

# 肿瘤精准药物治疗研究进展

黄瑶庆,王春丽,李子艳,毛艳艳,刘丽丽\*

中国科学院上海药物研究所信息中心,上海 201203

**摘要** 随着新一代基因测序技术以及癌生物学的迅猛发展,基于基因组生物标志物的抗肿瘤精准药物开发成为药物研发的重要方向。介绍了抗肿瘤精准药物在非小细胞肺癌、乳腺癌、黑色素瘤以及白血病等肿瘤领域表现出的优异治疗效果,剖析了目前已上市以及处于研发阶段的“泛癌种”药物,表明基于生物标志物而非肿瘤组织的治疗药物将成为抗肿瘤药物研发的方向之一。介绍了以“篮子试验”和“雨伞试验”为代表的抗肿瘤药物新型临床试验设计以及 PROTACs 药物开发新技术,指出新理念新技术的出现将进一步推动抗肿瘤精准药物发展,促进针对耐药或“不可成药靶点”的靶向药物的开发。

**关键词** 抗肿瘤;靶向治疗;生物标志物;“篮子试验”;“雨伞试验”;蛋白降解靶向嵌合体

2011年,美国国家研究理事会发布《迈向精确医学——构建生物医学研究知识网络和新的疾病分类法》战略研究报告,首次提出“精确医学”的概念及内涵<sup>[1]</sup>。2015年,时任美国总统奥巴马在国情咨文中从国家战略层面提出了“精准医学计划”,希望以此“引领一个医学新时代”,该计划包括寻找诱发癌症的基因、建立生物样本库(拟收集100万人的医疗记录、基因和生活方式等数据)、制定相关监管规则等内容<sup>[2]</sup>。2016年,美国国会通过《21世纪治愈法案》,进一步强化了“精准医学”在药物开发中的作用<sup>[3-4]</sup>。随着新一代基因测序技术(next generation sequencing, NGS)的迅猛发展<sup>[5]</sup>,如今“精准

医学”已成为炙手可热的研究领域。2016年,刘昌孝院士提出“精准药学”的概念,其核心包含药物研发和临床用药2个方面的科学问题,对特定的患者给予合适的药物和剂量,从而达到个体化精准治疗的目的<sup>[6]</sup>。“精准医学”的理念给肿瘤等疾病的药物治疗带来了新的研发思路,药物研发从传统的基于“疾病表型”的研发模式逐渐转向基于“疾病分子分型”的研发模式<sup>[7]</sup>。美国个性化医学联盟(Personalized Medicine Coalition, PMC)将精准药物定义为:具有特定生物标志物标签的治疗产品,同时伴随特定诊断工具,帮助个体患者在产品使用过程中进行用药决策。据PMC统计,2014—2020年7年间,美

收稿日期:2021-07-21;修回日期:2022-05-18

基金项目:上海市科委“科技创新行动计划”软科学基金项目(21692191100)

作者简介:黄瑶庆,馆员,研究方向为药物情报分析,电子信箱:yqhuang@simm.ac.cn;刘丽丽(通信作者),副研究馆员,研究方向为药物情报分析,电子信箱:llliu@simm.ac.cn

引用格式:黄瑶庆,王春丽,李子艳,等. 肿瘤精准药物治疗研究进展[J]. 科技导报, 2022, 40(13): 86-95; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2022.

13.009

国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的精准治疗药物在新药获批中的比例由2014年的21%(9/41)上升到2020年的40%(20/49),上升趋势显著。

## 1 肿瘤精准药物治疗概述

肿瘤是高度异质性疾病,同一种恶性肿瘤在不同患者个体间从基因型到表型都存在差异,这种差异导致同类型的癌症患者对药物的反应性各异<sup>[8-10]</sup>。随着NGS技术不断发展,基因测序费用持续下降,以及癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)等大型组学项目宣告完成,引起抗肿瘤药物反应个体差异的相关基因不断被发现和证实<sup>[11-12]</sup>。药物基因组学的发展为抗肿瘤精准药物的开发奠定了坚实的基础<sup>[13]</sup>。1998年, FDA批准曲妥珠单抗治疗表皮生长因子受体2(epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性的乳腺癌,正式开启了抗肿瘤精准药物开发的大门。曲妥珠单抗与化疗联用可以显著改善HER2阳性乳腺癌患者的生存期,使乳腺癌复发风险降低<sup>[14]</sup>。2001年, FDA批准伊马替尼用于治疗费城染色体阳性慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)。该药将CML患者的5年生存率从30%提高到89%,且在5年后,依旧有98%的患者可以获得血液学上的完全缓解<sup>[15]</sup>。随后, FDA又批准了吉非替尼治疗EGFR突变阳性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),批准维罗非尼治疗BRAF<sup>V600E</sup>突变的黑色素瘤。这些药物的成功上市,不仅提高了抗肿瘤药物对特定肿瘤人群的治疗效率,还减少了医疗资源浪费,给肿瘤患者带来新的治疗选择。随着肿瘤精准治疗理念的不断更新,靶向精准治疗药物开发日新月异。近年来,一些新兴的抗肿瘤精准药物也取得了突破性的进展,程序性死亡受体1/配体1(programmed cell death protein 1/ligand-1, PD-1/L1)抑制剂、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂、转染重排(rearranged during transfection, RET)酪氨酸激酶抑制剂、原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, TRK)抑

