



· 专家述评与论著 ·



张力，教授，主任医师，博士研究生导师。现任中山大学肿瘤防治中心内科主任、肺癌首席专家。广东省医学领军人才，“特支计划”杰出人才（南粤百杰），国家重点研发计划“精准医学研究”肺癌的诊疗规范及应用方案的精准化研究项目负责人。兼任中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会候任主任委员、中国抗癌协会临床试验专业委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）常务理事、CSCO免疫治疗专家委员会候任主任委员、广东省临床医学会精准医疗专业委员会主任委员、广东省医学会临床研究学会主任委员。

肺癌靶向治疗新进展及展望

洪少东，张 力

中山大学肿瘤防治中心内科，广东 广州 510060

[摘要] 近年来，靶向药物治疗已全面改变了肺癌的诊疗模式，并显著地改善了肺癌患者的生存期和生活质量。药物的更新迭代、靶向治疗模式的优化、耐药机制的探索、新靶点新药物的研发，不断地丰富肺癌靶向治疗的内容。针对驱动基因阳性肺癌的靶向治疗最新进展和未来方向进行综述。

[关键词] 肺癌；驱动基因；靶向治疗；耐药

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.10.003

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)10-0733-11

Recent advances and prospect in targeted therapy for lung cancer HONG Shaodong, ZHANG Li (Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China)

Correspondence to: ZHANG Li E-mail: zhangli@sysucc.org.cn

[Abstract] During the past years, targeted agents have dramatically changed the diagnosis and treatment paradigm of lung cancer, which also have significantly improved the survival and quality of life for patients with lung cancer. With the innovations of targeted agents, the optimization of modes of targeted treatment, the exploration of mechanisms of drug resistance and the research and development of novel targets and drugs, the context of targeted therapy in lung cancer is largely enriched. In this paper, we discussed the recent advances and future direction of targeted therapy for driver mutation positive lung cancer.

[Key words] Lung cancer; Driver gene; Targeted therapy; Drug resistance

肺癌是全球及中国发病率、死亡率最高的恶性肿瘤，社会危害巨大^[1]。肺癌按组织学类型可分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC），分别占85%和15%左右。其中NSCLC又分为鳞癌、腺癌、大细胞癌及其他少见类型^[2]。近10年来，随着对肺癌分子生物学的了解越来越深入和靶向药物的开发，靶向治疗已经全面改变了晚期肺癌的治疗格局^[3]。近年

来，肺癌靶向治疗的发展主要集中在精准分型、耐药机制分析、联合治疗策略探索、更新迭代和新靶点研究上。本文就驱动基因阳性非小细胞肺癌靶向治疗的最新进展进行综述，由于SCLC至今没有发现具有成药性的驱动基因改变，本文暂不赘述。

1 EGFR基因

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）广泛表达于哺乳动物细胞膜

表面,是原癌基因*c-erbB1*的表达产物。*EGFR*发生突变后可导致酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)异常持续活化,从而造成细胞不受控地生长而发生癌变。*EGFR*突变分为经典敏感突变(19号外显子缺失突变、21号外显子L858R突变)、*EGFR*非经典突变(约占*EGFR*基因突变的10%) and *EGFR* 20号外显子插入突变(约占*EGFR*基因突变的7%)。以IPASS研究为代表的10大临床研究充分证明了在*EGFR*敏感突变的患者一线使用第1、2代*EGFR*-TK抑制剂(*EGFR*-TK inhibitor, *EGFR*-TKI)(此处第2代为阿法替尼)与传统的化疗相比可显著提高客观缓解率(objective remission rate, ORR)和生活质量,显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),而野生型患者的ORR和PFS均显著差于化疗^[4]。因此,对于*EGFR*敏感突变的晚期NSCLC患者,一线使用*EGFR*-TKI已经成为标准。由于后续交叉治疗的影响,这些研究并没有观察到总生存期(overall survival, OS)的显著差异。但吉非替尼获批后,晚期NSCLC的OS已经从12个月提高到27个月。

第2代*EGFR*-TKI,阿法替尼和达可替尼,是不可逆性*EGFR*抑制剂和泛人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)家族抑制剂。在一项比较阿法替尼和吉非替尼一线治疗*EGFR*突变NSCLC的Ⅱb期随机对照临床试验LUX-Lung 7中^[5],ORR、中位PFS和中位OS分别为72.5% vs 56.0%、11.0个月 vs 10.9个月[风险比(hazard ratio, HR)=0.74]和27.9个月 vs 24.5个月(HR=0.86)。其中,只有ORR和PFS的差异有统计学意义。而仅0.1个月的中位PFS延长和延迟分开的PFS曲线提示需要寻找其他预测阿法替尼疗效的生物标志物。ARCHER 1050是一项对比达可替尼和吉非替尼一线治疗*EGFR*敏感突变、无脑转移晚期NSCLC的Ⅲ期随机对照研究^[6-7]。结果提示达可替尼显著延长PFS(中位PFS: 14.7个月 vs 9.2个月,HR=0.59)和OS(中位PFS: 34.1个月 vs 27.0个月,HR=0.748)。但两者之间ORR并没有显著差别。亚组分析提示达可替尼对19号外显子缺失突变和21号外显子点突变疗效非常接近,OS获益甚至在L858R亚组更显著。

此外,虽然研究基线没有入组脑转移患者,但在出现耐药的患者中,达可替尼组只有1例发生了脑转移,而吉非替尼组有11例,提示达可替尼或许能延缓脑转移发生。在安全性方面,达可替尼显著的不良反应(主要是腹泻和甲沟炎)使得68%的患者需要减量使用,但post-hoc分析结果提示发生剂量下调的患者的疗效并不亚于整体人群。

