

FGF/FGFR信号通路在肺鳞癌靶向治疗中的研究进展

王明, 孙震宇*综述, 黄礼年审校

Advances of FGF/FGFR Signaling Pathway in Targeted Therapy for Squamous Cell Lung Cancer

WANG Ming, SUN Zhenyu*, HUANG Linian (*: Contributed Equally as the First Author)

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding Author: HUANG Linian, E-mail: bbmchln@126.com



Abstract: In current, lung cancer is one of the world's malignant tumors with highest morbidity and mortality. Squamous cell lung cancer, ranks only second to adenocarcinoma, is the most common histological subtype in non-small cell lung cancer(NSCLC). Compared with lung adenocarcinoma, the progress of targeted treatment of squamous cell lung cancer has lagged behind. Aberrant signaling by fibroblast growth factors(FGFs) and fibroblast growth factor receptors(FGFRs) has been implicated in several human cancers, particularly in squamous cell lung cancer. FGFR gene amplifications, somatic missense mutations, chromosomal translocations are the most common mechanisms to induce aberrant activation of this pathway. Therefore, this pathway can be considered as a new approach for targeted therapy. This review summarizes the current knowledge about FGFR alterations in NSCLC and the relative inhibitors, particularly in squamous cell lung cancer.

Key words: Non-small cell lung cancer; Squamous cell lung cancer; FGF; FGFR; Inhibitor

摘 要: 肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。肺鳞癌是仅次于肺腺癌的非小细胞肺癌(NSCLC)最常见的组织学类型,与肺腺癌相比,肺鳞癌的靶向治疗进展明显滞后。FGF/FGFR信号通路的异常改变与很多肿瘤有关,特别是肺鳞癌。FGFR基因扩增、体错义突变、染色体异位是诱导该通路改变的常见机制,故该通路可能是靶向治疗的新方向。本文将对在NSCLC中,特别是肺鳞癌,FGFR的改变以及相关的抑制剂作一综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 肺鳞癌; 成纤维细胞生长因子; 成纤维细胞生长因子受体; 抑制剂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

0 引言

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其位于癌症死亡原因的首位。肺癌分为两种组织学类型:小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),两者各占13%和87%。而非小细胞肺癌的主要类型分别为肺腺癌(50%~60%)、肺鳞癌(30%~35%)、大细胞肺癌(5%~10%)。随着表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)等靶向药物的出现,明显改善了肺腺癌患者的生存期和生存质量。相对肺

腺癌、肺鳞癌的研究明显滞后。除了传统的手术、化疗、放疗,靶向药物目前仍然在探索过程中。随着高通量分子技术的应用,对基因学的深入研究为认识肺鳞癌分子生物学特征提供了可能。在肺鳞癌发生发展过程中,磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α (PIK3CA)、表皮生长因子受体(EGFR)、盘状结构域受体2(DDR2)、第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)、BRAF、MET、胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等靶点发挥着重要的作用。本文主要阐述FGF/FGFR信号通路在肺鳞癌靶向治疗中的研究进展。

1 FGF/FGFR信号通路及其生物学功能

在人类,FGFR配体(FGFs)目前发现的有22个(FGF1~FGF23),大部分结构中包含有高序列

收稿日期: 2015-08-18; 修回日期: 2015-09-21

基金项目: 安徽省教育厅自然科学重点项目(KJ2014A158)

作者单位: 233000 蚌埠,蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症学科

通信作者: 黄礼年, E-mail: bbmchln@126.com

作者简介: 王明(1990-),女,硕士在读,主要从事肺癌的基础与临床研究;孙震宇(1994-),男,本科在读,主要从事临床医学研究(*:并列第一作者)

同源区域, 主要功能是便于受体配体接触、相互作用。另外, 还有硫酸肝素蛋白多糖 (HSPG) 区域, 该区域结合HSPG, 以防FGFs的降解。FGFRs是单通道跨膜的酪氨酸激酶受体, 有酪氨酸激酶区域的包括FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4, 而新近发现的第5号FGFR (FGFR5) 无蛋白酪氨酸激酶区域^[1]。FGFRs由细胞外部分、跨膜区、胞内结构域组成。胞外区域是由3个免疫球样的区域构成 (Ig- I、Ig- II、Ig- III)。Ig- I 决定FGFs结合FGFRs的亲和力, Ig- II 决定FGFs的结合位点, Ig- III 决定FGFs结合的特异性。另外, 胞外区域还包含结合HSPG、接触FGFRs、黏附分子、细胞外基质的区域。而胞内区域包含结合信号分子, 如PKC、FRS2 α 。而酪氨酸激酶区域具有催化活性, 能募集特异性分子来激活下游的信号通路^[2-3]。

