

肺癌靶向药物治疗新靶点和耐药特点

张田利^{1,2}, 展平², 吕镗烽^{1,2}, 宋勇^{1,2}

(1. 东南大学医学院, 江苏 南京 210009; 2. 东南大学医学院, 东部战区总医院, 江苏 南京 210002)

摘要:近年来肺癌的靶向治疗取得了很大的进展, 多种分子驱动基因陆续被发现, 如 MET、Her-2、RET、KRAS、BRAF、NTRK、MEK、TROP2 过表达、FGFR 通路异常等。针对新靶点设计的药物层出不穷。但是患者在接受靶向治疗一段时间后往往会不可避免地出现靶向药耐药的问题。全文对肺癌靶向药物治疗中的新靶点和耐药特点作一综述。

关键词:肺癌; 靶向治疗; 靶点; 耐药

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0826-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B015

New Targets and Drug Resistance in Targeted Therapy of Lung Cancer

ZHANG Tian-li^{1,2}, ZHAN Ping², LV Tang-feng^{1,2}, SONG Yong^{1,2}

(1. Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210002, China)

Abstract: Targeted therapy of lung cancer has made great progress in the past decade. Based on the discovery of novel targets such as MET, Her-2, RET, KRAS, BRAF, NTRK, MEK, TROP2 over-expression and abnormal FGFR pathway, new targeting drugs are emerging for lung cancer. But drug resistance always occurs soon after the new drug developed. The mechanisms of drug resistance includes primary resistance and secondary resistance, and re-biopsy plays an important role in discovering the mechanisms. This article summarizes the new targets in lung cancer and characteristics of drug resistance in targeted agents for lung cancer.

Subject words: lung cancer; targeted therapy; target; drug resistance

肺癌根据病理组织学特征分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两大类, 其中 NSCLC 约占全部肺癌的 85%。既往含铂双药化疗是晚期 NSCLC 患者的标准治疗方案, 然而许多研究表明化疗对于改善晚期 NSCLC 患者生存方面的作用十分有限。随着 2004 年表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突变与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)应答相关被发现, 逐渐揭开了肺癌分子靶向治疗的序幕。多种分子驱动基因陆续被发现, 包括间变性淋巴瘤

激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、ROS 原癌基因 1(ROS1)等, 针对 ALK、ROS1 靶向药物已进入临床并取得了一定的进展。近几年, 新的驱动基因不断被发现, 如鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B(v-murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)、RET、间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, MET)、原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)、Kirsten 鼠肉瘤病毒原癌基因同源体(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)、神经营养酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine kinase, NTRK)融合、丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, MEK1) 基因突变等在肺癌发生发展中的机制逐渐被阐明, 且针对这些靶点设计的药物也层出不穷, 但是随之而来的耐药问题往往

基金项目: 国家自然科学基金(81772500; 81602015)

通信作者: 宋勇, 主任医师, 博士; 东南大学医学院, 东部战区总医院呼吸内科, 江苏省南京市中山东路 305 号(210002); E-mail: yong_song6310@yahoo.com

收稿日期: 2019-09-04; **修回日期:** 2019-10-15

不可避免。全文将通过针对肺癌相关基因的临床研究,总结肺癌靶向药物中的新靶点和耐药特点。

1 MET 基因异常

MET 基因位于人类 7 号染色体长臂(7q21~31),含有 21 个外显子,其编码的 c-Met 蛋白是肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)的酪氨酸激酶受体。HGF 与 c-Met 结合激活众多下游信号通路,促进细胞增殖、生长、迁移及血管生成。c-MET 通路异常时会激活相关信号通路,促进肿瘤的发生、侵袭与转移。MET 14 外显子跳跃突变是 MET 基因异常的常见形式。