第3代*EGFR*-TKI以奥希替尼为代表,是特异性、不可逆性*EGFR*抑制剂,且可以抑制*EGFR* T790M耐药突变,脑脊液/血浆药物浓度比值也较高。AURA-3是一项对比奥希替尼治疗和含铂双药治疗一线*EGFR*-TKI耐药后出现*EGFR* T790M突变晚期NSCLC的Ⅲ期临床研究^[8]。结果发现,奥希替尼可显著提高ORR(71% vs 31%)和PFS(中位PFS: 10.1个月 vs 4.4个月,HR=0.3)。AURA 17研究在东亚人群进一步验证了奥希替尼的疗效,2017年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)更新的随访数据显示,奥希替尼取得了63%的ORR和9.7个月的中位PFS。目前国产第3代*EGFR*-TKI阿美替尼也获批用于既往经*EGFR*-TKI治疗时或治疗后出现疾病进展,并且存在*EGFR* T790M突变阳性的晚期NSCLC患者的治疗。该适应证获批是基于一项单臂、Ⅱ期临床研究(APOLLO)的结果^[9],共纳入244例患者,截至2019年8月1日,ORR(主要终点)为68.9%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为93.4%,中位PFS为12.3个月。对于基线有中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移的患者,确认的CNS的ORR和DCR分别为60.9%和91.3%,中位PFS为10.8个月。另一个国产第3代*EGFR*-TKI艾氟替尼(alflutinib)也呈现类似的疗效。在一项Ⅱb期研究中^[10],入组了220例经第1/2代*EGFR*-TKI治疗进展且T790M阳性的晚期NSCLC患者,ORR为74.1%,DCR为93.6%,中位PFS为9.6个月。存在可测量CNS病灶的患者中,CNS ORR为65.5%,DCR为100.0%,中位PFS为11个月。

鉴于第1/2代*EGFR*-TKI治疗后约50%的患者会出现*EGFR*-T790M耐药突变,一线使用奥希替

尼理论上可以阻遏T790M耐药克隆的发生,从而延缓耐药。FLAURA研究表明,与第1代EGFR-TKI药物相比,奥希替尼组的中位PFS达到18.9个月(对照组为10.2个月,HR=0.46),OS也得到了具有临床意义的延长(38.6个月 vs 31.8个月,HR=0.799),ORR方面两者类似(80% vs 76%)^[11]。奥希替尼相比第1代EGFR-TKI的PFS优势在所有的预设亚组中都体现出来,包括EGFR突变类型(19号外显子缺失突变 vs 21号外显子L858R突变)、脑转移状态和人种。但在OS的亚组分析中,亚裔人群(HR=1.00)和L858R突变者(HR=1.00),奥希替尼并未优于第1代EGFR-TKI。鉴于奥希替尼更好的疗效(PFS)、安全性和对于脑转移控制佳等优势,奥希替尼已经作为美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南优先推荐用于一线治疗EGFR敏感突变晚期NSCLC。FLARUA的研究假说在2020年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上得到了证实。在一项评估奥希替尼联合吉非替尼一线治疗EGFR突变阳性IV期NSCLC的I/II期研究中^[12],共入组了27例患者,结果显示,ORR、DCR和中位PFS分别为88.9%、100.0%和22.5个月,≥3级不良事件发生率为48%,7例获得性耐药患者中,未观察到EGFR二次突变。因此,1+3联合治疗模式值得进一步研究。Nazartinib是一款在研第3代EGFR-TKI。一项II期研究评估了该药一线治疗EGFR突变晚期NSCLC的疗效^[13],45例患者中,ORR为69%,DCR为91%,中位PFS达到了18个月。

多药联合是近年EGFR突变肺癌的临床研究方向,联合模式包括联合化疗、抗血管生成和放疗(寡转移)等。理论上讲,联合治疗通过不同机制的抗肿瘤药物累加,实现增效的目的,但并非所有的联合治疗都能带来OS的获益,而不良反应无疑会增加。JO25567 II期临床研究发现,厄洛替尼基础上联合贝伐单抗可以给患者带来PFS的获益(中位PFS:16个月 vs 9.7个月,HR=0.54),但两组之间的OS差异无统计学意义(中位OS:47.0个月 vs 47.4个月,HR=0.81)^[14]。与之设计相似的NEJ026研究

则在更大的样本量基础上进行了III期临床验证,结果同样只见PFS获益(中位PFS:16.9个月 vs 13.3个月,HR=0.605),而OS差异无统计学意义(中位OS:50.7个月 vs 46.2个月,HR=1.00)。CTONG 1509研究在中国人群进行了类似探索,该III期研究同样发现贝伐单抗+厄洛替尼相比厄洛替尼虽延长了PFS(中位PFS:18.0个月 vs 12.4个月,HR=0.591),但OS数据尚不成熟^[15]。RELAY研究则比较了吉非替尼联合抗血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)靶向药雷莫芦单抗或安慰剂一线治疗EGFR突变NSCLC的疗效和安全性。这项III期研究中,联合雷莫芦单抗组的PFS达到19.4个月,而对照组PFS为12.4个月(HR=0.59),差异有统计学意义,但该研究的OS结果也不成熟^[16]。中山大学肿瘤防治中心张力牵头发起的两项III期研究,分别探索了吉非替尼联合抗血管多靶点酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼或安罗替尼对比吉非替尼的疗效和安全性。其中,阿帕替尼联合吉非替尼的III期研究结果将于2020年ESMO大会上展示(口头报告)。除联合抗血管生成治疗外,EGFR-TKI联合化疗同样显示出疗效的提升。JMIT II期研究中,吉非替尼联合单药培美曲塞,相比单药吉非替尼显著延长了PFS(中位PFS:16.2个月 vs 11.1个月,HR=0.67),但OS的差异无统计学意义(中位OS:43.3个月 vs 36.8个月)^[17]。NEJ009 III期研究则发现吉非替尼联合培美曲塞-铂类药物,相比吉非替尼单药获得ORR(84.0% vs 67.4%)、PFS(中位PFS:20.9个月 vs 11.2个月,HR=0.49)和OS(中位OS:50.9个月 vs 38.8个月,HR=0.72)全面获益,与之相伴不良反应也明显增加(≥3级不良事件:65.3% vs 31.0%)^[18]。印度一项单中心随机对照试验同样验证了NEJ009的结果,中位PFS从8个月延长到16个月(HR=0.51),中位OS从17个月到未达到(HR=0.45)^[19]。联合放疗方面,2020年ASCO公布了一项评价吉非替尼+立体定向放疗对比吉非替尼单药治疗EGFR突变、寡转移NSCLC的III期随机对照研究SINDAS的结果,提示联合组