FGF与FGFR结合形成的二聚体可以磷酸化FRS2 α , 引起GRB2的募集, 最终激活下游的信号通路, 如RAS/MAPK和PI3K/AKT/mTOR。上述信号通路的激活, 再加上PLC β /Ca²⁺, 可促进细胞的生长、增殖, 上皮-间质细胞转化 (EMT)。激活信号通路后, 配体受体复合物可由内吞作用内化、溶酶体降解或多泛素化失活^[4]。FGF/FGFR信号通路可调节组织的稳态, 包括组织修复和成骨、诱导干细胞分化、血管生成、营养神经等。

2 FGFR在肺鳞癌中的改变

2.1 FGFR1基因扩增

导致FGFR1信号通路失调的最常见原因是基因改变, FGFR1基因位于染色体8p12, 在细胞增殖、分化、抗凋亡、迁移以及血管生成中起重要作用。FGFR1基因扩增是最常见的改变之一, 鳞癌的发生率 (22%) 明显高于腺癌 (3%)。FGFR1基因扩增与患者吸烟状况密切相关, 相对既往吸烟及无吸烟史的患者, 现在吸烟的患者发生率更高。目前, 有不少学者在研究FGFR1基因扩增与NSCLC患者手术治疗的预后关系。Kim等^[5]报道FGFR1基因扩增高表达的手术患者的无病生存期 (DFS) 和总体生存期 (OS) 要明显低于不伴有FGFR1基因扩增者 (26.9月 vs. 94.6月, $P < 0.001$; 51.2月 vs. 115.0月, $P = 0.002$)。

有研究显示, FGFR1扩增的致瘤性与多因素有关。最近研究显示肺鳞癌FGFR1扩增的基因组异质性可影响其对FGFR抑制剂的敏感度, 如8p12 (包含FGFR1) 与11q13 (CCND1、FGF4和FGF19) 基因共同扩增可增加对FGFR抑制剂的

敏感度; c-MYC和FGFs共同过表达可诱导FGFR1扩增细胞的致瘤性转化、细胞自主信号通路、对FGFR抑制剂敏感度的提高^[6]。上述研究结果可帮助鉴定何种患者可能更会受益于FGFR抑制剂。

2.2 FGFR基因突变

FGFR2 (c.G870C p.W290C) 和FGFR3的突变发生在肺鳞癌的相同基因位置上, 并有可能参与肺癌的发展^[7], 但目前尚无关于FGFR基因突变与肺癌组织学亚型的报道。Liao等^[8]研究了178例肺鳞癌组织中FGFR2、FGFR3的突变情况, 发现这两种突变病例均为6例, 突变率6.74% (12/178)。FGFR2胞外区域 (W290C、S320C) 和FGFR3胞外区域 (R248C、S249C)、FGFR2激酶区域 (K660E和K660N) 的突变可引起细胞转化, 且W290C、S320C和K660N突变具有不同的致癌潜能。另外, 对泛-FGFR和多激酶抑制剂的敏感度更加证实FGFR2、FGFR3突变的潜在致癌性, 可作为药物治疗的靶点。

2.3 FGFR基因融合

基因融合可参与多种肿瘤的发生, 如慢性粒细胞白血病中的BCR-ABL基因融合、前列腺癌中的TMPRSS2-ETS的基因融合、肺腺癌中的EML4-ALK基因融合等, 从而也促进了相关靶向药物的治疗进展。2%~3.5%的肺鳞癌患者可出现FGFR1/3基因融合。Wu等^[9]证实了24种肿瘤及细胞系中FGFR1、2、3基因融合的情况, 不同的肿瘤或细胞系中基因融合情况是不同的。肺鳞癌中6种基因融合情况: BAG4-FGFR1 ($n=1$)、FGFR2-KIAA1967 ($n=1$)、FGFR3-TACC3 ($n=4$)。上述基因融合情况可提高肿瘤细胞的增殖, 并可增加该肿瘤对FGFR抑制剂 (PD173074、Pazopanib) 的敏感度。相比较而言, FGFR基因融合阳性的肿瘤对FGFR抑制剂敏感, 某些FGFR基因突变的肿瘤却是耐药的 (如FGFR3基因突变)。Wang等^[10]通过RT-PCR检测了1 328例非小细胞肺癌 (1 016例腺癌、312例鳞癌) 患者的FGFR基因融合情况, 结果肺腺癌中有0.59% (6/1 016) FGFR3-TACC3基因融合, 肺鳞癌中有3.53% (11/312) BAG4-FGFR1、FGFR3-TACC3基因融合。相对FGFR基因融合阴性的患者, FGFR基因融合阳性的患者与吸烟状态 ($P < 0.001$)、肿瘤大小 ($P < 0.001$)、肿瘤分化程度 ($P = 0.095$) 密切相关。FGFR1/3基因融合阳性和阴性的肺癌患者之间的无疾病进展期和总生存期无明显差异。