MET14 外显子跳跃突变多发生于 NSCLC,以肺腺癌和肺肉瘤样癌更多见,在肺腺癌中的发生率约为 3%~4%^[1-2]。MET-TKI 分为 I 型和 II 型。I 型 TKI 包括克唑替尼、Capmatinib、恩沙替尼和沃利替尼,II 型 TKI 包括卡博替尼、Foretinib、Merestinib 等。Paik 等^[3]发现 4 例 MET 14 外显子突变患者接受克唑替尼或卡博替尼治疗,1 例完全缓解(complete remission,CR),3 例部分缓解(partial response,PR)。研究发现 MET14 外显子突变与 EGFR、KRAS、BRAF、ALK 突变互斥,其中 1 例肺肉瘤样癌患者服用克唑替尼后肿瘤缩小约 80%^[4]。2016 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会报道了克唑替尼和 Capmatinib 在治疗 MET 14 跳跃突变肺癌患者的疗效,两者总体有效率(overall response rate,ORR)分别为 44%、31%,疾病控制率(disease control rate,DCR)分别为 100%、81%,显示良好的靶向治疗疗效^[5-6]。陆舜教授在 2019 年美国癌症研究协会(American association for cancer research,AACR)大会上报道了国产 TKI 沃利替尼治疗 MET 14 跳跃缺失突变的晚期 NSCLC 初步结果,ORR 为 54.8%,DCR 达 93.5%^[7]。然而与 EGFR 通路、ALK 通路一样,接受靶向治疗的患者都会不可避免地出现疾病进展。Heist 等^[8]报道了 1 例 MET 14 外显子 D1010H 突变的晚期非小细胞肺癌患者,接受克唑替尼治疗 8 个月后出现疾病进展,再次活检发现新的 D1228 突变。报道 1 例 MET14 突变患者口服克唑替尼耐药后发现 D1246N 突变,提示与获得性耐药相关^[9]。Ou 等^[10]研究对比了 MET 外显子 14 突变的晚期 NSCLC 患者

接受 MET-TKI 治疗耐药前后 ctDNA 分析,发现 MET Y1230C 突变丰度明显上升,可能与获得性耐药相关。2019ASCO 大会上,Robin 等^[11]研究发现缺乏 MET 表达或 RAS 途径激活提示 MET-TKI 治疗效果不佳,可能与原发性耐药相关,其中 MET 低表达组接受 TKI 治疗 ORR 为 0,KRAS 突变患者 ORR 也为 0;另外,通过靶向质谱分析和 NGS 分析发现,有 22%(2/9) 患者出现 MET D1228N 或 HGF 扩增,提示与获得性耐药相关,通过分析耐药前后匹配 9 对样本检测发现,这种获得性耐药与 RAS/MDM2/EGFR 途径激活相关。Klempner 等^[12]报道了 1 例 MET 14 突变的晚期 NSCLC 患者,在服用 I 型 TKI 克唑替尼后出现进展,换用 II 型 TKI 卡博替尼后出现肿瘤缩小,脑转移灶消失。以上研究提示,对 I 型 TKI 耐药的 MET 外显子 14 突变的患者可能对 II 型 TKI 敏感,II 型 TKI 可克服 I 型 TKI 的耐药。

2 Her-2 基因突变

Her-2 受体通过与其他 ERBB 家族受体形成同源或异源二聚体被激活,启动 PI3K/AKT 和 MEK-ERK 下游信号通路,在肿瘤细胞分化、增殖和转移过程中发挥一定的作用。

