

• 新药资讯 •

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

## Trk 小分子激酶抑制剂研究进展

2017年12月下旬,拜耳公司和 Loxo Oncology 公司合作开发的口服选择性原肌球蛋白相关激酶(Tropomyosin-related kinase, Trk)抑制剂 Larotrectinib 在美国递交新药上市申请,用于治疗携带 NTRK 融合基因的成人或儿童实体瘤。之前 Larotrectinib 已被 FDA 授予孤儿药资格和突破性疗法认定。该事件是精准医学走向实践的重要一步,也是基于精准医学设计的创新性临床试验-篮子试验(Basket Trial)的又一伟大实践。靶向 NTRK 融合基因的小分子药物可能成为继 PD-1 单抗药物 Keytruda (Pembrolizumab) 之后的下一个“异瘤同治”的典范。2017年5月单抗药物 Keytruda 被批准用于微卫星不稳定性高(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)的实体瘤患者的治疗,这是 FDA 批准的首款依照生物标志物而非肿瘤来源进行区分的疗法,具有里程碑式的意义。Larotrectinib 的疗效数据早在2017年6月的 ASCO 会议就已公布:在 I 期和 II 期临床试验中,共招募了 55 例涉及 13 种不同肿瘤类

型的 NTRK 融合患者,包括唾液腺癌(12人)、肉瘤癌(10人)、婴儿纤维肉瘤癌(7人)、肺癌(5人)、甲状腺癌(5人)、结直肠癌(4人)、黑色素瘤(4人)、胆管癌(2人)、胃肠道间质瘤(2人)、其他癌症(4人),其中 46 个可评估的患者整体反应率(ORR)达 78%,有 2 位患者肿瘤完全消失,最长应答时间达 23 个月。Larotrectinib 有望成为第一个通过“篮子试验”获批的小分子靶向药物。

2014年,美国癌症研究学会(AACR)提出了基于精准医学的两大创新性临床试验概念,即篮子试验和雨伞试验(Umbrella Trial),以实现精准的“异瘤同治”与“同瘤异治”的目的。雨伞试验,是对某一类肿瘤(同一雨伞下)进行疾病驱动基因分型、再予以对应精准靶向施药的临床试验。篮子试验,是将带有特定相同分子事件(如基因突变、融合、扩增等)的不同瘤种放进同一篮子进行药物临床试验。以同一分子事件为依据,指导不同疾病治疗的理念将带来全新的开放式治疗思维。

Trk 激酶是一类神经生长因子受体,其家族由高度同源性的原肌球蛋白相关激酶 A (Tropomyosin-related kinase A, TrkA)、原肌球蛋白相关激酶 B (Tropomyosin-related kinase B, TrkB)、原肌球蛋白相关激酶 C (Tropomyosin-related kinase C, TrkC) 组成,分别由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 基因编码。Trk 激酶通过 Ras/MAPK、PI3K/AKT 和 PLC  $\gamma$  等下游通路影响细胞增殖、分化、代谢、凋亡。当染色体变异发生 NTRK 基因融合,可导致 Trk 激酶下游信号通路调控失常,该通路的过度激活可导致癌症产生(见表1)。NTRK 基因融合出现在多种成人和儿童实体瘤之中,包括乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌,以及各种肉瘤(见表2)。在常见的癌症中,如非小细胞肺癌,结直肠癌等,NTRK 基因融合的发生率较低,大致为 1%~3%;但在一些罕见的癌症中,如婴儿纤维肉瘤,类似乳腺分泌性癌,乳腺分泌型癌等,NTRK 基因融合的发生率可达 90% 以上。