2.4 自分泌/旁分泌途径

非小细胞肺癌细胞系,特别是在EGFR-TKI耐药的细胞系中,常见表达FGF2、FGF9、FGFR1 III c、FGFR2 III c mRNA和蛋白质,它们组成了一个生长因子自分泌循环,参与EMT和肿瘤进展。且区别于EGFR-TKI适用人群(肺腺癌和支气管肺泡细胞癌),Marek等^[11]证实肺鳞癌和大细胞肺癌细胞系中存在FGFR依赖性自分泌途径,FGFR抑制剂(RO4383596)更好地靶向对EGFR-TKIs耐药的肺鳞癌和大细胞肺癌患者。另外,FGFs和其他的抗血管生成途径,如VEGFR、PDGFR之间存在协同作用,RO4383596能同时抑制FGFRs、VEGFR、PDGFR。

旁分泌FGFs包括15种FGFs: FGF1/2/5、FGF3/4/6、FGF7/10/22、FGF8/17/18和FGF9/16/20亚科。FGF10是一种典型的旁分泌FGF,介导上皮-间充质信号通路。FGF10以高亲和力和特异性地结合FGFR2b,同时,硫酸肝素可增加FGF10和FGFR2b的亲合力,最终形成FGF-FGFR-硫酸肝素二聚体。该二聚体可诱导细胞内FGFR酪氨酸残基的磷酸化,从而激活FGFR基质2 α (FRS2 α)和磷脂酶 γ 1 (PLC γ 1)。激活的FRS2 α 可激活细胞内的RAS-MAPK或PI3K-AKT途径。而激活的PLC γ 1可通过释放胞内的钙离子激活蛋白激酶C,该途径可用于调节细胞的能动性。该FGF10旁分泌途径对于肺的发育和上皮更新至关重要,并可增加乳腺癌的发生风险^[12]。

3 FGFR靶向药物在肺鳞癌中的临床应用前景

3.1 FGF-FGFR结合抑制剂

该抑制剂通过隔离肿瘤细胞释放的FGF配体来阻断FGF-FGFR的结合,从而达到治疗目的。FP-1039/GSK3052230是首例FGF-FGFR结合抑制剂,目前处于I/II期临床试验。它含有FGFR1c亚型的胞外区域,与人免疫球蛋白G1的Fc区域连接。FP-1039紧密地结合致有丝分裂的FGF配体,可抑制伴有FGFR1扩增的肺鳞癌细胞(NCI-H520)生长、增殖和血管生成;FP-1039的抗肿瘤治疗效果与FGF2、FGF18、FGFR1c、FGFR3c、ETV4的RNA水平有关^[13]。I期剂量递增试验^[14]在33例晚期肿瘤(前列腺癌、肺癌)研究显示:FP-1039最大可行性剂量可设为每周20 mg/kg,且药物动力学显示支持每周用药方式,药效学显示血清FGF2水平在治疗期间显著下降。2.0~16.0 mg/kg的服用剂量未出现剂量限制性毒性(DLT),疾病控制率可达42%。目前进行中的有FP-1039联合卡铂和紫杉醇、顺铂和依托泊苷、多西他赛治疗多种晚期肿瘤患者(肺癌、间皮瘤、前列腺癌)的I期临床试

验研究(NCT01604863)、FP-1039联合化疗治疗(卡铂和紫杉醇、多西他赛)方案和单药治疗伴有FGFR1扩增的肺鳞癌和恶性胸膜间皮瘤患者的I B期试验研究(NCT01868022)。

3.2 选择型FGFR-TKIs

LY2874455在一些肿瘤细胞系和肿瘤异种移植模型(肺癌、胃癌、膀胱癌、多发性骨髓瘤)中可抑制FGF/FGFR调节的信号通路,其抑制效果在伴有FGF或FGFR高表达的癌细胞系中更为明显,它通过抑制FRS2的磷酸化来抑制肿瘤的进展。体内试验及体外实验证明,相对VEGF调节的信号通路,LY2874455对FGF调节的信号通路的抑制选择性约为6~9倍,且没有相关的不良反应^[15]。目前正在进行的有I期的评估试验(NCT01212107)。