制剂以及嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T)免疫疗法等多种抗肿瘤精准药物提高了部分NSCLC、急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤等肿瘤患者的5年生存率。2014—2020年, FDA批准上市的抗肿瘤精准药物数量显著增加,获批的抗肿瘤精准药物占当年精准药物总数的50%左右(图1)。

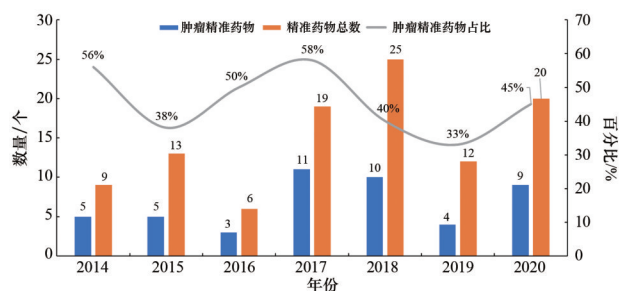


图1 2014—2020年FDA批准的抗肿瘤精准药物数量

## 2 获批上市的抗肿瘤精准靶向药物

除了研发进展较快的CAR-T细胞疗法,近年来获批上市的抗肿瘤精准药物主要指精准靶向药物。抗肿瘤精准靶向药物获批的适应症较多,主要集中于NSCLC、CML、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)以及黑色素瘤等。用于治疗NSCLC的药物主要有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂、c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)抑制剂、ALK抑制剂、细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)抑制剂以及鼠类肉瘤病毒癌基因激酶(kirsten rat sarcoma, KRAS)抑制剂;用于治疗乳腺癌的药物主要有HER2抑制剂、雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)抑制剂;用于治疗卵巢癌的药物主要有聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂;用于治疗前列腺癌的药物主要有雄激素受体(androgen receptor, AR)抑制剂;用于治疗血液肿瘤的药物主要有磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂、断裂点簇集区-艾贝尔逊

白血病病毒蛋白(breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus, BCR-ABL)抑制剂、B细胞淋巴瘤因子2(B-cell lymphoma 2, BCL2)抑制剂、Fms样酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)抑制剂以及异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)抑制剂;用于治疗黑色素瘤的药物主要有v-raf鼠类肉瘤病毒癌基因同源体B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)抑制剂、促分裂原活化的细胞外信号调节激酶1/2(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 1/2, MEK1/2)抑制剂;此外,RET抑制剂、TRK抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂和血小板源性生长因子受体- $\alpha$ (platelet-derived growth fac-

tor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ )抑制剂也已获批用于相关癌症的治疗(表1)。根据近5年获批的药物数量,精准靶向药物研发在NSCLC和AML的治疗中进展相对较快。

其中,NSCLC是抗肿瘤精准药物研发最为深入的领域,随着EGFR抑制剂在临床上取得了优异的治疗效果,研究人员意识到NSCLC在分子水平上是一种高度异质性疾病,NSCLC患者通常存在多种驱动基因突变,每一种基因突变都有可能成为新的治疗靶点<sup>[16]</sup>。目前针对NSCLC已经有药物获批的靶点主要有EGFR、ROS1、ALK、BRAF、c-Met、KRAS、RET和TRK。在NSCLC患者中,EGFR突变的发生率约占10%~40%;ROS1重排约占1%~2%;ALK重排约占3%~7%;BRAF突变约占1%~3%;