目前靶向 NTRK 融合基因的临床在研新药共有 11 种(见表3),它们都具有 Trk 激酶抑制活性,大多通过与 ATP 竞争结合位点实现抑制激酶催化活性,其中 Larotrectinib、Entrectinib 较具竞争潜力。① Entrectinib 是罗氏/Ignyta 合作开发的口服 Trk、ROS1 和 ALK 蛋白强效抑制剂,对携带 NTRK 1/2/3、ROS1 或 ALK 融合基因突变的晚期或转移性肿瘤患者具有快速持久的疗效,且可以通过血脑屏障。在 I 期临床试验中,24 个可评估患者的 ORR 为 79%,且该药的起效较快,均在治疗的第 1 个月内起效。其中对 NTRK 基因融合的患者缓解率为 100%,对 ROS1 基因融合的患者缓解率为 85%,对 ALK 基因融合的患者缓解率为 57%;其中 1 位脑转移患者也被治愈。② LOXO-195 是拜耳公司和 Loxo 公司合作开发的第二

表 1 NTRK 基因融合与相关肿瘤<sup>[1]</sup>

NTRK 基因	融合基因	融合位点	肿瘤类型
NTRK1 (1q21~q22)	ARHGEF2	1q21~q22	胶质母细胞瘤
	CD74*	5q32	非小细胞肺癌
	CHTOP	1q21.3	胶质母细胞瘤
	LMNA*	1q22	Spitzoid 肿瘤、结肠直肠癌、软组织肉瘤
	MPRI*	17p11.2	非小细胞肺癌
	NFASC*	1q32.1	多形性成胶质细胞瘤
	SQSTM1*	5q35	非小细胞肺癌
	TFG*	3q12.2	乳头状甲状腺癌
	TP53	17p13.1	Spitzoid 肿瘤
	TPM3*	1q21.2	结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌
	TPR*	1q25	乳头状甲状腺癌、结肠直肠癌
NTRK2 (9q22.1)	AFAP1	4p16	低级别神经胶质瘤
	NACC2	9q34.3	毛细胞性星形细胞瘤
	PAN3	13q12.2	头颈鳞状细胞癌
	QKI	6q26	毛细胞性星形细胞瘤
	TRIM24	7q32~q34	非小细胞肺癌
NTRK3 (15q25)	ETV6	12p13	先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌型乳腺癌、急性髓细胞样白血病、类似乳腺分泌性癌

表 2 肿瘤中基因融合的发生率<sup>[2]</sup> (%)

肿瘤	NTRK1	NTRK2	NTRK3	ROS1	ALK
非小细胞肺癌	1~3	<1	<1	<1.2	3.70
结直肠癌	1~2		1	1~2	1~2
类似乳腺分泌性癌			90~100		
肉瘤	1~9		2~11	2~3	1~5
星形细胞瘤		3			
成胶质细胞瘤	1~3			1	
Spitz 样黑色素瘤	16			17	10
胆管癌	4			9	2
乳头状甲状腺癌	5~13		2~14		7
乳腺分泌型癌			92		
乳腺癌 - 病理类型不明					2

代 Trk 激酶抑制剂，用于对抗 Trk 激酶的耐药突变，如 TrkA 出现 G595R 突变或 TrkC 出现 G623R 突变等。目前已有 2 名患者在出现 LOXO-101 耐药后成功接受 LOXO-195 治疗。③ Cabom-

etyx (Cabozantinib) 是 Exelixis 公司开发的多靶点激酶抑制剂，该药物已被 FDA 批准用于转移性骨髓性甲状腺癌和晚期肾细胞癌的治疗，现正开展针对 ROS1/NTRK 基因融合的非小细胞肺癌

的 II 期临床研究。④ TPX-0005 是 TP Therapeutics 公司开发一种针对 ALK、ROS1 和 Trk 家族激酶的抑制剂，目前正在开展针对 ALK/ROS1/NTRK1-3 融合的晚期实体肿瘤的 I / II 期临床研究。⑤ DS-6051b 是 Daiichi Sankyo 开发的 Trk/ROS1 激酶抑制剂，目前 I 期临床试验结果已公布。试验入组 15 例 ROS1 融合的晚期 NSCLC 患者，7 例患者肿瘤部分缓解，5 例疾病稳定，此外脑转移患者也出现临床缓解。该试验确认了 II 期的推荐剂量为每日 600 毫克。进入临床的药物还包括礼来公司的 Merestinib, Amgen/Tesaro 合作开发的 Belizatinib, Ono Pharmaceutical 的 ONO-7579, Plexxikon 的 PLX7486 和 Mirati 的 Sitravatinib, 目前尚无相关的临床试验结果被报道。

