

HER2 基因变异非小细胞肺癌的治疗研究进展

沈婉寄¹, 李 晖²

(1. 温州医科大学, 浙江 温州 325035; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要: 目前, 针对肺癌少见驱动基因突变的治疗仍是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗的热点和难点。与经典突变相比, 人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)变异的 NSCLC 患者对传统化疗及非选择性酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)反应欠佳。近年来, 以新型选择性 TKIs 和抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs)为代表的新兴治疗策略深刻改变了 HER2 变异 NSCLC 的治疗格局。全文对 HER2 变异晚期 NSCLC 患者的治疗进展与挑战作一综述。

主题词: 人表皮生长因子受体 2; 非小细胞肺癌; 抗体偶联药物; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)10-0809-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B003

Research Progress on the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Harboring HER2 Alterations

SHEN Wan-ji¹, LI Hui²

(1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: At present, targeting rare driver variants in non-small cell lung cancer (NSCLC) remains the hotspots and challenge. Compared with canonical mutations, NSCLC patients with human epidermal growth factor receptor 2(HER2) alterations show worse response to chemotherapy and non-selective tyrosine kinase inhibitors(TKIs). The treatment landscape has dramatically changed in recent years owing to the exploring of novel therapeutic strategies represented by novel selective TKIs and antibody-drug conjugates (ADCs). This article reviews the treatment progress and challenges of advanced NSCLC patients with HER2 alterations.

Subject words: human epidermal growth factor receptor 2; non-small cell lung cancer; antibody-drug conjugates; targeted therapy

肺癌是中国及全球病死率最高的恶性肿瘤, 其中 85% 为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。目前, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 等常见驱动基因突变 NSCLC 的治疗已日趋成熟及精准化, 而针对少见靶点药物的研发和治疗日渐成为 NSCLC 研究的重难点之一。其中, 人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 变异不仅被发现是 NSCLC 发生发展的驱动因素, 同时还是表皮生长受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 治疗后的获得性耐药机

制之一。HER2 变异 NSCLC 患者对传统的化疗及泛 HER 家族 TKIs 反应较差, 中位总生存期 (median overall survival, mOS) 仅 1.6~1.9 年^[2]。可喜的是, 近年来新型 TKIs 药物和抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADCs) 进展迅速, 显著改善了 HER2 变异患者的生存, 重塑了 HER2 突变晚期 NSCLC 人群的治疗格局, 但 HER2 靶向治疗领域仍面临诸多问题。本文对 HER2 变异 NSCLC 的变异类型、治疗进展和未来挑战进行探讨。