表1 获批上市的抗肿瘤精准靶向药物

靶点	获批药物	适应症
EGFR	吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、埃克替尼、奥希替尼、达可替尼、奥莫替尼、伏美替尼、阿美替尼	非小细胞肺癌
ROS1	克唑替尼、恩曲替尼(entrectinib)	非小细胞肺癌
ALK	克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼、劳拉替尼、恩沙替尼	非小细胞肺癌
c-Met	卡马替尼(capmatinib)、特泊替尼(tepotinib)	非小细胞肺癌
KRAS	sotorasib	非小细胞肺癌
AR	阿比特龙、阿帕他胺、恩杂鲁胺	前列腺癌
HER2	曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、奈拉替尼、妥卡替尼、margetuximab	乳腺癌
ER/PR	他莫昔芬、雷洛昔芬、氟维司群、托瑞米芬	乳腺癌
PARP	奥拉帕利、芦卡帕利、尼拉帕利、他拉唑帕利、帕米帕利、氟唑帕利	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、乳腺癌、前列腺癌
PI3K	阿培利司(apelisisib)、库潘尼西(copanlisib)、杜韦利西布(duvelisisib)	乳腺癌、滤泡中心淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病
RET	塞尔帕替尼(selpercatinib)、帕拉西替尼(pralsetinib)	非小细胞肺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺癌
TRK	拉罗替尼(larotrectinib)、恩曲替尼	NTRK融合实体瘤
BRAF、MEK1/2	达拉非尼+曲美替尼、维罗非尼+可美替尼、恩考芬尼+比美替尼	黑色素瘤
BCR-ABL	伊马替尼、拉多替尼、达沙替尼、尼洛替尼、伯舒替尼、普纳替尼、氟马替尼	慢性髓系白血病
BCL2	维奈妥拉	慢性淋巴细胞白血病
FLT3	米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼	急性髓系白血病
IDH1/2	恩西地平、艾伏尼布	急性髓系白血病
FGFR	厄达替尼(erdafitinib)、培米替尼(pemigatinib)、infigratinib	尿路上皮癌、胆管癌
PDGFR- $\alpha$	avapritinib、ripretinib	胃肠道间质瘤

*MET* 突变约占 2%~4%; *KRAS* 突变约占 25%; *RET* 重排约占 1%~2%; *NTRK* 重排较为罕见, 发生率不足 1%<sup>[17-18]</sup>。因此, 对每一位新诊断的晚期 NSCLC 患者进行生物标志物检测, 进而指导用药已经成为共识; 大量数据表明, 精准靶向药物显著提高了 NSCLC 患者整体存活率, 部分晚期 NSCLC 患者的中位生存期也已经从几个月延长至 3 年以上<sup>[19-20]</sup>。*KRAS* 是人类肿瘤中最常见的驱动基因之一, 编码肿瘤中的重要信号蛋白, 曾一度被认为是“不可成药靶点”<sup>[21]</sup>。然而, 安进公司成功开发了 *KRAS* 抑制剂 sotorasib (AMG 510), 并于 2021 年 5 月获 FDA 批准上市, 用于治疗携带 *KRAS*<sup>G12C</sup> 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 成为抗肿瘤精准靶向药物研发的又一重大突破。研究显示, sotorasib 在一项纳入 124 例接受免疫治疗和/或化疗后疾病进展的 *KRAS*<sup>G12C</sup> 突变阳性 NSCLC 患者的临床试验中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 37.1%, 其中包括 3 例完全缓解和 43 例部分缓解, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达到 80.6%<sup>[22]</sup>。

AML 是一组高度异质性的克隆性疾病, 合理的分子分型体系可为 AML 的个体化分层治疗及预后评估提供重要参考<sup>[23]</sup>。在精准靶向药物出现之前, AML 是药物治疗研究进展最缓慢的血液肿瘤之一。2017 年至今, FDA 连续批准了 7 个 AML 药物, 其中包括 5 个精准靶向药物, 分别为 2 个 *IDH* 抑制剂和 3 个 *FLT3* 抑制剂。在 AML 中, *FLT3* 突变主要为近膜结构域上发生的内部串联性重复 (internal tandem duplication, ITD) 突变 *FLT3-ITD*, 发生率约 25%; 另一种是在酪氨酸激酶结构域 (tyrosine kinase domain, TKD) 上发生的点突变 *FLT3-TKD*, 发生率约 7%<sup>[24]</sup>。米哚妥林 (midostaurin) 是全球首个一线治疗 *FLT3* 突变 AML 的靶向药物。米哚妥林联合化疗已成为新诊断的 *FLT3* 突变 AML 患者的标准疗法, 但是该药对复发性或难治性 (R/R) AML 效果欠佳<sup>[25]</sup>。第二代 *FLT3* 抑制剂如吉瑞替尼 (gilteritinib)、奎扎替尼 (quizartinib) 对 *FLT3-ITD* 具有高选择性抑制作用, 其单药治疗 *FLT3-ITD* 突变的 R/R AML 的总体有效率可达 40%~50%<sup>[26]</sup>。*IDH1* 或 *IDH2* 突变发生在 6%~10% 的 AML 患者中, 艾伏