AZD4547,选择性地抑制FGFR1~3的口服药物,通过抑制FGFR磷酸化及下游的信号通路来抑制肿瘤细胞的生长、增殖。该药物的耐受性较好,3 mg/kg、2次/天的治疗剂量的抑制率可达53%;12.5 mg/kg、1次/天和6.25 mg/kg、2次/天可使肿瘤完全停滞;其抗肿瘤疗效呈剂量依赖性。更重要的是,因其特异性,在有效治疗剂量内,未出现抗KDR相关的不良反应(如高血压等)^[16]。Zhang等^[17]在FGFR-1扩增的NSCLC异种移植(PDTEX)模型中验证AZD4547的抗癌效果,发现其具有高效特异性,能诱导肿瘤生长停滞,对FGFR-1扩增的肺鳞癌PDTEX模型的治疗效果较好。其抗癌效果与FGFR1基因拷贝数(FISH得分6)和蛋白质表达水平(IHC 3+)有关。其抗癌效果与p-ERK和p-S6的抑制作用有关,这可以作为该药药效的生物标志物。近期的一项研究^[18]显示有20例恶性肿瘤患者(包括5例肺癌患者)中2例肺鳞癌患者临床受益,常见的不良反应有脱发、疲劳、胃肠功能紊乱、皮肤干燥、高磷血症、视网膜色素上皮脱离和指甲疾病等。另一项研究^[19]报道15例经过前期治疗但出现转移的肺鳞癌患者中5例患者也取得临床受益:PR 1例和SD 4例。PR出现于其中1例FGFR1扩增水平较高(FISH比率>2.8)的患者。此外,血清碱性磷酸酶的水平可作为疗效的生物学指标。目前正在进行的有多西他赛联合AZD4547治疗肺鳞癌患者的I/II临床试验(NCT01824901)、AZD4547治疗出现转移的NSCLC患者的II期临床试验(NCT02117167)、治疗伴有FGFR1或FGFR2扩增的一线化疗后病情进展的肿瘤(肺鳞癌、胃癌、食道癌、乳腺癌)的II期临床试验(NCT01795768)、比较多西他赛

和AZD4547治疗ⅢB/Ⅳ期肺鳞癌的Ⅱ/Ⅲ期临床试验(NCT02154490)。

NVP-BGJ398, 选择性的FGFR1~3抑制剂, 已在不同的伴有FGFR基因改变的肿瘤异种移植模型中(肺癌、乳腺癌、肝癌、淋巴瘤、胃癌等)得到验证, 疗效呈剂量依赖性^[20]。一项Ⅰ期试验^[21]在26例伴有FGFR1/2扩增或FGFR3突变的晚期癌症患者(肺鳞癌、膀胱癌)中验证NVP-BGJ398的疗效, 发现了3例肺鳞癌患者中有1例获得PR。常见的不良反应有疲劳、腹泻、恶心和高磷血症(NCT01004224)。目前进行中的有NVP-BGJ398治疗伴有FGFR1、2、3改变的晚期实体瘤(肺鳞癌、膀胱癌)的Ⅰ期试验(NCT01004224)、治疗伴有FGFR信号通路异常的晚期肿瘤患者的Ⅰ期试验(NCT01697605)。

FIIN-1是第一代不可逆型FGFR抑制剂, 与FGFR P环的半胱氨酸486共价结合, 不可逆地阻断FGFR的激活和下游的信号分子ERK1/2的磷酸化。它可抑制对FGFR可逆型抑制剂PD173074敏感的细胞系(肺癌、膀胱癌、甲状腺癌、肝癌等)的活力, 并且使用浓度相对较低; 能抑制管家基因突变V561M, 但效果较为微弱^[22]。在第一代的基础上, 第二代不可逆型FGFR抑制剂FIIN-2和FIIN-3提高了对WT FGFRs和V561M的亲和力。相对FIIN-2, FIIN-3更能抑制AKT和ERK1/2的磷酸化, 并且还是FGFR和EGFR的双重抑制剂。该两种抑制剂的出现, 解决了第一代FGFR抑制剂NVP-BGJ398和AZD4547的耐药问题, 同时为EGFR和FGFR同时表达的NSCLC患者带来了新的治疗方向^[23]。

3.3 非选择型FGFR-TKIs

非选择型FGFR-TKIs可同时抑制FGFR、VEGFR、RET、PDGFR、KIT、FLT3、BCR-ABL等多个靶点。目前临床研究比较先进的有Dovitinib、Nintedanib、Cediranib、Ponatinib、Lucitanib和Pazopanib, 而Brivanib、Lenvatinib、Orantinib在其他肿瘤中研究较多, 且更多地作用于VEGFR和其他的TKs。非选择型FGFR-TKIs缺乏激酶选择性, 尤其是对VEGF/VEGFR的抑制作用, 应用时可出现许多不良反应(心血管并发症和出血倾向等), 因此应用时需格外慎重。同样以VEGF/VEGFR为靶点的药物有单克隆抗体(贝伐单抗), Ⅱ期试验^[24]研究显示, 较高剂量贝伐单抗(15 mg/kg)联合卡铂、紫杉醇治疗和单纯化疗反应率分别为31.5% vs. 18.8%, 无疾病进展期(PFS)分别为7.4月 vs. 4.2月。出血是主要的不良反应, 6例患者出现危及生命的咯血, 其中