PFS (HR=0.618) 和OS (HR=0.682) 都有显著延长^[20]。

药物的更新迭代和治疗模式的变更, 给EGFR突变阳性NSCLC患者的治疗带来更多的选择空间和困惑。目前尚缺乏足够的随机对照研究来明确最优的一线治疗模式, 但从跨研究间的比较以及各研究的亚组分析结果来看, 未来需要细分人群进行前瞻性研究, 包括不同EGFR突变类型、合并突变背景、肿瘤负荷、是否寡转移、脑转移状态等。

EGFR非经典突变主要指S768I、L861Q、G719X突变等。在Lux 2、3、6三项阿法替尼对比化疗的临床研究的事后分析中, 阿法替尼针对非经典突变者, ORR达71.1%, 中位PFS和OS分别为10.7和19.4个月^[21]。而对于EGFR 20号外显子突变者, 阿法替尼总体疗效欠佳 (ORR为7.1%, 中位PFS为2.7个月, 中位OS为9.2个月)。一项单臂II期临床研究 (KCSG-LU15-09) 评估了奥希替尼治疗EGFR非经典突变晚期NSCLC的疗效^[22], 共入组37例患者, 结果显示, ORR为50%, 中位PFS为8.2个月。EGFR 20号外显子插入突变 (Ex20ins) 是一类异质性强、治疗棘手的突变类型。迄今为止, 世界上已报道了120余种EGFR Ex20ins。目前, 绝大多数Ex20ins亚型 (除A763_Y764insFQEA、D770delinsGY外) 对各类EGFR-TKI不敏感。我们团队曾报道了6例EGFR Ex20ins型NSCLC接受奥希替尼80 mg (每天1次) 治疗, 结果4例缓解 (A767_V769dup、S768_D770dup、D770_N771insG和A763_Y764insFQEA), 2例稳定 (N771_P772insL、S768_D770dup), 中位PFS为6.8个月^[23]。2020年ASCO报道了一项奥希替尼加量 [160 mg (每天1次)] 治疗EGFR Ex20ins型NSCLC的临床试验 (ECOG-ACRIN EA5162), 结果显示, ORR为24%, DCR达82%, 中位PFS达9.6个月^[24]。EGFR单克隆抗体联合EGFR-TKI也有零星有效病例报道, 目前我们牵头发起的EGFR单克隆抗体联合阿法替尼或奥希替尼治疗Ex20ins型NSCLC的I期临床试验正在入组。热激蛋白90 (heat shock protein 90, HSP90) 抑制剂luminespib (AUY922) 在临

床前研究显示出对Ex20ins的抑制作用。在一项II期临床试验中 (NCT01854034), luminespib治疗Ex20ins型NSCLC, ORR为17% (5/29), 但其中位PFS (2.9个月) 和OS (13.0个月) 均较短。波齐替尼作为新型共价不可逆结合的EGFR/HER2双靶点抑制剂, 对EGFR Ex20ins抑制活性明显提高。在2018年世界肺癌大会上, II期临床试验 (NCT03066206) 结果显示, 44例Ex20ins患者中, ORR达58%, DCR达90%, 中位PFS为5.6个月^[25]。但在扩大样本量的II期研究ZENITH20中, 波齐替尼却遭遇滑铁卢, 115例意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群中, ORR仅为14.8%, DCR为68.7%, 中位PFS为4.2个月。亚型敏感性分析提示, 近环 (near loop) 者有效率相对较高 (20.8%), 而1例C端螺旋插入 (helical insertion) 者未获得缓解, 远环 (far loop) 者ORR也偏低 (9.1%)^[26]。Mobocertinib (TAK788) 是另一种新型共价不可逆结合的EGFR/HER2双靶点抑制剂, 2019年ASCO大会上报道了NCT02716116研究的最终结果, 28例Ex20ins患者接受TAK788 160 mg (每天1次) 治疗, ORR为43%, DCR为86%, 中位PFS为7.3个月。有脑转移对比无脑转移患者的ORR为25% vs 56%, DCR为67% vs 100%, 中位PFS为3.7个月 vs 8.1个月^[27]。2020年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 授予了mobocertinib突破性药物资格, 用于接受含铂药物化疗期间或之后病情进展、EGFR Ex20ins的转移性NSCLC患者。Amivantamab (JNJ-372) 为EGFR/MET双靶单克隆抗体, 目前也获得美国FDA授予突破性疗法治疗Ex20ins型NSCLC。2020年ASCO数据更新显示 (CHRYSALIS研究), 39例患者中, ORR为36%, 中位PFS为8.6个月^[28]。总之, EGFR Ex20ins型晚期NSCLC的治疗依然是肺癌靶向治疗的攻坚克难领域, 探索其高效、低毒、CNS活性高的靶向治疗方案, 依然是我们孜孜不倦追求的目标。

在EGFR-TKI用于EGFR突变NSCLC根治术后的辅助治疗方面, 中国学者牵头的几项EGFR-TKI对比含铂类药物化疗的III期研究 (ADJUVANT、RADIANT、EVIDENCE) 结

果显示,与EGFR-TKI相比,化疗均可降低疾病复发的风险,但能否转化成OS获益暂不明确。2020年ASCO公布了ADJUVANT的最终OS分析结果,在ITT人群中,吉非替尼组和化疗组的中位OS差异无统计学意义,为75.5个月 vs 62.8个月($P=0.674$, $HR=0.92$),5年OS率为53.2% vs 51.2%^[29]。2020年ASCO年会公布了奥希替尼辅助治疗的ADAURA研究结果。ADAURA是Ⅲ期双盲全球性临床试验,纳入经完全手术切除的I B/II/ⅢA期、有/无接受过术后辅助化疗的EGFR突变NSCLC患者。患者入组后随机接受奥希替尼或安慰剂治疗,直到疾病复发或满3年(或其他停药标准)。结果显示,在Ⅱ~ⅢA期患者中,与安慰剂相比,奥希替尼可显著延长中位无病生存期(disease-free survival, DFS)(未达到 vs 20.4个月, $HR=0.17$; $P<0.0001$),达到了主要研究终点。在总人群中(I B~ⅢA),奥希替尼组的中位DFS同样显著优于安慰剂组(未达到 vs 28.1个月, $P<0.0001$, $HR=0.21$)^[30]。