1 HER2 基因与 NSCLC

1.1 HER2 基因的变异类型及检测方法

HER/ERBB 家族成员由原癌基因 HER 1~4 编

通信作者: 李 晖, E-mail: love_soc_2007@126.com

收稿日期: 2022-08-28; 修回日期: 2022-10-15

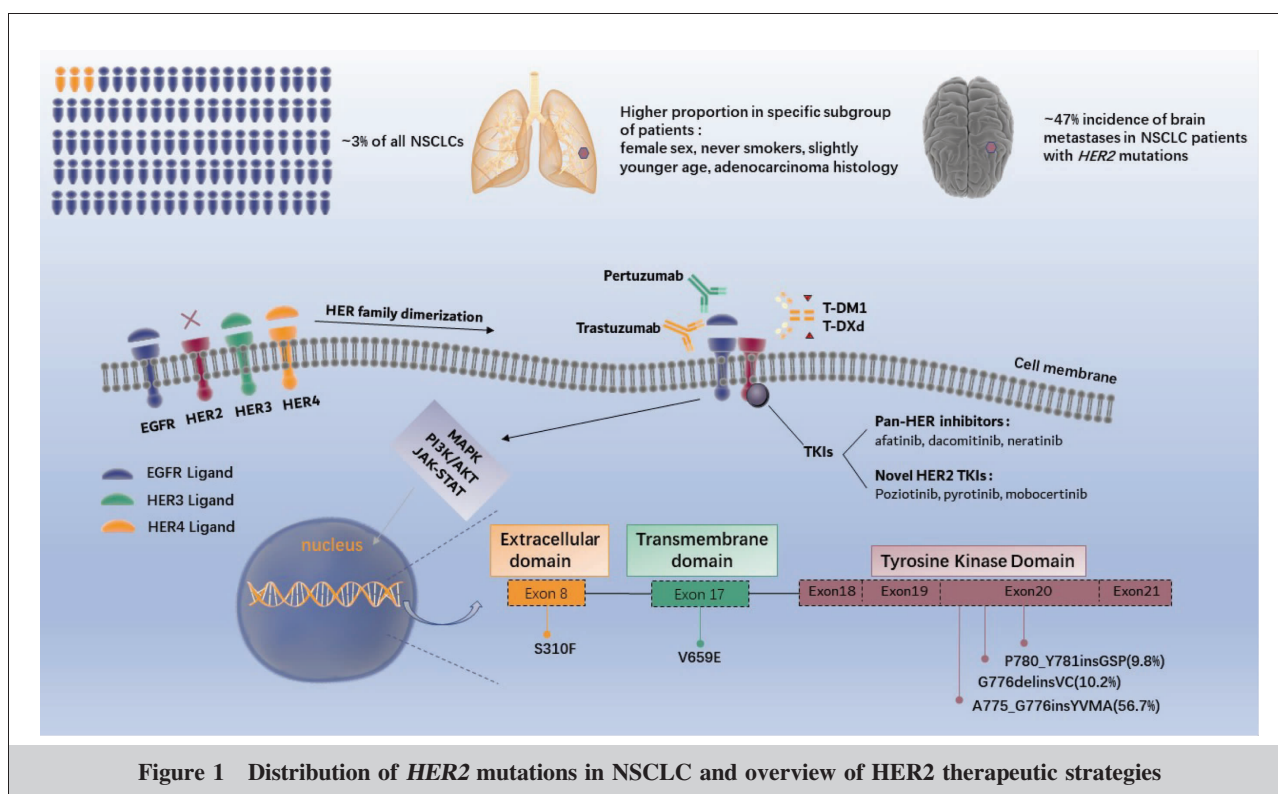
码,包括 EGFR、HER2、HER3、HER4,分别定位于 7、17、12、2 号染色体,结构和功能高度同源。其中,HER2(亦称为 ERBB2、Neu)是由 *Neu* 基因编码的分子量为 185 kD 的跨膜糖蛋白,其中包含胞外配体结合区(extracellular domain,ECD)、单链跨膜区(transmembrane domain,TM) 和带有 C 末端调控区的酪氨酸激酶结构域(tyrosine kinase domain,TKD)三部分结构。HER2 没有相应的配体,通过与 HER 家族其他成员形成异源二聚体,激活下游信号通路,如 MAPK 通路、PI3K/AKT 通路及 JAK-STAT 通路,最终驱动肿瘤的发生发展^[3]。

NSCLC 中 *HER2* 基因变异包含三种类型:基因突变(1%~4%)、基因扩增(2%~5%)和蛋白过表达(2%~30%)^[4],三种变异类型具有不同的临床病理特征和预后,且三者并不同时发生^[5],如仅有 1%的 *HER2* 突变患者合并原发性 *HER2* 扩增^[6]。

NSCLC 中 *HER2* 突变多见于不吸烟、女性、肺腺癌患者,且与脑转移相关^[7-9]。中国 NSCLC 人群中 *HER2* 突变率为 2.4%~5.9%,略高于高加索人群^[10-11];原发性 *HER2* 突变一般不与其他驱动基因共存^[7-8],在 EGFR/ALK/c-ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1)