4例为致命的, 且易出现于肺鳞癌患者。故后期的ECOG4599试验^[25]纳入的是878例复发或晚期的非鳞NSCLC患者, 研究结果显示, 贝伐单抗(15 mg/kg)联合卡铂、紫杉醇治疗和单纯化疗的平均生存期分别为12.3月 vs. 10.3月($P=0.003$), PFS分别为12.3月 vs. 10.3月($P<0.001$)。常见的3/4级不良反应为高血压(5.6%)、蛋白尿(4.2%)、疲劳(5.1%)、呼吸困难(5.6%)。BEYOND试验^[26]纳入人群为276例复发或晚期非鳞NSCLC的中国患者, 随机分为两组: 贝伐单抗(15 mg/kg)联合卡铂、紫杉醇治疗和单纯卡铂、紫杉醇化疗, 两组总生存期分别为24.3月 vs. 17.7月, 两组PFS分别延长9.2月 vs. 6.5月($P<0.001$)。常见不良反应有血液学、胃肠道功能紊乱、脱发。故贝伐单抗联合卡铂、紫杉醇治疗适用于晚期、转移性或复发性非鳞NSCLC患者, 可明显改善其OS和PFS, 且疗效与血清VEGF的水平无关。恩度是一种与细胞外基质胶原羧基末端具有同源性的内源性糖蛋白, 通过抑制内皮细胞一氧化氮合成酶的激活、阻断VEGF介导的信号转导及抑制Bcl-2/Bcl-x_L、bad的表达, 促进内皮细胞凋亡等多种途径阻断血管生成, 抑制肿瘤细胞生长。Ⅱ期试验^[27]研究恩度7.5 mg/(m²·d), 第1、3、5、7周联合多西他赛、顺铂治疗48例NSCLC(26例鳞癌、18例腺癌、4例其他), 总反应率为77%, PFS为9.9月, 中位生存期为24月。所有不良反应可耐受, 无出血事件发生。吕远等^[28]采用恩度静脉持续泵入(30 mg/d, d1~7)联合窗口期动脉灌注化疗(多西他赛+顺铂)治疗晚期肺鳞癌患者, 发现联合治疗组CR 0例, PR 7例, SD 2例, PD 1例, 有效率(RR)为70.0%, 疾病控制率(DCR)为90.0%, 单纯治疗组CR 0例, PR 5例, SD 2例, PD 3例, RR为50.0%, DCR为70.0%。两组RR和DCR差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组药物不良反应轻微, 主要为1~2级胃肠道反应和血液毒性, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。故恩度适用于治疗初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌患者, 安全性较好。

Dovitinib(TKI258)是VEGFR1~3、FGFR1/3、FLT3、KIT、RET和PDGFR- β 的抑制剂, 可通过抑制PDGFR、VEGFR和FGFR来抑制血管生成。一项Ⅰ期试验^[29]报道在可耐受毒性治疗范围内, 35例晚期癌症患者(肾癌、前列腺癌、胃癌、食道癌等)中有3例患者受益: PR 1例和SD 2例, 最常见的不良反应为乏力和腹泻, 其中14%患者出现VEGFR抑制相关不良反应(高

血压、左心室射血分数不足)。另一项Dovitinib联合Erlotinib治疗晚期NSCLC患者的I期临床试验(NCT01515969),因不良反应而终止。目前,正在进行中的有Dovitinib单药治疗晚期NSCLC患者的II期临床试验(NCT01676714)、伴有FGFR-1扩增的肺鳞癌患者的II期临床试验(NCT01861197)。

Nintedanib (BIBF1120) 是FGFR1~4、VEGFR1~3、PDGFRA~B的抑制剂。Doebele等^[30]应用Nintedanib: 50~250 mg 2次/天,第2~21天、卡铂和紫杉醇: 6 mg/(ml·min), 200 mg/m², 第1天,一线联合治疗26例晚期NSCLC患者(包括3例肺鳞癌),该方案耐受性较好,其中7例PR,10例SD。Nintedanib的MTD为200 mg, 2次/天,该剂量与卡铂、紫杉醇之间未见明显的药代动力学相互作用。DLT分别有肝酶升高、血小板减少、腹痛、皮疹。一项III期试验^[31]比较Nintedanib: 200 mg 2次/天,第2~21天联合多西他赛($n=655$,其中有276例鳞癌)以及多西他赛联合安慰剂($n=659$,其中有279例鳞癌)治疗一线方案治疗失败的晚期NSCLC患者疗效和安全性(LUME-Lung 1),发现两组PFS分别为3.4月和2.7月($P=0.0019$);OS的提高只出现在腺癌患者中,两组腺癌患者的OS分别为12.6月和10.3月($P=0.0359$);两组鳞癌患者疾病控制率为49.3% (136/276) vs. 35.5% (99/279), $P<0.0001$;两组腺癌患者疾病控制率为60.2% (194/322) vs. 44.0% (148/336), $P<0.0001$ 。常见的不良反应有腹泻、ALT和AST升高。基于LUME-Lung 1的研究结果,EMA批准Nintedanib联合多西他赛一线化疗治疗后出现转移或局部复发的晚期腺癌患者。目前进行中的有Nintedanib联合多西他赛治疗晚期NSCLC患者的I期临床试验(NCT00876460)、Nintedanib联合卡铂、紫杉醇治疗晚期NSCLC患者的I期临床试验(NCT00876460)、Nintedanib联合长春瑞滨或联合卡铂、长春瑞滨治疗IV期NSCLC患者的I期临床试验(NCT01684111、NCT01683682)、Nintedanib联合顺铂、多西他赛治疗IB~IIIA期NSCLC患者的I期临床试验(NCT02225405)、Nintedanib单药治疗晚期NSCLC患者的0期临床试验(NCT02299141)和II期临床试验(NCT02182050)、Nintedanib联合顺铂、吉西他滨治疗肺鳞癌的I/II期临床试验(NCT01346540)、Nintedanib治疗两次化疗失败的NSCLC患者的II期临床试验(NCT01948141)、比较Nintedanib和安慰剂治疗NSCLC患者放疗引发