尼布 (ivosidenib) 和恩西地平 (enasidenib) 治疗 *IDH1* 或 *IDH2* 突变的 R/R AML 患者的 I/II 期临床试验结果显示, 其客观缓解率分别为 41% 和 40.3%<sup>[27-28]</sup>。

### 3 伴随抗肿瘤精准药物发展的新理念与新技术

#### 3.1 抗肿瘤精准药物发展催生“泛癌种”治疗药物

基于生物标志物的“泛癌种”治疗药物是肿瘤精准治疗的重要组成部分。有研究认为, 恶性肿瘤形成和发展的基础是驱动基因的改变, 而非组织来源<sup>[29]</sup>。尽管这种说法还存在争议, 但近年来“泛癌种”治疗药物已相继获批, 基于生物标志物而非肿瘤组织的治疗药物成为未来抗肿瘤药物研发的方向之一。2017 年 5 月, FDA 加速批准派姆单抗 (pembrolizumab) 用于无法手术切除或发生转移的高度微卫星不稳定性 (microsatellite instability-high, MSI-H) 和错配修复缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 的成人和儿童实体瘤患者<sup>[30-31]</sup>。在纳入涵盖 15 种癌症 149 名患者 (都带有 MSI-H 或 dMMR 变异) 的临床试验中, ORR 达到 39%, 其中 48 人部分缓解, 11 人完全缓解, 缓解时长超过半年的患者比例超过 78%<sup>[32]</sup>。派姆单抗是 FDA 批准的首个基于肿瘤标志物而非基于肿瘤起源部位的抗癌药物, 也是抗肿瘤精准治疗发展史上的里程碑事件。截至 2021 年 6 月, FDA 已经批准 4 项“泛癌种”治疗适应症 (表 2)。2018 年和 2019 年, 拉罗替尼和恩曲替尼分别被 FDA 批准用于成人和儿童 *NTRK* 融合阳性实体瘤患者的治疗<sup>[33-35]</sup>。在纳入 55 名携带 *NTRK* 基因融合实体瘤患者的临床试验中, 接受拉罗替尼治疗后, 基于研究者评估的 ORR 达到 80%<sup>[36]</sup>。2020 年 6 月, FDA 再次批准派姆单抗用于治疗具有高肿瘤突变负荷 (high tumor mutation burden, TMB-H) 无法切除或转移性实体瘤的成人和儿童患者<sup>[37]</sup>。此次批准使 TMB 成为免疫治疗独立的疗效预测生物标志物, 对实体瘤患者进行 TMB 检测, 有助于扩大免疫治疗获益人群。

尽管当前获批的“泛癌种”治疗药物涉及的生物

表2 FDA批准的“泛癌种”治疗药物

生物标志物状态	药品名	研发公司	相关临床试验	试验人数	试验结果
MSI-H/dMMR	派姆单抗	默沙东	KEYNOTE-012(NCT01848834)、 KEYNOTE-016(NCT01876511)、 KEYNOTE-028(NCT02054806)、 KEYNOTE-158(NCT02628067)、 KEYNOTE-164(NCT02460198)	n=149; 15种癌症类型	ORR: 39%; CR: 7%; DCR: 60%; mDOR: 未报道; DOR ≥ 6个月: 78%; mPFS: 4 个月
			Loxo Oncol- ogy公司、 拜耳制药		SCOUT(NCT02637687)、 NAVIGATE(NCT02576431)
NTRK融合	恩曲替尼	罗氏制药	ALKA-372-001(EudraCT 2012- 000148-88)、STARTRK-1 (NCT02097810)、STARTRK-2 (NCT02568267)	n=54; 10种癌症类型	ORR: 57%; CR: 7%; DCR: 93%; mDOR: 10.4个 月; DOR ≥ 12个月: 45%; mPFS: 11个月
			KEYNOTE-158(NCT02628067)		n=102; 9种癌症类型

注: CR: 完全缓解 (complete response); PR: 部分缓解 (partial response); mDOR: 中位缓解持续时间 (median duration of remission); mPFS: 无进展生存期 (median progression-free survival)。

标志物在多数癌症患者中的突变频率相对较低, 但这些药物可以给一些罕见癌症患者带来新的治疗选择。研究报道, NTRK融合突变在许多常见癌症(例如肺癌、黑色素瘤、乳腺癌等)中比较罕见, 发生率不足1%, 但在某些罕见肿瘤中突变率超过90%, 包括

婴儿肉瘤、唾液腺癌和分泌型乳腺癌等<sup>[38]</sup>。表3列出了部分潜在的“泛癌种”治疗药物, 其中包括部分针对耐药的二代TRK抑制剂 (selitrectinib、repotrectinib、DS-6051b), 相关临床试验正在进行中。