阴性的 NSCLC 人群中,*HER2* 突变率可达 6.7%^[12],然而在经 EGRF-TKIs 治疗的 NSCLC 患者中仅有 1%出现继发性 *HER2* 突变^[13]。NSCLC 中的 *HER2* 突变集中于 18~21 号外显子,83.9%~96.0%为酪氨酸激酶结构域的 20 号外显子插入突变(insertion mutation, ins)^[6,8]。其中, A775_G776insYVMA (等同于 Y772_A775dup) 4 联氨基酸插入突变最为常见,约占 56.7%;其次为 G776delinsVC 位点突变(约占 10.2%)和 P780_Y781insGSP 突变(等同于 G778_P780dup,约占 9.8%)^[7-8]。另外,一些不太常见的跨膜结构域和胞外区的突变(S310F、V659E、G660D、R678Q、E693K 和 Q709L)也有被发现^[14-15]。与突变不同,*HER2* 扩增及过表达在吸烟、男性患者中多见,常伴有胸膜转移,且多继发于 TKIs 治疗后耐药,*HER2* 扩增在 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 人群中发生率达 8%~15%,而原发性 *HER2* 扩增发生率仅为 1%~3%^[16]。*HER2* 蛋白过表达的发生率不同文献报道差异较大,一般在 2.4%~38.0%,且与较差的预后密切相关^[17](Figure 1)。

目前推荐使用肿瘤组织标本来检测 *HER2* 变异类型,二代测序(next generation sequencing, NGS)法虽然操作复杂且成本较高,但因其能识别几乎所有 *HER2* 变异亚型,已经成为主要检测方法。目前推荐



荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 双色探针检测 *HER2* 基因拷贝数与着丝粒的平均比例——*HER2*/染色体计数探针 $17 \geq 2$ 作为 *HER2* 扩增的诊断标准。而 *HER2* 过表达最常使用免疫组织化学染色法 (Immunohistochemistry, IHC) 评分系统, *HER2* 阴性为 IHC 0~1; $\geq 10\%$ 肿瘤细胞有轻至中度染色定义为 IHC 2+; $\geq 10\%$ 肿瘤细胞具有整个细胞膜, 基底膜或侧面的强染色定义为 IHC 3+。IHC 2+/3+ NSCLC 患者不需要使用 FISH 法再确认 *HER2* 表达^[13]。

1.2 *HER2* 基因变异 NSCLC 的预后

HER2 突变 NSCLC 患者对化疗反应欠佳, 脑转移发生率较高, 预后较差^[2,17]。多项研究表明, *HER2* 突变 NSCLC 一线化疗客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 43.5%, 中位无进展生存期 (median progression free survival, mPFS) 仅为 6 个月, 而二线化疗更差, ORR 为 10.0%, PFS 为 4.3 个月; 一线、二线治疗的 mOS 仅 9.9~10.7 个月^[2,6,18-19]。虽然有研究显示化疗联合抗血管治疗较单纯化疗提高了 mPFS (5.63 个月 vs 4.03 个月, HR=0.64, $P=0.006$), 但 OS (36.27 个月 vs 31.67 个月, HR=1.07, $P=0.80$) 无明显差异^[6]。有研究发现, 82 例接受一线化疗的 NSCLC 患者中, YVMA 突变亚组脑转移发生率显著较高 ($P=0.004$)^[20]; 另有研究报道, 98 例 *HER2* 突变 NSCLC 患者比 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 突变的 NSCLC 在治疗中更易继发脑转移 (28% vs 8%, HR=5.2, $P<0.001$), *HER2* 突变 NSCLC 人群中脑转移发生率可达 47%^[21]。另外, 合并突变影响 *HER2* 突变 NSCLC 的预后, 国内一项纳入 112 例 *HER2* 20ins NSCLC 患者的回顾性研究发现, 合并肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53) 突变最为常见 (占 66.1%), 且患者预后更差 (mOS: 14.5 个月 vs 30.3 个月, $P=0.04$)^[22]。*HER2* 扩增与预后关系尚不清楚, *HER2* 过表达可能与预后不良相关^[17]。