Her-2 突变在 NSCLC 中发生率约 2%~4%,以女性、非吸烟、肺腺癌中多见,Her-2 20 外显子的插入突变为主要突变类型^[13]。在 Her-2 激酶结构域中将氨基酸四链体 Tyr776-Val777-Met778-Ala779 插入 G776(G776(YVMA))的框内突变可引起耐药性,这在很大程度上限制了可逆酪氨酸激酶抑制剂的应用。在临床中,曲妥珠单抗和阿法替尼治疗 Her-2 突变 NSCLC 疗效欠佳,2018 年 NCCN 指南取消了治疗推荐^[14-15]。一项 II 期临床研究显示,T-DM1(曲妥珠单抗-美坦新偶联物)治疗 Her-2 阳性肺癌的总体有效率为 44%,中位 PFS 为 5 个月,中位持续缓解时间为 4 个月,显示出良好的疗效。2019 年 NCCN 指南也推荐 T-DM1 用于治疗 Her-2 突变型 NSCLC^[16]。2019ASCO 报道吡咯替尼的最新研究进展。吡咯替尼的 ORR 为 31.7%,中位持续缓解时间为 7 个月,中位 PFS 为 6.8 个月,且不良反应可控,初步验证了吡咯替尼作为单药治疗 Her-2 20 外显子突变 NSCLC 患者的疗效与安全性^[17]。一项波奇替尼治疗 Her-2 外

显子 20 突变 NSCLC 的 II 期临床研究结果显示, 12 例患者 8 周时 ORR 和 DCR 分别为 50% 和 83%, 波奇替尼成为有效靶向 Her-2 的有潜力药物^[18]。

3 RET 基因突变

RET 基因是位于 10 号染色体长臂上的一种原癌基因(10q11.2), 由 21 个外显子组成。RET 蛋白是由 RET 基因编码的一种酪氨酸激酶受体, 可通过配体与受体结合的方式, 刺激胞内区域发生磷酸化, 激活下游信号传导通路, 调节细胞的生长和分化。RET 基因可通过融合突变的方式促进多种肿瘤的发生发展。

在 NSCLC 中, RET 融合突变率约 1%~2%, 其中以 KIF5B-RET 融合突变最为常见, 其他融合突变包括 CCDC6-RET、NCOA4-RET、TRIM33-RET 融合^[19]。针对 RET 融合突变的抑制剂多为多靶点酪氨酸激酶抑制剂。一项 II 期临床研究纳入 25 例 RET 融合突变的晚期肺癌患者, 对卡博替尼的 ORR 仅为 28% (7/25), 中位 PFS 为 5.5 个月, 并且由于卡博替尼靶点较多, 可抑制多个激酶, 具有较大的副作用, 其中 19 例 (73%) 患者因药物不良反应需减少剂量^[20]。凡德他尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 一项在韩国进行的 II 期临床研究共纳入 18 例 RET 突变的进展期 NSCLC 患者, 凡德他尼 ORR 为 18%, DCR 为 65%, 中位 PFS 为 4.5 个月, OS 为 11.6 个月, 其中 5 例 KIF5B-RET 融合患者无一例客观缓解, 2 例 CCDC6-RET 融合患者肿瘤体积缩小, 1 例 MYO5C-RET 患者 SD^[21]。在日本进行的 II 期 LURET 研究中, RET 突变 NSCLC 患者对凡德他尼的总体有效率为 53%, 中位 PFS 为 4.7 个月, 其中 CCDC6-RET 融合对凡德他尼的反应优于 KIF5B-RET 融合 (PFS 8.3 个月 vs 2.9 个月)。凡德他尼副作用主要有高血压、皮疹、腹泻、QT 间期延长等, 治疗中断率达 21%, 50% 患者因毒副反应减量^[22]。卡博替尼和凡德他尼的低有效率预示着内在的耐药机制, 并且 RET 融合形式与疗效存在一定的相关性。一些临床前研究表明, RET 上游 KIF5B 的存在诱导 RET 转录的增加, 而其他融合 (如 CCDC6) 的存在则与较低程度的 RET 表达相关, RET 表达可能会影响对 RET 抑制剂的反应^[23]。另外, Das 和 Cagan 等在体外研究中证实, KIF5B-RET 融合可以激活各种激酶的信号传导