表3 部分潜在的“泛癌种”治疗药物

生物标志物状态	药品名	研发公司	相关临床试验
RET融合	塞尔帕替尼	礼来制药、Loxo Oncology公司	II期临床(NCT04280081、NCT04320888)
	帕拉西替尼	Blueprint Medicines公司、基石药业	I/II期临床(NCT03037385)
FGFR融合	TPX-0046	Turning Point制药公司	I/II期临床(NCT04161391)
	Debio 1347	罗氏制药	I/II期临床(NCT04161391)
KRAS <sup>G12C</sup> 突变	sotorasib	安进制药	II期临床(NCT03834220)
	MRTX849	Mirati制药公司	I/II期临床(NCT03785249、NCT04330664)
NRG1融合	zenocutuzumab	Merus公司	I/II期临床(NCT02912949)
	tarloxotinib	Rain制药公司	II期临床(NCT03805841)
BRAF融合	PLX8394	第一三共株式会社	I/II期临床(NCT02428712)
	DS-6051b	第一三共株式会社	I期临床(NCT02279433、NCT02675491)
NTRK融合	selitrectinib	拜耳制药	I/II期临床(NCT03215511、NCT04275960)
	repotrectinib	Turning Point制药公司	I/II期临床(NCT03093116、NCT04094610)
MSI-H/dMMR	HLX10	复宏汉霖生物制药	II期临床(NCT03941574)
	QL1604	齐鲁制药	II期临床(NCT04326829)
	tislelizumab	百济神州	II期临床(NCT03736889)

### 3.2 新型临床试验设计加速抗肿瘤精准药物的开发

精准药物的发展催生新的临床试验方案设计,即根据患者的肿瘤基因组信息制定治疗方案或根据预后生物标志物调整治疗方案。随着对治疗反应性和耐药性生物标志物的研究不断深入,研究人员对抗肿瘤药物的临床试验设计更加多样化,从而使患者个体与合适的治疗方案精准匹配<sup>[39]</sup>。基于生物标志物的临床试验设计可以减少试验所需样本量,降低不良事件的发生率,提高药物研发的成功率,并加快临床开发速度。有研究表明,在临床试验中利用生物标志物对患者分层可将抗肿瘤药物研发成功率(从临床 I 期到获批上市)提高至 10.7%,而未使用生物标志物的抗肿瘤药物临床试验成功率仅为 1.6%<sup>[40]</sup>。

2018 年 9 月, FDA 发布了《药品和生物制品临床试验的适应性设计》和《主方案:以促进抗肿瘤药物和生物制品研发为目标的高效临床试验设计策略》2 份指南文件,重点讨论了临床试验适应性设计和抗肿瘤药物临床试验的主方案。为了加快上市时间,越来越多的临床试验逐渐采用了融合各阶段的适应性设计,从而降低研发成本,加快药品研发速度。主方案框架主要指“使用同一个基础设施、试验设计和研究方案,在多项子研究中对多种药物和/或疾病人群同时进行评价,从而提高药物开发的效率”<sup>[41]</sup>,主方案囊括了“篮子试验”“雨伞试验”以及“平台试验”<sup>[42]</sup>。其中,“篮子试验”和“雨伞试验”对加速肿瘤精准治疗药物的开发和临床肿瘤学的发展具有重要意义。“篮子试验”旨在用同一种方法治疗相同基因突变导致的不同组织的疾病,其本质是一种药物对应不同的疾病或疾病亚型。TRK 抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼的获批均得益于“篮子试验”的研究结果<sup>[43-44]</sup>。“雨伞试验”是指对于不同基因突变导致的同种组织疾病,根据基因突变分类后用不同的靶向药物进行治疗,其最大优势在于将非常罕见的突变事件集中起来,从而增加个体获得精准治疗的机会<sup>[45]</sup>。

随着临床方案设计更加复杂,“篮子试验”和“雨伞试验”的边界也开始重叠。2015 年,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)启动

了一项大规模的临床试验——选择治疗方案的分子分析(Molecular Analysis for Therapy Choice, MATCH)计划(NCT02465060),动用全美国的卫生资源将抗肿瘤药物与肿瘤基因特征相匹配,探索分子水平的异常能否有效指导抗癌药物的选择。NCI-MATCH 试验由于筛查多种疾病人群被称为“篮子试验”,由于评价多种药物又被称为“雨伞试验”<sup>[46-47]</sup>。2015—2017 年,NCI-MATCH 试验已经成功注册了 6391 名患者,对其中 5954 名患者进行基因测序之后,最终有 17.8% 的患者纳入了相应的治疗组,每个治疗组的试验结果单独报告。到目前为止,NCI-MATCH 试验还在进行中,已公布的数据显示,一项评估 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂对 *BRAF*<sup>V600</sup> 突变肿瘤抑制作用的 ORR 最高,达到 38%。试验结果还表明,*BRAF*<sup>V600</sup> 突变的胆道癌、卵巢癌和脑癌也可能受益于相应的靶向疗法。NCI-MATCH 试验使观察靶向药物对罕见肿瘤的反应性成为可能<sup>[48-49]</sup>。