的胸膜炎的II期临床试验(NCT02182232)。

Cediranib (AZD2171) 主要作用于VEGFR2,还可抑制FGFR1和FGFR2。一项II期试验^[32]比较卡铂[5 mg/(ml·min), 第1天]、吉西他滨(1000 mg/m², 第1、8天)联合($n=58$,其中有9例鳞癌)或不联合Cediranib($n=29$,其中有8例鳞癌)一线治疗NSCLC患者的疗效和安全性,发现Cediranib起始剂量45 mg无法耐受,故剂量设为30 mg 1次/天。总反应率(ORR)分别为19% vs. 20% ($P=1.0$),中位存活期分别为12月 vs. 9.9月 ($P=0.10$),实验组6月无疾病进展率为48%,FGFR1 rs7012413、FGFR2 rs2912791、VEGFR3 rs11748431与总生存期的下降有关。最常见的3/4级非血液学不良反应有疲劳、呼吸困难,2级不良反应有疲劳、甲状腺功能减退(1.7%)、口腔黏膜炎、厌食、呼吸苦难、中性粒细胞减少。一项III期试验^[33]采用卡铂和紫杉醇联合Cediranib($n=153$,其中有20例鳞癌)或安慰剂($n=153$,其中有19例鳞癌)治疗306例NSCLC患者,发现Cediranib提高了反应率RR(52% vs. 34%, $P=0.001$),但未能明显提高PFS($HR0.91$, $P=0.49$)和OS($HR0.94$, $P=0.72$)。常见不良反应有高血压、腹泻、乏力、厌食、皮疹、口腔黏膜炎、发热、呼吸困难等。目前进行中的有Cediranib联合卡铂、紫杉醇治疗晚期NSCLC日本患者的I期临床试验(NCT00539331)、Cediranib联合全脑放疗治疗晚期NSCLC出现脑转移患者的I期临床试验(NCT00937482)、比较卡铂、吉西他滨联合或不联合Cediranib治疗IIIB或IV期NSCLC患者的II期临床试验(NCT00326599)。

Ponatinib (AP24534) 是多靶位抑制剂(FGFR1、SRC、VEGFR、PDGFR、KIT、BCR-ABL),主要抑制BCR-ABL。BCR-ABL在许多FGFR突变的实体瘤中高度表达,包括NSCLC。另外,Ponatinib还可抑制野生型和耐药型的MET突变,而MET突变在甲状腺癌、肺癌、结肠癌中均可出现^[34]。相对其他的FGFR抑制剂,该药的效果明显较强。Ren等^[35]研究Ponatinib对FGFR1高表达的NSCLC细胞系(包括鳞癌)的抑制作用,发现能抑制FGFR1及下游靶位的激活,有效地抑制癌细胞生长和集落形成,Ponatinib的治疗效果类似于shRNA敲除FGFR1的效果,可用于FGFR1高表达的NSCLC患者的治疗。目前正在进行的有Ponatinib治疗III/IV期肺癌患者的II期临床试验(NCT01935336)、Ponatinib治疗肺鳞癌患者的II

/Ⅲ期临床试验 (NCT01761747)。

Lucitanib (E3810) 是VEGFR1~3和FGFR1~2的双重抑制剂, 在体外试验及肿瘤异种移植模型上均表现出抗癌作用^[36]。一项 I / II A期试验^[37]研究Lucitanib (15 mg/d) 在76例伴有FGF通路异常或对血管生成抑制剂敏感的晚期肿瘤 (包括7例NSCLC) 中的疗效、安全性, 其中4例NSCLC患者 (3例FGFR1+、1例11q+) 获得SD。在剂量升级试验中, 考虑到安全因素, Lucitanib的剂量设定为15 mg/d。常见的不良反应有高血压、血栓性微血管病变、乏力、甲状腺功能减退、食欲减退、腹泻、恶心、体重下降、血小板减少症。2例患者出现4级治疗相关的不良事件: 脂肪酶升高和抑郁。目前进行中的有Lucitanib治疗伴有FGFR-1扩增的肺鳞癌患者的 II 期试验 (NCT02109016)。