中枢, 如 RET、EGFR、SRC、FGFR, 而对于其他 RET 重排 (即 CCDC6-RET 和 NCOA4-RET) 没有观察到这种效应。单独使用抑制 RET 的药物在 KIF5B-RET 转化细胞中效果不佳, 然而, 将 RET 抑制剂索拉非尼与靶向 EGFR 或 FGFR 的药物相结合, 在果蝇和人细胞系 KIF5B-RET 模型中均具有强效^[24]。这与 KIF5B-RET 融合患者的总体有效率低于其他 RET 融合患者是符合的。有体外研究表明, 在 CCDC6-RET 肺癌细胞中, EGF 可激活表皮生长因子受体 (EGFR) 并通过 ERK 和 AKT 转导旁路存活信号, 引发对舒尼替尼、乐伐替尼、凡德他尼和索拉非尼的耐药, 同时产生 EGF 的内皮细胞可降低 CCDC6-RET 肺癌细胞对 RET 抑制剂的敏感性^[25]。阿来替尼、帕纳替尼等治疗 RET 融合 NSCLC 的临床研究正在进行中。因为 RET 抑制剂疗效欠佳且不良反应明显, 一直没有针对 RET 靶点的新药。令人兴奋的是, 2019ASCO 大会报道了 RET 抑制剂 BLU-667 初步研究结果^[26]。BLU-667 是一种选择性 RET 抑制剂, 用于靶向 RET 突变以及最常见的 RET 融合。在可评估疗效的 48 例患者中, ORR 为 58%, DCR 达 96%, 相较于多靶点抑制剂显示出更好的疗效; 并且脑转移患者也可以获益, 出现脑转移灶缩小。同样, 另一种选择性 RET 抑制剂 LOXO-292 在 I 期临床研究中表现出较好的疗效^[27]。

4 KRAS 突变

KRAS 是人类 RAS 基因家族的一员, 编码 GTP 酶膜结合蛋白。当细胞外的生长分化因子把信号传导 KRAS 蛋白时, 启动了细胞开关, 导致 RAS 的活性 GTP 结合形式的瞬时形成, 信号系统开放, 激活不同的信号传导途径, 诱导肿瘤的发生及发展。

在西方人群中 KRAS 突变率达 20%~25%, 在亚洲人群这一发生率也达 10%~15%^[28]。靶向治疗一直是 KRAS 突变患者临床治疗的难点, 目前还没有获批的靶向药。Salirasib, 一种通过竞争性抑制 GTP 结合的 Ras 与质膜附着而降低 Ras 活性, 阻断 Ras 信号通路, 而直接发挥 Ras 抑制作用的抑制剂在临床试验中没有取得预想疗效, 在接受 Salirasib 靶向治疗的 KRAS 突变的 30 例肺癌患者中, 无患者达到影像学上部分缓解^[29]。2019ASCO 大会公布了

AMG510 治疗 KRAS G12C 突变阳性实体瘤患者的结果,AMG 510 可抑制携带 G12C 突变的 KRAS 蛋白的活性,从而特异性、不可逆地抑制其促增殖活性,其中有 10 例 NSCLC 患者,ORR 达 50%,而 DCR 达 100%,并且治疗相关不良反应大多是 1~2 级^[30]。这为无药可用的 KRAS 突变 NSCLC 患者带来了福音。目前在尝试新的方案以抑制 RAS/RAF/MEK/ERK 及 PI3K/AKT/mTOR 通路中的下游分子。

4.1 RAS/RAF/MEK/ERK

KRAS 活化可导致下游多个信号通路的激活,其中 MAPK 通路(RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路)是其中一条重要的通路。RAS-GTP 可与其下游效应分子 RAF 结合,磷酸化并激活 RAF,引起 RAF 下游信号转导 MAPK 级联途径的活化。进一步引起下游底物 MEK、ERK 的激活,从而调节细胞内的生物学过程。因此,阻断 MAPK 通路成为治疗 KRAS 突变的一种方法。