与“篮子试验”相比,“雨伞试验”进展相对缓慢,尚未取得突破性进展。2020 年 7 月,一项目前规模最大的肺癌“雨伞试验”——英国“国家肺癌矩阵试验”(National Lung Matrix Trial, NLMT)公布了研究结果。研究人员筛选了 5467 位肺癌患者,入选了 302 位符合基因变异与试验疗法配对的患者,分在 22 个不同治疗组,测试 8 种不同的药物。结果显示,靶向 *EGFR*<sup>T790M</sup> 突变、*MET* 14 号外显子跳跃突变(*MET* exon 14+)、*ROS1* 融合 3 种受体酪氨酸激酶异常的治疗,是所有分组中效果最好的,ORR 分别为 76%、65% 和 68%。但多数药物只有较低应答率(<30%)和较短应答时间(<1 年),还有部分亚型因为招募人数太少而提前终止。NLMT 试验还在继续进行中,尽管患者获益仍然存在不确定性,但是该试验为 NSCLC 精准药物治疗提供了一个可持续的平台,可在该平台上筛选潜在的新药物-生物标志物组合<sup>[50]</sup>。

### 3.3 PROTACs 技术为抗肿瘤精准药物研发带来新方向

蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTACs)技术是近年发展的一种有效

的内源性蛋白降解工具,通过泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)将目标蛋白泛素化,从而实现蛋白水平调节。2001年, Sakamoto等<sup>[51]</sup>首次提出PROTACs的概念。2019年,全球首个PROTACs在研药物 ARV-110 进入临床 I 期研究阶段,拟用于治疗去势抵抗性前列腺癌<sup>[52]</sup>。PROTACs 技术在克服肿瘤耐药性、降解不可成药靶点以及降低靶点关联毒性(on-target toxicity)等方面表现出巨大的优势<sup>[53-54]</sup>,为抗肿瘤精准药物开发提供新的思路。

截至2021年7月,全球范围内进入临床开发阶段的抗肿瘤PROTACs在研药物有4款(表4),包括 Arvinas 公司的 ARV-110 和 ARV-471, Nurix Therapeutics 公司的 NX-2127 以及中国凌科药业的 LNK-01002。Arvinas 公司已经公布了 ARV-110 和 ARV-471 的初步临床试验结果。ARV-110 对携带 AR T878 或 H875 突变亚群前列腺癌患者具有较强

治疗反应,5例患者中有2例(40%)前列腺特异抗原(PSA)降低超过50%;ARV-110对广泛患者群体也具有活性,15例野生型AR前列腺癌患者中有2例(13%)PSA降低超过50%。ARV-471能够显著降低乳腺癌患者肿瘤组织中的ER表达水平,平均将ER水平降低62%,最高降低近90%;ARV-471对野生型ER和ESR1突变体乳腺癌患者均表现出ER降解效果<sup>[55]</sup>。随着PROTACs技术的发展,目前已经有50多个靶蛋白被成功降解,包括AR、ER、ALK、BCR-ABL、EGFR、FLT-3、PI3K、STAT3等<sup>[56]</sup>,多数PROTACs分子尚处于临床前早期开发阶段。此外,李华等开发出能够同时降解2个完全不同通路靶点的双重靶向降解分子(Dual PROTACs),能够在细胞水平成功地同时降解癌细胞内的EGFR和PARP蛋白。Dual PROTACs有可能达到类似双特异性抗体药物的疗效,并仍然保持小分子药物的优点<sup>[57]</sup>。

表4 进入临床试验中的抗肿瘤PROTACs在研药物

研发代号	公司	靶点	适应症	研发阶段	临床试验号
ARV-110	Arvinas公司	AR	前列腺癌	临床II期	NCT03888612
ARV-471	Arvinas公司	ER	乳腺癌	临床II期	NCT04072952
NX-2127	Nurix Therapeutics公司	BTK	B细胞恶性肿瘤	临床I期	NCT04830137
LNK-01002	凌科药业	RAS	急性髓细胞白血病	临床I期	NCT04896112