表 3 处于临床的 NTRK 抑制剂

序号	通用名	开发公司	靶标基因	适应证	临床试验
1	Larotrectinib	拜耳 /Loxo Oncology	NTRK1,NTRK2,NTRK3	NTRK 融合阳性实体瘤 / NTRK 融合的组织细胞性疾病	① I 期临床 (NCT02122913) ② II 期临床 (NCT02576431) ③ NCT03025360 ④ I / II 期临床 (NCT02637687) ⑤ II 期临床 (NCT03213704)
2	Entrectinib	罗氏 /Ignyta	NTRK1,NTRK2,NTRK3, ALK, ROS1	NTRK/ROS1/ALK 基因融合的实体瘤	① NCT03066661 ② II 期临床 (NCT02568267) ③ I 期临床 (NCT02097810) ④ I 期临床 (NCT02650401) ⑤ II 期临床 (NCT02587650) ⑥ NCT03375437
3	Cabozantinib	Exelixis	NTRK2,KDR,MET,RET,KIT,FLT1, FLT3, FLT4,AXL	RET/ROS1/NTRK 融合 /MET/AXL 激酶活性升高的晚期非小细胞肺癌	II 期临床 (NCT01639508)
4	Merestinib	礼来	NTRK1,NTRK2,NTRK3,MET,AXL, ROS1, MKNK1, MKNK2, FLT3, TEK,DDR1, DDR2	MET 基因融合的非小细胞肺癌 /NTRK 基因融合的实体瘤	II 期临床 (NCT02920996)
5	LOXO-195	拜耳 /Loxo Oncology	NTRK1,NTRK2,NTRK3	NTRK 融合阳性实体瘤	① I / II 期临床 (NCT03215511) ② NCT03206931
6	Belizatinib	Amgen/Tesaro	NTRK1,NTRK2,NTRK3,ALK	晚期实体瘤 / 淋巴瘤	I / II 期临床 (NCT02048488)
7	ONO-7579	Ono Pharmaceutical	NTRK1,NTRK2,NTRK3	NTRK 基因融合阳性晚期实体瘤	I / II 期临床 (NCT03182257)
8	TPX-0005	TP Therapeutics	NTRK1,NTRK2,NTRK3, ALK,ROS1	ALK/ROS1/NTRK 基因融合的晚期实体瘤	I / II 期临床 (NCT03093116)
9	DS-6051b	Daiichi Sankyo	NTRK1,NTRK2,NTRK3,ROS1	ROS1/NTRK 基因融合的进展性实体瘤	① I 期临床 (NCT02675491) ② I 期临床 (NCT02279433)
10	PLX7486	Plexxikon	NTRK1,NTRK2,NTRK3,CSF1R	NTRK 基因融合的进展性实体瘤	I 期临床 (NCT01804530)
11	Sitravatinib	Mirati	NTRK1,NTRK2,NTRK3,DDR2, MET,KIT, KDR, PDGFR	NTRK/DDR2/MET/KIT/KDR/PDGFR 基因融合的非小细胞肺癌，头颈部癌，细胞性肾细胞癌，前列腺癌等	I 期临床 (NCT02219711)

#### [参考文献]

- [1] Yekaterina B, Khotskaya, Vijaykumar R, et al. Targeting TRK family proteins in cancer[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2017,173:58-66.
- [2] Siena S, Drilon A E, Ou S H, et al. 29LBA Entrectinib (RXDX-101), an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements[J].European Journal of Cancer, 2015, 51(suppl.):S724-S725.

(肖典, 周辛波 综译)