MEK 抑制剂:在一项随机多中心研究中,纳入 87 例晚期 KRAS 突变 NSCLC 患者,口服的 MEK 抑制剂司美替尼联合多西他赛化疗与单纯化疗相比,ORR(37% vs 0%)、PFS(5.3 个月 vs 2.1 个月)、OS(9.4 个月 vs 5.2 个月)均有了很大的提高^[31]。但是,SELECT-1 研究对比司美替尼联合多西他赛和单用多西他赛治疗 KRAS 突变晚期 NSCLC 患者的疗效,一共纳入 510 例患者,加用司美替尼并不能提高 PFS 和 OS,而且增加了 3 级及以上不良反应的比例^[32]。另一种 MEK 抑制剂曲美替尼得到了类似的结果,曲美替尼和多西他赛组的总有效率和中位无进展生存期无统计学差异^[33]。2019ASCO 年会报道了多西他赛联合曲美替尼治疗 KRAS 突变 NSCLC 的 II 期临床研究结果,结果显示联合治疗疗效显著,并且 G12C 野生型患者疗效较 G12C 突变组更好(野生型:PFS 4.1m,OS 16.3m;突变型:PFS 3.3m,OS 8.8m),但是总体的客观缓解率仍然不高(33%)^[34]。MEK 抑制剂效果欠佳可能是因为 RAS/RAF/MEK/ERK 的信号传导过程中有一个反馈机制,当 MEK 被抑制后,细胞能够加强 RAF 的活性,MAPK 信号通过多种反馈机制重新激活。因为 KRAS 通过激活多种效应蛋白参与多条信号通路调节,从而调节细胞的增殖、分化、血管生成等,因此多个位点均可成为治疗靶点,单一靶向的治疗并不能很好地控制肿瘤进展。有研究发现

MEK 抑制导致 ERBB3 的 Myc 依赖性转录上调,ERBB3 负责内在抗药性。靶向 EGFR 和 ERBB2 的药物各自能够与 ERBB3 形成异二聚体,可以通过降低促凋亡蛋白 BAD 和 BIM 的抑制性磷酸化来逆转对 MEK 抑制的无应答性^[35]。Kitai 等^[36]研究发现上皮-间充质转变导致了在 KRAS 突变肺癌中 MEK 抑制后受体酪氨酸激酶信号传导的反馈激活。在上皮样细胞中,这种反馈是由 ERBB3 介导的。联合治疗可能是解决靶向治疗耐药的途径之一。

4.2 PI3K/AKT/mTOR

PIK3CA 是位于 3 号染色体上的原癌基因,包括 20 个外显子。螺旋区和激酶区是发生 PIK3CA 突变的常见区域,其中最常见的是外显子 20 上的 H1047R,外显子 9 上的 E542K 和 E545K。PI3K 是一个多途径融合的位点。PI3K 途径激活后,PI3K 启动可引起 Akt 磷酸化,进一步影响参与细胞生长、代谢、增殖和侵袭的其他下游信号蛋白。AKT 和 mTOR 位于 PI3K 的下游,在 NSCLC 中可观察到活化的 Akt 及 mTOR 磷酸化的增加,以及 mTOR 失调从而导致肺癌进展。在 NSCLC 中发现约 2%~7% 的 PI3KCA 突变,以肺鳞癌多见^[37],PIK3CA 可与 EGFR 或 KRAS 突变共存或单独存在。

BKM120 是一种小分子可口服的 PI3K 抑制剂,有研究表明 BKM120 可通过抑制 EGFR 和 KRAS 下游 PI3K 途径来抑制 KRAS 突变的 NSCLC 细胞系的生长^[38]。目前针对 PIK3CA 的靶向药物仍处于临床试验中,有 LY3023414(临床 II 期)、PQR309(临床 I 期)。

mTOR 抑制剂:mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,位于 PI3K/AKT/mTOR 途径中 PI3K 的下游。mTOR 抑制剂 Ridaforolimus 在 II 期临床试验中只是延长了少量 PFS,临床获益较少^[39]。未来需要更多的临床数据来验证。