2 ALK基因

在NSCLC患者中,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)的基因重排占4%~7%。目前,经批准可用于临床使用的ALK抑制剂包括第1代的克唑替尼,第2代的塞瑞替尼、阿来替尼和布加替尼,以及第3代的劳拉替尼。国产第2代ALK-TKI恩沙替尼也获批在即。

PROFILE 1014这项Ⅲ期临床试验奠定了克唑替尼一线治疗ALK阳性NSCLC的地位^[31]。相比于含铂双药化疗,克唑替尼可显著提高PFS(中位PFS: 10.9个月 vs 7.0个月)和ORR(74% vs 45%)。4年OS率为56.6% vs 49.1%,差异无统计学意义。克唑替尼耐药后,第2代ALK-TKI的ORR为38.0%~54.6%,中位PFS为5.4~12.9个月^[32]。2020年由笔者牵头的一项恩沙替尼治疗克唑替尼经治耐药后的ALK阳性NSCLC的Ⅱ期临床研究,结果显示ORR达52%,DCR达到87.8%,中位PFS为11.2个月^[33]。

新一代ALK-TKI冲击一线,改变了ALK阳性NSCLC的治疗格局。塞瑞替尼未和克唑替尼进行过头对头比较,在ASCEND-4这项Ⅲ期研究中,

塞瑞替尼相比化疗一线治疗ALK阳性NSCLC,取得了PFS(中位PFS: 16.6个月 vs 11.1个月)和ORR(72.5% vs 26.7%)的显著提升^[34]。ALEX研究为阿来替尼对比克唑替尼一线治疗ALK阳性NSCLC的Ⅲ期研究,其主要终点研究者评估的PFS获得了显著延长(中位PFS: 25.7个月 vs 10.4个月, $HR=0.50$),CNS的ORR也有明显提高(81% vs 50%)^[35]。2020年ASCO更新的数据显示,基线没有脑转移和基线脑转移患者的PFS均有显著延长(38.6个月 vs 14.8个月, $HR=0.46$; 25.4个月 vs 7.4个月, $HR=0.37$)。5年OS率方面,阿来替尼组有延长的趋势(62.5% vs 45.5%, $HR=0.67$)。ALTA-1L研究对比了布加替尼和克唑替尼一线治疗ALK阳性NSCLC,结果同样显示出强大的抗肿瘤活性和CNS活性^[36]。这项Ⅲ期研究结果发现布加替尼显著延长PFS(中位PFS: 未达到 vs 9.8个月, $HR=0.49$),CNS的ORR为78% vs 29%。基线没有脑转移和基线脑转移患者的PFS均有显著延长(29.4个月 vs 12.9个月, $HR=0.57$; 未达到 vs 5.9个月, $HR=0.24$)。2020年世界肺癌大会主席论坛公布了另一项第2代ALK-TKI对比克唑替尼一线治疗ALK阳性NSCLC的试验的中期分析结果,相比克唑替尼,恩沙替尼显著延长PFS(中位PFS: 25.8个月 vs 12.7个月, $HR=0.51$),CNS ORR也有明显提高(64% vs 21%)^[37]。此外,第3代ALK-TKI劳拉替尼对比克唑替尼的一线研究(CROWN; NCT03052608)的阳性结果也将于2020年ESMO大会上公布。

劳拉替尼作为第3代ALK-TKI,可克服目前已知的ALK基因二次突变所致的前代TKI继发性耐药。在一项Ⅱ期扩展研究^[38]中,劳拉替尼一线治疗获得90.0%的ORR,CNS的ORR为66.7%;既往克唑替尼失败的队列中,ORR为69.5%,CNS的ORR为87.0%;既往2代TKI耐药的队列中,ORR为47.0%,CNS的ORR为63.0%。

3 ROS1基因

1987年ROS1基因在胶质母细胞瘤细胞系中被发现,并于2007年首次在NSCLC患者样本和细胞系中发现ROS1融合,阳性率为1%~2%。ROS1属于胰岛素受体家族的一种单体型受体酪

氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 其在人类中的生物学作用尚未明确, 尚未找到已知的配体。在NSCLC中*ROS1*基因主要与*CD74*、*SLC34A*发生融合, 并持续激活*ROS1*酪氨酸激酶区及下游的JAK/STAT、PI3K/AKT、RAS/MAPK等信号转导通路, 进而引起肿瘤的发生^[39]。

ALK和*ROS1*在激酶结构域有49%的氨基酸序列同源性, 在ATP结合位点上有77%的同源性, 研究者尝试将ALK抑制剂应用于*ROS1*重排患者身上, 结果表明, 除了阿来替尼外, 所有的ALK抑制剂均能有效地抑制*ROS1*融合NSCLC。PROFILE 1001试验的扩展队列中, 50例*ROS1*阳性肺癌患者, ORR为72%, 中位PFS达19.2个月^[40], 因此克唑替尼被批准用于治疗晚期*ROS1*阳性的NSCLC。2018年3月, 吴一龙团队开展的OO-1201研究纳入127例接受过三线及以上全身治疗的*ROS1*阳性晚期NSCLC东亚患者, 结果显示, 克唑替尼治疗的ORR为71.7%, ORR与治疗线数无关, 中位PFS为15.9个月^[41]。一项单臂I/II期临床试验(NCT01970865)评估了劳拉替尼治疗*ROS1*阳性NSCLC的安全性及有效性。第一阶段12例患者中, ORR为50%, 中位PFS为7个月^[42]。卡博替尼是野生型*ROS1*激酶的一种有效抑制剂。个案报道显示, 克唑替尼耐药后产生L2026M和G2032R突变的患者中, 卡博替尼可能有效^[43]。目前, 一项关于卡博替尼的针对*RET/ROS1/NTRK*融合或*MET/Ax1*扩增第二阶段的试验正在进行中, 以更加明确卡博替尼对*ROS1*重排的疗效(NCT01639508)。恩曲替尼是一种强效的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制*ROS1*、*NTRK*和ALK的致癌重排。I/II期研究结果显示, 恩曲替尼的ORR为77.4% (41/53), 中位PFS为19.0个月^[44]。此外, taletlectinib (DS-6051b) 是一种小分子TKI, 可抑制*ROS1*、*NTRK*的致癌重排。在一项日本的I期临床试验(NCT02675491)中, taletlectinib治疗的12例有可测量病灶的*ROS1*阳性患者, ORR为66.7%, DCR为100.0%^[45]。洛普替尼(repotrectinib; TPX-0005)是新型小分子TKI, 相对分子质量比临床上现有的同类抑制剂更小。一项洛普替尼的