Pazopanib (GW786034) 是FGFR、VEGFR、PDGFR、c-KIT多靶点抑制剂。一项 I 期试验^[38]评估了Pazopanib联合紫杉醇治疗28例晚期癌症患者 (包括11例NSCLC, 其中有2例鳞癌) 的疗效和安全性, 发现最大耐受方案 (MTR) 是Paclitaxel 800 mg和紫杉醇150 mg/m², 该方案安全性较好, 分别各有10例获得PR和SD≥12周; NSCLC患者中5例PD, 3例SD≥12周。常见的不良反应有脱发、疲劳、恶心、腹泻、高血压、味觉障碍、粒细胞减少、头发颜色改变和周围神经病变。一项 III 期试验^[39]比较Pazopanib (800 mg/d, n=50, 其中有9例鳞癌) 和安慰剂 (n=52, 其中有11例鳞癌) 维持治疗一线治疗后病情无进展的102例 III B/IV期NSCLC患者, 中位OS分别为17.4月 vs. 12.3月 (P=0.257), 中位PFS分别为4.3月 vs. 3.2月 (P=0.068)。该试验因未达到中期分析PFS的严格标准而被终止了, 常见不良反应有高血压、厌食、呕吐、腹泻、疲乏等。目前进行中的有Pazopanib联合紫杉醇治疗晚期NSCLC患者的 I 期临床试验 (NCT00866528)、Pazopanib联合长春瑞滨治疗NSCLC患者的 I 期临床试验 (NCT01060514)、Pazopanib联合吉西他滨或吉西他滨、顺铂治疗晚期NSCLC患者的 I 期临床试 (NCT00678977)、Pazopanib单药治疗早期和晚期NSCLC患者的 II 期临床试验 (NCT00367679、NCT00549328)、Erlotinib联合Pazopanib治疗晚期NSCLC患者的 II 期临床试验 (NCT01027598)、Pazopanib治疗一线治疗失败 (包括贝伐单抗) 的 III B/IV期NSCLC患者的 II 期临床试验 (NCT01262820)。

4 总结

目前EGFR-TKIs的出现使得肺腺癌的靶向治疗成为现实, 但针对肺鳞癌的靶向治疗研究进展相比腺癌明显比较慢。FGF/FGFR信号通路是许多肿瘤的标志性改变之一, 特别是肺鳞癌, 针对该信号通路的靶向治疗有望成为肺鳞癌治疗新的方向。在肺鳞癌中, FGFR的改变有FGFR1扩增、FGFR基因突变、基因融合等, 靶向治疗药物包括单克隆抗体、FGF-FGFR结合抑制剂、选择型和非选择型TKIs。但目前这些抑制剂大部分处于 I / II 期试验研究中, 且试验样本量有限, 这需要扩大样本量, 进一步深入研究。此外, 肺鳞癌还有其他基因改变, 如PIK3CA、PTEN、DDR2、BRAF、MET、IGF-1R、K-ras、TP53、SOX2等, 上述靶向治疗位点及相关通路已逐渐成为热点, 正在被众多学者进行深入的研究。只有深入了解相关基因之间的相互作用关系, 开发出更多的靶向药物, 联合应用或联合其他的治疗方式, 才有可能收到理想的疗效, 真正地为肺鳞癌的个体化靶向治疗带来福音。

参考文献:

- [1] Trueb B. Biology of FGFR1, the fifth fibroblast growth factor receptor[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(6): 951-64.
- [2] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(3): 235-53.
- [3] Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer[J]. Biochem J, 2011, 437(2): 199-213.
- [4] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 116-29.
- [5] 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): 731-7.
- [6] Malchers F, Dietlein F, Schötle J, et al. Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of transformation by amplified FGFR1 in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 4(2): 246-57.
- [7] Davies H, Hunter C, Smith R, et al. Somatic mutations of the protein kinase gene family in human lung cancer[J]. Cancer Res, 2005, 65(17): 7591-5.
- [8] Liao RG, Jung J, Tchaicha J, et al. Inhibitor-sensitive FGFR2 and FGFR3 mutations in lung squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2013, 73(16): 5195-205.
- [9] Wu YM, Su F, Kalyana-Sundarams, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers[J]. Cancer Discov, 2013, 3(6): 636-47.
- [10] Wang R, Wang L, Li Y, et al. FGFR1/3 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(15): 4107-14.
- [11] Marek L, Ware KE, Fritzsche A, et al. Fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor-mediated autocrine signaling in non-

