将被发现。未来 NSCLC EGFR-T790M 突变药物的研发,除了针对目前已知的靶点、通路,未来可能发现新的靶点及通路,免疫增强剂等从整体上延长患者生存期及提高患者生活质量的药物和局部巩固治疗也是一个重要的开发方向。

### 参考文献

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2015, 66(2): 115-132.
- [2] Rami-Porta R, Asamura H, Travis W D, *et al.* Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 138-155.
- [3] Barton M K. Local consolidative therapy may be beneficial in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 89-90.
- [4] Passaro A, Guerini-Rocco E, Pochesci A, *et al.* Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 406-415.
- [5] Doebele R C, Oton A B, Peled N, *et al.* New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 1-12.
- [6] 严惠芳, 陆宏祺, 李炳生, 等. 丁磺氨酸肿瘤增效的动物试验研究 [C]. 2007 医学前沿论坛暨第十届全国肿瘤药理与化疗学术会议论文集, 青岛: 中国药理学会, 2007.
- [7] Temel J S, Abernethy A P, Currow D C, *et al.* Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 519-531.
- [8] Garcia J M, Boccia R V, Graham C D, *et al.* Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials [J]. *Lancet Oncol*, 16(1): 108-116.
- [9] Currow D, Temel J, Abernethy A, *et al.* Anamorelin in cachectic patients with advanced NSCLC, a post-hoc pooled efficacy data analysis of two phase 3 trials: topic: advanced general [J]. *J Thoracic Oncol*, 2017, 12(1): S665-S666.
- [10] Wang S H, Cang S D, Liu D L. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 34-40.
- [11] Sakagami H, Konagai S, Yamamoto H, *et al.* ASP8273, a novel mutant-selective irreversible EGFR inhibitor, inhibits growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells with EGFR activating and T790M resistance mutations [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(S19): 1728.
- [12] Konagai S, Sakagami H, Yamamoto H, *et al.* ASP8273 selectively inhibits mutant EGFR signal pathway and induces tumor shrinkage in EGFR mutated tumor models [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(S15): 2586.
- [13] Quoix E, Lena H, Losonczy G, *et al.* TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 17(2): 212-223.
- [14] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 180-190.
- [15] Lake R A, Robinson B W. Immunotherapy and chemotherapy-a practical partnership [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 397-405.