I期临床研究(TRIDENT-1)招募了10例*ROS1*阳性患者, ORR达80%^[46]。

4 *NTRK*基因

原肌球蛋白相关激酶(tropomyosin-related kinase, Trk)是一类神经生长因子受体, 其家族成员包括高度同源性的原肌球蛋白相关激酶A(tropomyosin-related kinase A, TrkA)、TrkB和TrkC, 分别由*NTRK1*、*NTRK2*和*NTRK3*基因编码。*NTRK*基因融合出现于多种成人和儿童实体瘤之中^[47]。在常见的癌症如非小细胞肺癌中, *NTRK*基因融合的发生率较低(0~1%)。目前靶向*NTRK*融合基因的临床在研新药超过10种, 其中拉罗替尼是首个*NTRK*靶向药, 于2018年11月获美国FDA加速批准上市, 用于治疗携带*NTRK*基因融合的局部晚期或转移性实体瘤(不限癌种)。2019年8月, 另一个不限癌种的*NTRK*靶向药恩曲替尼也被美国FDA加速批准上市。其他具有成药性的在研新药包括alratinib、DS-6051b、洛普替尼和Loxo-195等, 也正在临床试验中。

2017年ASCO会议公布了拉罗替尼的疗效数据, 在I期和II期临床试验中^[48], 共招募了55例涉及13种不同肿瘤类型的*NTRK*融合基因患者, 其中46个可评估的患者ORR达78%。在2018年欧洲肿瘤医学会议上, 新报告的67例*NTRK*融合基因患者接受拉罗替尼治疗, ORR为81%, 其中部分缓解率为63%, 完全缓解率为17%, 显示出良好的抗肿瘤活性。恩曲替尼治疗*NTRK*融合基因患者的数据来自多项临床研究的整合分析, 包括1项II期(STARTRK-2)、3项I期(STARTRK-1、ALKA-372-001、STARTRK-NG)临床研究^[49], 数据显示, 54例*NTRK*融合基因阳性实体瘤患者的ORR为57.4%, 中位PFS为11.2个月, 中位OS为20.9个月。

5 *BRAF*基因

*BRAF*基因位于染色体7q34, 编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是RAF家族成员。*BRAF*基因改变包括*BRAF*突变、*BRAF*激酶区复制和*BRAF*融合3种。根据信号转导机制和激酶活性, *BRAF*基因改变又可分为: V600突变激酶激活性单体(I类)、激酶激活性二聚体(II类)和激酶失活性异源二聚体(III类)。其中具有致癌以及

治疗价值的是V600的突变, 主要包括V600E和V600K突变, 此突变可引起下游活化致癌, 占整体*BRAF*突变的一半^[50]。

一项单臂、多中心开放标签的Ⅱ期临床研究(NCT01336634)入组84例既往接受或未接受过治疗的Ⅳ期转移性*BRAF* V600E突变的NSCLC患者接受达拉非尼治疗, 结果显示, ORR为33%, 中位PFS为5.5个月, 中位OS为12.7个月^[51]。一项Ⅱ期篮式试验(NCT01524978)观察了*BRAF* V600突变的非黑色素瘤患者接受维莫非尼治疗的疗效及安全性^[52], 20例NSCLC患者, ORR为42%, 中位PFS为7.3个月。一项多中心、非随机Ⅱ期临床研究纳入57例至少接受过一线含铂药物化疗的Ⅳ期*BRAF* V600E突变的NSCLC患者, 所有患者接受口服达拉非尼联合口服曲美替尼^[53], ORR为63.2%, 中位PFS达9.7个月。

6 *RET*基因

转染重排基因(rearranged during transfection, *RET*)位于10号染色体, 编码一种存在于细胞膜上的RTK, 其变异类型主要包括与KIF5B、TRIM33、CCDC6和NCOA4等基因的融合突变, 以及M918T等位点的点突变。NSCLC中*RET*阳性率大约为2%^[54]。

2020年5月8日, 美国FDA加速批准*RET*抑制剂selpercatinib(LOXO-292)上市, 用于治疗*RET*基因出现融合或突变的NSCLC、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)和甲状腺癌^[55], 该适应证获批基于多队列Ⅰ/Ⅱ期研究LIBRETTO-001的结果。在主要分析集中, 105例既往接受过化疗的*RET*阳性NSCLC患者的ORR达65%, 其中11例CNS转移患者ORR达91%。中位PFS为17个月。35例初治患者中, ORR为85%, 中位PFS为未达到(中位随访时间9个月)^[56]。2019年12月开始了一项随机、全球性的Ⅲ期临床试验(LIBRETTO-431)将评估selpercatinib对比培美曲塞/铂类±帕博利珠单抗治疗初治的*RET*融合阳性NSCLC的疗效及安全性。2020年9月7日, 美国FDA批注第二款*RET*抑制剂pralsetinib(BLU-667)上市, 用于治疗*RET*阳性转移性NSCLC, 该适应证基于ARROW研究结果, 87例既往含铂化疗治疗过的NSCLC患者, ORR达

57%, 完全缓解率为5.7%。27例初治NSCLC患者, ORR达70%, 完全缓解率为7%^[57]。

除了上述两种药物外, 对其他针对*RET*重排的TKI类药物也在探索中, 包括乐伐替尼、阿来替尼、agerafenib(RXDX-105)和TPX-0046等, 目前数据不多, 前景未明。

7 *MET*基因

间质表皮转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, c-MET)即间质上皮细胞转化因子, 是一种原癌基因, 位于7号染色体长臂^[58]。c-MET蛋白是肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的酪氨酸激酶受体, c-MET受体与HGF结合后, 在酪氨酸激酶结构域的Y1234和Y1235酪氨酸残基上磷酸化, 继而导致C末端Y1349和Y1356磷酸化。c-MET激活后可在C末端招募并磷酸化多种效应蛋白, 如磷脂酶C γ (phospholipase C γ , PLC γ)、SRC、生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)及其相关蛋白Grb1和转录激活因子STAT等底物蛋白和接头蛋白。激活后的GAB1成为下游蛋白(SHP2、PI3K等)的结合位点, 通过RAS-MAPK及PI3K-AKT信号转导通路进入细胞核影响基因表达和细胞周期, 促进肿瘤细胞的生长、侵袭、迁移和血管新生。MET通路异常激活主要包括*MET*基因14外显子跳跃突变(*MET*ex14)、*MET*基因扩增、MET蛋白过表达、*MET*融合基因和MET酪氨酸激酶域复制(*MET*KDD)。