## 4 结论

“精准医学”时代下,疾病的治疗方式悄然发生着变化,尤其是肿瘤治疗领域。针对基因突变对患者进行细分,从而选择最合适的人群,已经成为当前抗肿瘤药物开发的常见模式。精准靶向疗法、细胞治疗、免疫疗法的出现,大大提升了肿瘤患者的5年生存率以及生活质量。尽管抗肿瘤精准药物的出现给部分肺癌、乳腺癌、黑色素瘤和白血病患者带来了希望,但大多数肿瘤依然缺乏特异性的治疗方法。肿瘤分子特征分析及更多肿瘤驱动基因的发现和鉴定仍是未来抗肿瘤精准药物发展的基础。以“篮子试验”和“雨伞试验”为代表的新型临床试验设计,以及来自患者的真实世界数据收集和分析,将进一步推动抗肿瘤精准药物发展。此外,

PROTACs和分子胶(molecular glue)等新技术的出现,使未来开发克服耐药或针对“不可成药靶点”的靶向药物成为可能。完善创新治疗药物与肿瘤患者人群的精确匹配,实现以基因组信息为导向的精准治疗是精准药物开发的新方向。

## 参考文献(References)

- [1] National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [2] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 372(9): 793-795.

- [3] Johnson J A, Thaul S, Bagalman E. H.R. 6: The 21st century cures act[R]. Washington DC: Congressional Research Service Reports, 2015.
- [4] 龚兆龙, 林毅晖, 袁泰昌, 等. 精准医学时代的抗肿瘤药物研发[J]. 药学进展, 2017, 41(2): 97-100.
- [5] Wakai T, Prasoon P, Hirose Y, et al. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors[J]. *International Journal of Clinical Oncology*, 2019, 24(2): 115-122.
- [6] 刘昌孝. 精准药理学: 从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 1-18.
- [7] 丁健. 精准医疗时代的肿瘤药理学研究[J]. 药学进展, 2015, 39(10): 721-722.
- [8] Alizadeh A A, Aranda V, Bardelli A, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity[J]. *Nature Medicine*, 2015, 21(8): 846-853.
- [9] Dagogo-Jack I, Shaw A T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(2): 81-94.
- [10] 涂超峰, 綦鹏, 李夏雨, 等. 肿瘤异质性: 精准医学需破解的难题[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(10): 881-890.
- [11] Dlamini Z, Francies F Z, Hull R, et al. Artificial intelligence (AI) and big data in cancer and precision oncology [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2020, 18: 2300-2311.
- [12] 胡学达, 杨焕明, 赫捷, 等. 肿瘤基因组学与全球肿瘤基因组计划[J]. 科学通报, 2015, 60(9): 792-804.
- [13] Bardakjian T, Gonzalez-Alegre P. Towards precision medicine[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018, 147: 93-102.
- [14] Slamon D J, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(11): 783-792.
- [15] Druker B J, Guilhot F, O'Brien S G, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355(23): 2408-2417.
- [16] Gridelli C, Rossi A, Carbone D P, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1(1): 1-16.
- [17] Ku B M, Sun J M, Lee S H, et al. An update on biomarkers for kinase inhibitor response in non-small-cell lung cancer[J]. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2017, 17(10): 933-942.
- [18] Lee T, Clarke J M, Jain D, et al. Precision treatment for metastatic non-small cell lung cancer: A conceptual overview[J]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2021, 88(2): 117-127.
- [19] Pakkala S, Ramalingam S S. Personalized therapy for lung cancer: Striking a moving target[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(15): e120858.
- [20] Yang S R, Schultheis A M, Yu H, et al. Precision medicine in non-small cell lung cancer: Current applications and future directions[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020(Available online).
- [21] Passiglia F, Malapelle U, Del Re M, et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges[J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 137: 57-68.
- [22] Skoulidis F, Li B T, Dy G K, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(25): 2371-2381.
- [23] 王建祥, 顾闰夏. 急性髓系白血病的靶向治疗进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(7): 6-12.
- [24] DiNardo C, Lachowicz C. Acute myeloid leukemia: From mutation profiling to treatment decisions[J]. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 2019, 14(5): 386-394.
- [25] Stone R M, Mandrekar S J, Sanford B L, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(5): 454-464.
- [26] Gu R, Yang X, Wei H. Molecular landscape and targeted therapy of acute myeloid leukemia[J]. *Biomarker Research*, 2018, 6: 32.
- [27] Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. IDH1/IDH2 inhibition in acute myeloid leukemia[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 639387.
- [28] Thol F, Heuser M. Treatment for relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6): e572.
- [29] Garber K. Tissue-agnostic cancer drug pipeline grows, despite doubts[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2018, 17(4): 227-229.
- [30] Dudley J C, Lin M T, Le D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22(4): 813-820.
- [31] Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site-when a biomarker defines the indication[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017,