5 BRAF 突变

BRAF 基因位于染色体 7q34 上,编码一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。BRAF 激酶可激活 MAPK 级联信号通路,即激活 RAF/MEK/ERK 信号通路,调控细胞的增殖、分化和凋亡。

BRAF 基因突变在 NSCLC 中发生率为 2%~4%,其中 V600E 突变最为常见,大约 50%^[40]。基于

BRF113928 研究结果, 2017 年 6 月 22 日 FDA 批准了达拉非尼联合 MEK 抑制剂曲美替尼治疗 BRAF V600E 突变的晚期 NSCLC 患者。目前 BRAF V600E 突变的进展期 NSCLC 患者可选靶向药物有维罗非尼、达拉非尼单药及达拉非尼+曲美替尼, 其中达拉非尼+曲美替尼联合用药疗效最好, ORR 超过 60%^[41]。BRAF 抑制剂可激活下游 MEK-ERK 通路, 因此 BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂可双重抑制 MAPK 通路, 从而改善疗效。BRAF 抑制剂在 NSCLC 中的耐药机制研究较少。Rudin 等^[42]研究表明, 1 例 BRAF-V600E 突变的晚期 NSCLC 患者在应用达拉非尼 8 个月后出现疾病进展, 再次活检发现新的 KRAS 突变, 提示 KRAS 突变可能与 BRAF 抑制剂获得性耐药相关。Lin L 等^[43]报道 BRAF 抑制剂获得性耐药的机制可分为两类: 一类是全长 BRAF (V600E) 的缺失, 维持 MAPK 途径从而发生耐药; 另一类是通过 BRAF 依赖的 c-Jun 信号激活 EGFR 信号, EGFR 活化不仅促进 MAPK 途径信号传导, 还可促进 AKT 途径信号通路的激活, 从而发生耐药。可见, BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂或 EGFR 抑制剂是克服耐药的途径之一。

6 NTRK 融合

NTRK 基因编码 TRK 家族蛋白: TRKA (由 NTRK1 编码), TRKB (由 NTRK2 编码) 和 TRKC (由 NTRK3 编码), 在外周和中枢神经系统的发育中起重要的生理作用。NTRK1、NTRK2、NTRK3 基因的融合导致 3 个 TRK 受体结构活化及下游 RAS/ MAPK 和/或 PI3K/AKT 信号传导途径的激活, 从而促进肿瘤的发生。

NTRK 融合突变在 NSCLC 中占 0.1%~3% 不等。拉罗替尼是一种针对 NTRK 融合的广谱 TRK 抑制剂, 对不同年龄和不同种类肿瘤均起到抑制肿瘤生长的作用。研究报道了拉罗替尼治疗 55 例 NTRK 融合阳性患者的研究结果, 总体应答率可达 75%^[44]。拉罗替尼已于 2018 年 11 月获得 FDA 批准用于 NTRK 融合但没有获得性抗性的成人和儿童患者。另外, 恩曲替尼在治疗 NTRK 融合晚期肿瘤中也取得了较好的疗效。AACR 报道了恩曲替尼治疗 10 例 NTRK 融合的晚期非小细胞肺癌患者的数据, 总体缓解率为 70%, PFS 可达 12 个月, OS 可达 20 个月^[45]。

恩曲替尼成为第二个被 FDA 批准的用于治疗 NTRK 融合阳性晚期肿瘤患者的 TRK 抑制剂。虽然 TRK 抑制剂取得了良好的临床疗效, 但是耐药成为不可避免的问题。通过对 TPM3-NTRK1 Ba/F3 细胞进行诱变筛选, Fuse 等^[46]研究发现, NTRK 融合肺癌的常见耐药突变是 NTRK1 G595R 及 NTRK1 G667S 突变。2019 AACR 报道了新一代 TRK 抑制剂 LOXO-195 治疗拉罗替尼、恩曲替尼耐药后实体瘤患者的疗效, 总体缓解率为 34% (10/29), 提示 LOXO-195 可对抗一代 TRK 抑制剂耐药^[47]。