*MET*ex14是指*MET*基因转录过程中, 14外显子编码的氨基酸序列被跳读过去。当*MET*基因14外显子跳跃突变时, 引起MET蛋白质降解减少, 使MET处于持续激活状态。*MET*扩增分为原发扩增和继发扩增, *MET*原发扩增在肺腺癌中发生率为1%~5%, *MET*继发扩增主要见于EGFR-TKI靶向治疗后继发耐药出现的*MET*扩增, 发生率为15%~20%。MET蛋白高表达在肺腺癌中发生率约65%, 可能是基因异常改变的二次结果。目前已知的作为NSCLC靶向治疗的*MET*基因异常包括*MET*ex14及*MET*扩增, 已获批的有克唑替尼和tepotinib和capmatinib, 其他尚处于临床研究阶段。

2014年ASCO年会上报道的一项克唑替

尼治疗原发性MET扩增NSCLC的临床结果显示,克唑替尼治疗MET扩增低(1.8~2.2)、中(2.2~5.0)、高(≥ 5.0)水平有效率分别为0%、17%和67%^[59]。在I期PROFILE1001试验中用克唑替尼治疗METex14阳性NSCLC患者中,ORR为32%,中位PFS为7.3个月^[60]。GEOMETRY mono-1是一项关于capmatinib治疗MET基因异常NSCLC的多中心、多队列II期临床研究。2019年ASCO年会报道了94例METex14的晚期NSCLC成人患者的结果,初治患者和经治患者中,ORR分别为72.0%和39.1%^[61]。2020年ASCO年会报道了capmatinib治疗伴MET高倍扩增(GCN ≥ 10)NSCLC的结果,队列1a纳入69例经治患者,ORR和DCR分别为29%和71%,中位缓解持续时间(duration of response, DoR)、中位PFS和中位OS分别为8.31、4.07和10.61个月。队列5a纳入15例初治患者,ORR和DCR分别为40%和66.7%,中位DoR、中位PFS和中位OS为7.54、4.17和9.56个月^[62],提示capmatinib对MET高倍扩增患者的疗效差于METex14者。2020年5月6日,美国FDA批准capmatinib上市,用于治疗携带METex14的晚期NSCLC患者。一项单臂、II期的研究(VISION)纳入了99例经组织活检或液体活检确诊的METex14的NSCLC患者,结果显示,接受tepotinib治疗的ORR达到42.4%,中位DoR为12.4个月^[63]。基于该研究结果,2020年3月25日日本厚生劳动省批准了tepotinib上市,用于治疗METex14晚期或复发性NSCLC患者。2020年ASCO上,沃利替尼公布了治疗METex14的肺肉瘤样癌及其他类型非小细胞肺癌的II期临床研究结果,结果显示,ORR为49.2%,DCR高达95%,中位PFS为9.7个月。

8 HER2基因

HER2是ERBB家族重要成员之一,其他还包括EGFR(HER1)、HER3和HER4。HER2受体通过与其他ERBB家族受体形成同源或异源二聚体而被激活,导致EGFR信号转导增强,促进肿瘤细胞不断分化、增殖和转移。HER2的致癌性激活可由HER2蛋白过表达、基因扩增或基因突变引起,能在多种恶性肿瘤中发生,包括乳腺癌、胃癌、肺癌等。目前,HER2突变在肺癌中

的产生机制仍不明确,临床用于治疗HER2突变型NSCLC的药物疗效有限。HER2突变在NSCLC中以酪氨酸激酶域的18~21外显子多见,发生率为2%~4%。

目前临床报道治疗HER2突变型NSCLC的有效药物包括T-DM1、吡咯替尼、波奇替尼、曲妥珠单抗和阿法替尼等。阿法替尼、达可替尼、来那替尼三种泛HER抑制剂的效率偏低,分别在14%、11%和21%左右。目前指南仅保留了T-DM1的推荐,基于一项II期篮式试验的结果^[64],入组18例HER2突变NSCLC患者,ORR为44%,中位PFS为5个月。DS-8201是新型抗HER2的ADC(抗体偶联药物)型药物,目前已经获得美国FDA批准用于HER2阳性晚期乳腺癌的三线及以上治疗。2020年ASCO大会公布了DESTINY-Lung01 II期研究的队列2数据,42例HER2突变晚期NSCLC患者中,ORR为61.9%,DCR为90.5%,中位PFS为14个月,中位OS未达到^[65]。2020年8月发表的一项吡咯替尼治疗HER2突变NSCLC的II期临床研究显示,纳入60例患者中,ORR、中位PFS和中位OS分别为25.0%(基线脑转移)/31.3%(基线无脑转移)、6.9和14.4个月^[66]。

9 NRG1基因

神经调节蛋白-1(neuregulin 1, NRG1)融合基因是一种新发现的具有成药性的罕见驱动基因。NRG1是EGF配体家族的一员,可与HER/ErbB家族RTK结合。NRG1基因融合时,会作为配体与ERBB3结合,促使ERBB3的同源二聚化或与ERBB2形成异源二聚化,从而激活下游信号通路。NRG1融合在实体瘤中总体发生率为0.2%,其中NSCLC阳性率为0.3%左右。目前已知有20多种NRG1融合伴侣,以CD74-NRG1融合最为常见。个案报道显示,泛HER抑制剂阿法替尼、HER3抗体lumretuzumab联合厄洛替尼、HER3抗体GSK2849330可能对NRG1融合阳性NSCLC有效^[67-69]。而针对ERBB3的其他抗体类新药,如MM-111、MM-141、MEHD7945A、LJM716、RG7116、AMG 888等也在早期临床研究中。