- 377(15): 1409–1412.
- [32] Adashek J J, Subbiah V, Kurzrock R. From tissue-agnostic to n-of-one therapies: (R)Evolution of the precision paradigm[J]. *Trends in Cancer*, 2021, 7(1): 15–28.
- [33] Drilon A, Laetsch T W, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(8): 731–739.
- [34] Drilon A, Siena S, Ou S I, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1) [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(4): 400–409.
- [35] Pestana R C, Sen S, Hobbs B P, et al. Histology-agnostic drug development—considering issues beyond the tissue[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2020, 17(9): 555–568.
- [36] Seligson N D, Knepper T C, Ragg S, et al. Developing drugs for tissue-agnostic indications: A paradigm shift in leveraging cancer biology for precision medicine[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 109(2): 334–342.
- [37] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(10): 1353–1365.
- [38] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(12): 731–747.
- [39] Murciano-Goroff Y R, Taylor B S, Hyman D M, et al. Toward a more precise future for oncology[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 431–442.
- [40] Wong C H, Siah K W, Lo A W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters[J]. *Biostatistics*, 2019, 20(2): 273–286.
- [41] US Food and Drug Administration. Master protocols: Efficient clinical trial design strategies to expedite development of oncology drugs and biologics[EB/OL]. (2018–10–01) [2021–07–02]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM621817.pdf>.
- [42] Woodcock J, LaVange L M. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(1): 62–70.
- [43] Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, et al. Patient-reported outcomes from STARTRK-2: A global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100113.
- [44] Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018, 11(1): 78.
- [45] 于亚南, 杜培艳, 刘骏, 等. 精准医学创新性临床试验设计“主方案”研究的概念、设计与案例[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(23): 2712–2717.
- [46] Cunanan K M, Gonen M, Shen R, et al. Basket Trials in oncology: A trade-off between complexity and efficiency [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(3): 271–273.
- [47] NCI-MATCH Sets "Benchmark of Actionability"[J]. *Cancer Discovery*, 2021, 11(1): 6–7.
- [48] Murciano-Goroff Y R, Drilon A, Stadler Z K. The NCI-MATCH: A national, collaborative precision oncology trial for diverse tumor histologies[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 22–24.
- [49] Flaherty K T, Gray R J, Chen A P, et al. Molecular landscape and actionable alterations in a genomically guided cancer clinical trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH)[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 38(33): 3883–3894.
- [50] Middleton G, Fletcher P, Popat S, et al. The national lung matrix trial of personalized therapy in lung cancer [J]. *Nature*, 2020, 583(7818): 807–812.
- [51] Sakamoto K M, Kim K B, Kumagai A, et al. Proteasomes: Chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(15): 8554–8559.
- [52] Dale B, Cheng M, Park K S, et al. Advancing targeted protein degradation for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2021, 21(10): 638–654.
- [53] Mullard A. Targeted protein degraders crowd into the clinic[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(4): 247–250.
- [54] 吕文兴, 贺明, 饶燊. 小分子靶向诱导蛋白降解技术的机遇及挑战[J]. *中国药物化学杂志*, 2020, 30(12): 745–764.
- [55] Qi S M, Dong J, Xu Z Y, et al. PROTAC: An effective targeted protein degradation strategy for cancer therapy [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 692574.
- [56] Zeng S, Huang W, Zheng X, et al. Proteolysis targeting

chimera (PROTAC) in drug discovery paradigm: Recent progress and future challenges[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 210: 112981.  
[57] Zheng M, Huo J, Gu X, et al. Rational design and syn-

thesis of novel dual PROTACs for simultaneous degradation of EGFR and PARP[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 64(11): 7839–7852.

## The research progress in precision cancer medicines

HUANG Yaoqing, WANG Chunli, LI Ziyang, MAO Yanyan, LIU Lili

Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

**Abstract** With the rapid development of the next generation sequencing (NGS) technology and cancer biology, genomic biomarker-based personalized anti-cancer medicines have become an important direction of drug discovery. In this review, we first briefly introduce the excellent therapeutic effects of personalized anti-tumor medicines on non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma and leukemia. Next, we comprehensively explore current tumor agnostic anticancer medicines and highlight that therapeutic medicines based on biomarkers rather than tumor tissue will become one of the directions of antitumor drug discovery. Finally, after introducing the novel clinical trial design and the new technology of PROTACs, we argue that the emergence of new ideas and new technologies will promote the development of antitumor precision medicines and help solve the problem of drug-resistance and "undruggable" targets.

**Keywords** anti-tumor; targeted therapy; biomarker; basket trial; umbrella trial; PROTACs ●



(责任编辑 徐丽娇)