7 其他

7.1 TROP2 过表达

TROP2 是人滋养层细胞表面糖蛋白抗原 2, 是由染色体 1p32 区域的 Tacstd2 基因编码表达的细胞表面糖蛋白。TROP2 在非小细胞肺癌等上皮癌中高度表达, 且与较短的生存期相关。因此针对 TROP2 为靶点的研究开始展开。DS-1062a 是一种抗体药物偶联物, 在治疗 TROP2 过表达的临床试验中取得了较好的结果。2019 ASCO 报道了 DS-1062a 治疗耐药难治的非小细胞肺癌的 I 期临床试验结果, 客观缓解率 (ORR) 为 40%, 疾病控制率 (DCR) 为 80%, 且不良反应可耐受^[48]。期待后续报道。

7.2 FGFR 通路异常

成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 通路异常多见于肺鳞癌, 以 FGFR 扩增多见。FGFR 抑制剂 Rogaratinib、BGJ398、AZD4547 等在治疗 FGFR 通路异常 NSCLC 中取得了一定的进展^[49-50]。

随着肺癌机制的深入探究, 越来越多的驱动基因被发现, 进而越来越多的靶向药物进入临床, 但是不可避免地出现靶向药物耐药的问题, 所以需要充分利用再次活检、液体活检等技术研究耐药机制, 找出新的靶点或联合用药并对抗耐药, 为肺癌患者带来福音。

参考文献:

- [1] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J]. Nature, 2014, 511(7511): 543-550.

- [2] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(8):850–859.
- [3] Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(8):842–849.
- [4] Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8):794–802.
- [5] Drilon A, Ou SH, Clark J, et al. MA16.09 antitumor activity and safety of crizotinib in patients with MET exon 14-altered advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1):S438–S439.
- [6] Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase I b/II study of capmatinib(INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor(EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, met factor-dysregulated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31):3101–3109.
- [7] Lu S, Fang J, Cao LJ, et al. Preliminary efficacy and safety results of savolitinib treating patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma(PSC) and other types of non-small cell lung cancer(NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations[J]. *AACR*, 2019, abstract CT031.
- [8] Heist RS, Sequist LV, Borger D, et al. Acquired resistance to crizotinib in NSCLC with MET exon 14 skipping [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(8):1242–1245.
- [9] Jin W, Shan B, Liu H, et al. Acquired mechanism of crizotinib resistance in NSCLC with MET exon 14 skipping[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7):e137–e139.
- [10] Ou SI, Young L, Schrock AB, et al. Emergence of preexisting MET Y1230C mutation as a resistance mechanism to crizotinib in NSCLC with MET exon 14 skipping[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1):137–140.
- [11] Robin G, Michael O, Rose B, et al. MET inhibitor resistance in patients with MET exon 14-altered lung cancers [J]. *ASCO*, 2019, 37(suppl):abstr 9006.
- [12] Klemperer SJ, Borghesi A, Hakimian B, et al. Intracranial activity of cabozantinib in MET exon 14-positive NSCLC with brain metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1):152–156.
- [13] Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the lung cancer mutation consortium[J]. *Cancer*, 2017, 123(21):4099–4105.
- [14] Clamon G, Herndon J, Kern J, et al. Lack of trastuzumab activity in non-small cell lung carcinoma with overexpression of erb-B2:39810: a phase II trial of cancer and leukemia group B[J]. *Cancer*, 2005, 103(8):1670–1675.
- [15] De Greve J, Teugels E, Geers C, et al. Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(1):123–127.
- [16] Li BT, 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.
- [17] Guanghai G, Xingya L, Qiming W, et al. Single-arm, phase II study of pyrotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with HER2 exon 20 mutation[J]. *ASCO*, 2019, 37 (suppl):abstr 9089.
- [18] Yang Z, Tchekmedyian N, Chu D, et al. A phase 2 study of poziotinib in patients with EGFR or HER2 exon 20 mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:TPS9106–TPS9106.
- [19] Wang R, Hu H, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35):4352–4359.
- [20] Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1653–1660.
- [21] Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):292–297.
- [22] Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1):42–50.
- [23] Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):375–377.
- [24] Das TK, Cagan RL. KIF5B-RET oncoprotein signals through a multi-kinase signaling Hub[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(10):2368–2383.
- [25] Chang H, Sung JH, Moon SU, et al. EGF induced RET inhibitor resistance in CCDC6-RET lung cancer cells [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(1):9–18.
- [26] Justin F, Dae H, Giuseppe C, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *ASCO*, 2019, 37 (suppl):