- small-cell lung cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(1): 196-207.
- [12] Itoh N, Ohta H. Fgf10: A Paracrine-Signaling Molecule in Development, Disease, and Regenerative Medicine[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(4): 504-9.
- [13] Harding TC, Long L, Palencia S, *et al.* Blockade of nonhormonal fibroblast growth factors by FP-1039 inhibits growth of multiple types of cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178): 178ra39.
- [14] Tolcher A, Papadopoulos K, Patniak A, *et al.* 381 Preliminary results of a dose escalation study of the fibroblast growth factor(FGF)“trap”FP-1039 (FGFR1:Fc) in patients with advanced malignancies[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 8(7): 121.
- [15] Zhao G, Li WY, Chen D, *et al.* A novel, selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors that shows a potent broad spectrum of antitumor activity in several tumor xenograft models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(11): 2200-10.
- [16] Gavine PR, Mooney L, Kilgour E, *et al.* AZD4547: an orally bioavailable, potent, and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase family[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(8): 2045-56.
- [17] Zhang J, Zhang L, Su X, *et al.* Translating the therapeutic potential of AZD4547 in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer through the use of patient-derived tumor xenograft models[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6658-67.
- [18] Andre F, Ranson M, Dean E, *et al.* Results of a phase I study of AZD4547, an inhibitor of fibroblast growth factor receptor (FGFR) in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(Suppl 8): LB-145.
- [19] Paik PK, Shen R, Ferry D, *et al.* A phase 1b open-label multicenter study of AZD4547 in patients with advanced squamous cell lung cancer: preliminary antitumor activity and pharmacodynamics data[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl 15): 8035.
- [20] Guagnano V, Kauffmann A, Wöhrle S, *et al.* FGFR genetic alterations predict for sensitivity to NVP-BGJ398, a selective pan-FGFR inhibitor[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12): 1118-33.
- [21] Wolf J, LoRusso PM, Camidge RD, *et al.* A phase I dose escalation study of NVP-BGJ398, a selective pan FGFR inhibitor in genetically preselected advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(suppl 8): LB-122.
- [22] Zhou W, Hur W, McDermott U, *et al.* A structure-guided approach to creating covalent FGFR inhibitors[J]. *Chem Biol*, 2010, 17(3): 285-95.
- [23] Tan L, Wang J, Tanizaki J, *et al.* Development of covalent inhibitors that can overcome resistance to first-generation FGFR kinase inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): E4869-77.
- [24] Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542-50.
- [25] Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-204.
- [26] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2184-91.
- [27] Bao Y, Peng F, Zhou QC, *et al.* Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114(2): 161-6.
- [28] Lv Y, Jiang R, Ma CH, *et al.* Clinical Observation of Recombinant Human Vascular Endostatin Durative Transfusion Combined with Window Period Arterial Infusion Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Squamous Carcinoma[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(8): 500-4. [吕远, 姜镭, 马春华, 等. 重组人血管内皮抑制素静脉持续泵入联合窗口期动脉灌注化疗治疗晚期肺鳞癌的临床观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(8): 500-4.]
- [29] Sarker D, Molife R, Evans TR, *et al.* A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of TKI258, an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(7): 2075-81.
- [30] Doebele RC, Conkling P, Traynor AM, *et al.* A phase I, open-label dose-escalation study of continuous treatment with BIBF 1120 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2094-102.
- [31] Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 143-55.
- [32] Dy GK, Mandrekar SJ, Nelson GD, *et al.* A randomized phase II study of gemcitabine and carboplatin with or without cediranib as first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer: North Central Cancer Treatment Group Study N0528[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(1): 79-88.
- [33] Laurie SA, Solomon BJ, Seymour L, *et al.* Randomised, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with daily oral cediranib or placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group study BR29[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(4): 706-12.
- [34] Mologni L, Redaelli S, Morandi A. Ponatinib is a potent inhibitor of wild-type and drug-resistant gatekeeper mutant RET kinase[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 377(1-2): 1-6.
- [35] Ren M, Hong M, Liu G, *et al.* Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR1[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2181-90.
- [36] Bello E, Colella G, Scarlato V, *et al.* E-3810 is a potent dual inhibitor of VEGFR and FGFR that exerts antitumor activity in multiple preclinical models[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1396-405.
- [37] Soria JC, DeBraud F, Bahleda R, *et al.* Phase I / II a study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2244-51.
- [38] Kendra KL, Plummer R, Salgia R, *et al.* A Multicenter Phase I Study of Pazopanib in Combination with Paclitaxel in First-Line Treatment of Patients with Advanced Solid Tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2): 461-9.
- [39] O'Brien ME, Gaafar R, Hasan B, *et al.* Maintenance pazopanib versus placebo in Non-Small Cell Lung Cancer patients non-progressive after first line chemotherapy: A double blind randomised phase III study of the lung cancer group, EORTC 08092 (EudraCT: 2010-018566-23, NCT01208064)[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(12): 1511-28.

[编辑: 周永红; 校对: 尤婷婷]