10 KRAS

KRAS基因是老牌驱动突变,但针对这一靶

点始终缺乏相应的靶向治疗药物。2019年ASCO年会上公布了一项多西他赛联合MET抑制剂曲美替尼治疗KRAS突变患者的疗效及安全性。共纳入54例（19例G12C，9例G12D，9例G12A）经治患者，ORR、中位PFS及中位OS分别为33.0%、4.1及11.1个月。携带G12C突变的患者其ORR、PFS和OS分别为26%、3.3及8.8个月；携带非G12C突变的患者分别为37%、4.1及16.3个月^[71]。但其中1例患者因治疗相关的不良反应导致死亡，因此这一治疗策略未来前景尚不明朗。2019年WCLC报道了针对KRAS G12C的新型靶向药物的I期临床研究结果，研究入组34例KRAS G12C的NSCLC，其中13例接受目标剂量（960 mg，每天1次）治疗的NSCLC患者的ORR为54%，DCR更是达到100%，安全性非常好（≥3级不良事件8.8%）^[72]。由此打破了KRAS无药可医的局面，也掀起了攻克KRAS突变肺癌的浪潮，未来令人期待。

11 结语

肺癌的靶向治疗是一个激荡人心的领域，我们在超过一半的肺腺癌患者中取得了阶段性胜利。展望未来，巩固成果和开疆拓土依然是主旋律。今后的研究方向及新理念应该包括：①更深入地探索靶向药物的耐药机制；②研发高效低毒的靶向药物以克服耐药问题；③精耕细作，针对不同患者特征和基因分型开展不同治疗模式的临床研究，在精准治疗基础上探索出个体化全程管理方案；④不成药基因突变类型的药物研发。总之，未来药物的不断进步和治疗模式的创新，有望使肺癌成为一种可治的慢性病。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] WOOD S L, PERNEMALM M, CROSBIE P A, et al. Molecular histology of lung cancer: from targets to treatments [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(4): 361-375.
- [3] KRIS M G, JOHNSON B E, BERRY L D, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs [J]. JAMA, 2014, 311(19): 1998-2006.
- [4] GRIGORIU B, BERGHMANS T, MEERT A P. Management of EGFR mutated non-small cell lung carcinoma patients [J]. Eur Respir J, 2015, 45(4): 1132-1141.
- [5] PAZ-ARES L, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase II b LUX-Lung 7 trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 270-277.
- [6] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [7] MOK T S, CHENG Y, ZHOU X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer and EGFR-activating mutations [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2244-2250.
- [8] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.
- [9] LU S, WANG Q, ZHANG G J, et al. OA02.03 The third generation EGFR inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in advanced NSCLC patients with resistance to first generation EGFR-TKI [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14: S208-S209.
- [10] SHI Y K, HU X S, ZHANG S C, et al. Efficacy and safety of aflutininib (AST2818) in patients with T790M mutation-positive NSCLC: a phase II b multicenter single-arm study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 9602.
- [11] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.
- [12] ROTOW J K, COSTA D B, PAWELETZ, C P, et al. Concurrent osimertinib plus gefitinib for first-line treatment of EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr9507).
- [13] TAN D S W, LEIGHL N B, YANG J C H, et al. Nazartinib (EGF816) in patients with treatment-naïve EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated phase II results [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr9574).
- [14] SETO T, KATO T, NISHIO M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 1236-1244.
- [15] ZHOU Q, WU Y L, CHENG Y, et al. CTONG 1509: phase III study of bevacizumab with or without erlotinib in untreated Chinese patients with advanced EGFR-mutated NSCLC [J]. Ann Oncol, 2019, 30: v603.
- [16] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. RELAY: a multinational, double-blind, randomized phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 9000).
- [17] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-

- line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266
- [18] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 Study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123.
- [19] NORONHA V, PATIL V M, JOSHI A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in *EGFR*-mutated lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(2): 124-136.
- [20] WANG X S, ZENG M. First-line tyrosine kinase inhibitor with or without aggressive upfront local radiation therapy in patients with *EGFR* oligometastatic non-small cell lung cancer: interim results of a randomized phase III, open-label clinical trial (SINDAS) (NCT02893332) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl, abstr 9508).
- [21] YANG J C, SEQUIST L V, GEATER S L, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 [J] . Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830-838.
- [22] CHO J H, LIM S H, AN H J, et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon *EGFR* mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(5): 488-495.
- [23] FANG W, HUANG Y, HONG S, et al. *EGFR* exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small cell lung cancer [J] . BMC Cancer, 2019, 19(1): 595.
- [24] PIOTROWSKA Z, WANG Y, SEQUIST L V, et al. ECOG-ACRIN 5162: a phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl 15): 9513-9513.
- [25] ELAMIN Y, ROBICHAUX J, HEYMACH J: Preliminary results of a phase II study of poziotinib in *EGFR* exon 20 mutant advanced NSCLC [J] . J Thorac Oncol, 2017, 12(suppl8): 1536.
- [26] LE X N, GOLDMAN J W, CLARKE J M, et al. Poziotinib shows activity and durability of responses in subgroups of previously treated *EGFR* exon 20 NSCLC patients [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl, abstr 9514).
- [27] JANNE P A, NEAL J W, CAMIDGE D R, et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 9007).
- [28] PARK K, JOHN T, KIM S W, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-*EGFR*-*MET* bispecific antibody, in patients with *EGFR* exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl, abstr 9512).
- [29] WU Y L, ZHONG W Z, WANG Q, et al. CTONG1104: Adjuvant gefitinib versus chemotherapy for resected N1-N2 NSCLC with *EGFR* mutation--final overall survival analysis of the randomized phase III trial 1 analysis of the randomized phase III trial [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl, abstr 9005).
- [30] HERBST R S, TSUBOI M, JOHN T, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage I B-III A *EGFR* mutation positive (*EGFR*m) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl, abstr LBA5).
- [31] SOLOMON B J, KIM D W, WU Y L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in *ALK*-mutation-positive non-small cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2251-2258.
- [32] PETERS S, ZIMMERMANN S. Management of resistance to first-line anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor therapy [J] . Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(7): 37.
- [33] YANG Y, ZHOU J, ZHOU J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, *ALK*-positive non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial [J] . Lancet Respir Med, 2020, 8(1): 45-53.
- [34] SORIA J C, TAN D S W, CHIARI R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced *ALK*-rearranged non-small cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J] . Lancet, 2017, 389(10072): 917-929.
- [35] MOK T, CAMIDGE D R, GADGEEL S M, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced *ALK*-positive non-small cell lung cancer in the ALEX study [J] . Ann Oncol, 2020, 31(8): 1056-1064.
- [36] CAMIDGE D R, KIM H R, AHN M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced *ALK* inhibitor-naive *ALK*-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial [J] . J Clin Oncol, 2020, JCO2000505.
- [37] HORN L, WU Y, RECK M, et al. P1.13-02 eXalt3: phase 3 randomized study comparing ensartinib to crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer patients [J] . J Thorac Oncol, 2018, 13: S582.
- [38] SOLOMON B J, BESSE B, BAUER T M, et al. Lorlatinib in patients with *ALK*-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J] . Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1654-1667
- [39] DRILON A, JENKINS C, IYER S, et al. *ROS1*-dependent cancers--biology, diagnostics and therapeutics [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2020.
- [40] SHAW A T, RIELY G J, BANG Y J, et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 [J] . Ann Oncol, 2019, 30(7): 1121-1126.
- [41] WU Y L, YANG J C, KIM D W, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with *ROS1*-positive advanced non-small cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(14): 1405-1411.
- [42] SHAW A T, SOLOMON B J, CHIARI R, et al. Lorlatinib in advanced *ROS1*-positive non-small cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial [J] . Lancet Oncol, 2019, 20(12): 1691-1701.
- [43] KATAYAMA R, KOBAYASHI Y, FRIBOULET L, et al.

- Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in *ROS1* fusion-positive cancer [J] . Clin Cancer Res, 2015, 21(1): 166–174.
- [44] DRILON A, SIENA S, DZIADZIUSZKO R, et al. Entrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(2): 261–270.
- [45] FUJIWARA Y, TAKEDA M, YAMAMOTO N, et al. Safety and pharmacokinetics of DS-6051b in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring *ROS1* fusions: a phase I study [J] . Oncotarget, 2018, 9(34): 23729–23737.
- [46] YUN M R, KIM D H, KIM S Y, et al. Repotrectinib exhibits potent antitumor activity in treatment-naive and solvent-front-mutant *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer [J] . Clin Cancer Res, 2020, 26(13): 3287–3295.
- [47] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(12): 731–747.
- [48] HONG D S, DUBOIS S G, KUMMAR S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(4): 531–540.
- [49] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271–282.
- [50] CHAVDA J, BHATT H. Systemic review on *B-RAF* (V600E) mutation as potential therapeutic target for the treatment of cancer [J] . Eur J Med Chem, 2020, 206: 112675.
- [51] PLANCHARD D, KIM T M, MAZIERES J, et al. Dabrafenib in patients with *BRAF* (V600E)-positive advanced non-small cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2016, 17(5): 642–650.
- [52] HYMAN D M, PUZANOV I, SUBBIAH V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF* V600 mutations [J] . N Engl J Med, 2015, 373(8): 726–736.
- [53] PLANCHARD D, BESSE B, GROEN HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated *BRAF* (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2016, 17(7): 984–993.
- [54] LI A Y, MCCUSKER M G, RUSSO A, et al. *RET* fusions in solid tumors [J] . Cancer Treat Rev, 2019, 81: 101911.
- [55] MARKHAM A. Selpercatinib: first approval [J] . Drugs, 2020, 80(11): 1119–1124.
- [56] GOTO K, OXNARD G R, TAN D S W, et al. Selpercatinib (LOXO-292) in patients with *RET*-fusion+ non-small cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr3584).
- [57] SUBBIAH V, HU M N, GANIOR J F, et al. Clinical activity of the *RET* inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with *RET* fusion+ solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr109).
- [58] DRILON A, CAPPUZZO F, OU S I, et al. Targeting *MET* in lung cancer: will expectations finally be *MET*? [J] . J Thorac Oncol, 2017, 12(1): 15–26.
- [59] MORO-SIBILOT D, COZIC N, PÉROL M, et al. Crizotinib in *c-MET*-or-*ROS1*-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial [J] . Ann Oncol, 2019, 30(12): 1985–1991.
- [60] DRILON A, CLARK J W, WEISS J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration [J] . Nat Med, 2020, 26: 47–51.
- [61] Groen H J M, AKERLEY W L, SOUQUET P J, et al. Capmatinib in patients with *MET*ex14-mutated or high-level *MET*-amplified advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from cohort 6 of the phase 2 GEOMETRY mono-1 study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr9520).
- [62] WOLF J, OVERBECK T R, HAN J Y. Capmatinib in patients with high-level *MET*-amplified advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr9509).
- [63] PAIK P K, HORN L, KOWALSKI D. Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with *MET* exon 14 (*MET* ex14) skipping: health-related quality of life (HRQoL) [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr9575).
- [64] LI B T, SHEN R, BUONOCORE D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with *HER2*-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2532–2537.
- [65] SMIT E F, NAKAGAWA K, NAGASAKA M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with *HER2*-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-lung01 [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(suppl; abstr 9504).
- [66] ZHOU C, LI X, WANG Q, et al. Pyrotinib in *HER2*-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(24): 2753–2761.
- [67] JUNG Y, YONG S, KIM P, et al. *VAMP2-NRG1* fusion gene is a novel oncogenic driver of non-small cell lung adenocarcinoma [J] . J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 1107–1111.
- [68] MEULENDIJKS D, JACOB W, VOEST E E, et al. Phase I b study of lumretuzumab plus cetuximab or erlotinib in solid tumor patients and evaluation of HER3 and heregulin as potential biomarkers of clinical activity [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5406–5415.
- [69] ZHANG N, CHANG Y, RIOS A, et al. HER3/ErbB3, an emerging cancer therapeutic target [J] . Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2016, 48(1): 39–48.
- [70] GADGEEL S M, MIAO J L, RIESS J W, et al. S1507: phase II study of docetaxel and trametinib in patients with G12C or non-G12C *KRAS* mutation positive (+) recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(suppl; abstr 9021).
- [71] GOVINDAN R, FAKIH M, PRICE T, et al. OA02.02 phase 1 study of safety, tolerability, pk and efficacy of amg 510, a novel *KRAS*G12C inhibitor, evaluated in NSCLC [J] . J Thorac Oncol, 2019, 14: S208.