- abstr 9008.
- [27] Drilon A, Subbiah V, Oxnard G, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET -altered cancers[J]. J Clin Oncol, 2018, 36: 102.
- [28] Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, et al. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from biology to therapy [J]. Lung Cancer, 2018, 124: 53–64.
- [29] Riely GJ, Johnson ML, Medina C, et al. A phase II trial of salirasib in patients with lung adenocarcinomas with KRAS mutations[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(8): 1435–1437.
- [30] Marwan F, Bert O, Timothy JP, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors[J]. ASCO, 2019, 37 (suppl): abstr 3003.
- [31] Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(1): 38–47.
- [32] Janne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(18): 1844–1853.
- [33] Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, et al. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) dagger[J]. Ann Oncol, 2015, 26(5): 894–901.
- [34] Shirish M, Jieling M, Jonathan 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]. ASCO, 2019, 37(suppl): abstr 9021.
- [35] Sun C, Hobor S, Bertotti A, et al. Intrinsic resistance to MEK inhibition in KRAS mutant lung and colon cancer through transcriptional induction of ERBB3[J]. Cell Rep, 2014, 7(1): 86–93.
- [36] Kitai H, Ebi H. Key roles of EMT for adaptive resistance to MEK inhibitor in KRAS mutant lung cancer [J]. Small GTPases, 2017, 8(3): 172–176.
- [37] Chen JY, Cheng YN, Han L, et al. Predictive value of K-ras and PIK3CA in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs: a systemic review and meta-analysis[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(2): 126–139.
- [38] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 175–180.
- [39] Riely G, Brahmer J, Planchard D, et al. A randomized discontinuation phase II trial of ridaforolimus in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with KRAS mutations[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(suppl): 7531a.
- [40] Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(11): 1669–1674.
- [41] 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.
- [42] Rudin CM, Hong K, Streit M. Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(5): e41–e42.
- [43] Lin L, Asthana S, Chan E, et al. Mapping the molecular determinants of BRAF oncogene dependence in human lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(7): E748–E757.
- [44] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in trk fusion-positive cancers in adults and children[J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 731–739.
- [45] Gina Columbus. FDA grants entrectinib priority review for NTRK+ tumors and ROS1+ NSCLC[J]. Tuesday, 2019, Feb 19.
- [46] Fuse MJ, Okada K, Oh-Hara T, et al. Mechanisms of resistance to NTRK inhibitors and therapeutic strategies in NTRK1-rearranged cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16 (10): 2130–2143.
- [47] Hyman D, Kummar S, Farago A, et al. Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi)[J]. AACR, 2019, abstract CT127.
- [48] Jacob M, Toshio S, Edward B, et al. First-in-human phase I study of DS-1062a in patients with advanced solid tumors[J]. ASCO, 2019, 37 (suppl): abstr 9051.
- [49] Markus J, Byoung C, Nicolas M, et al. Early clinical experience with the pan-FGFR inhibitor rogaratinib in patients with non-small cell lung cancer selected based on FGFR mRNA expression levels[J]. ASCO, 2019, 37 (suppl): abstr e20661.
- [50] Paik PK, Shen R, Berger MF, et al. A phase I b open-label multicenter study of AZD4547 in patients with advanced squamous cell lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (18): 5366–5373.