2 *HER2* 突变 NSCLC 的靶向治疗

传统的泛 *HER* 家族非选择性 TKIs 如阿法替尼、达克替尼、来那替尼对 *HER2* 靶点选择性不高, 药物不良反应如腹泻、皮疹较为明显; 且其在 *HER2*

20 号外显子突变 NSCLC 人群中的 ORR 仅为 0~19%, mPFS 为 2.9~5.5 个月^[23-24]。有研究表明, 阿法替尼对未经过 EGFR-TKIs 治疗的 *HER2* 突变 NSCLC 亚裔患者没有明显临床获益^[25]。非选择性 TKIs 疗效欠佳, 原因可能与 *HER2* 突变的特殊结构相关: *HER2* 20ins NSCLC 中最为常见的 YVMA 插入突变不仅改变了 *HER2* 蛋白二级结构, 还使得原有的药物结合口袋变窄, 产生了明显空间阻隔效应, 进而阻挡了 TKIs 的有效结合, 从而产生耐药性^[26]。相比之下, 新型高选择性靶向药如波奇替尼、吡咯替尼以及 ADCs 药物如 T-DM1 (Trastuzumab-emtansine) 和 T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan, DS-8201) 显示出更好的临床疗效, 为 *HER2* 突变人群的靶向治疗带来了新的希望 (Table 1)^[27-37]。

2.1 选择性 TKIs

2.1.1 波奇替尼 (Pozotinib)

波奇替尼是一种强效、不可逆的口服 EGFR/*HER2* 抑制剂^[28], 分子量小且结构更灵活, 可以绕过 YVMA 突变结构中缩窄的药物结合口袋, 对抗空间阻隔效应, 产生比阿法替尼、达克替尼更强大的抗肿瘤活性^[26-27]。

NCT03066206 是一项单臂、多队列的 II 期临床研究, 共纳入 30 例经治晚期 *HER2* 20 外显子突变 NSCLC 患者, 波奇替尼在可评估人群中的 ORR 为 27% (95%CI: 12%~46%), 中位持续缓解时间 (median duration of response, mDOR) 为 5 个月 (95%CI: 4.0~NE), mPFS 为 5.5 个月 (95%CI: 4.0~7.0), mOS 为 15 个月 (95%CI: 9.0~NE)。值得关注的是, 3 级治疗相关不良反应 (treatment related adverse events, TRAEs) 中皮疹、腹泻和甲沟炎发生率分别达到 47%、20% 和 20%, 无 4 级 TRAEs, 1 例发生 5 级药物相关性肺炎; 73% 的患者需要减量治疗^[27]。另一项 ZENITH20-2 研究共纳入 90 例经治的 *HER2* 20ins 局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 接受波奇替尼单药治疗, 其疗效与上述研究类似, 总体人群的 ORR 为 27.8% (95%CI: 18.9%~38.2%), 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 70% (95%CI: 59.4%~79.2%), mPFS 为 5.5 个月 (95%CI: 3.9~5.8), mDOR 为 5.1 个月 (95%CI: 4.2~5.5)。14 例基线脑转移患者中有 4 例达到 PR, mPFS 为 7.4 个月, 但多数患者入组时接受过脑部放疗, 因此, 波奇替尼治疗脑转移的疗效

Table 1 Advance in targeted therapy for NSCLC with *HER2* gene alterations

Drug	Study	Line of treatment	Sample size(n)	Alteration type	ORR (%)	PFS (months)	3+TRAEs (%)	Other(%)	Reference
Po	Ph II Single arm NCT03066206	≥1	30	Mutation	27.0	5.5	–	DR: 73.0	[27]
	Ph II ZENITH20–2 NCT03318939	>1	90	Mutation	27.8	5.5	83.3	DR: 76.6 DCR: 70.0	[28]
	ZENITH20–4 NCT03318939	1	70	Mutation	41.0	5.6	68.0/ 69.0	D: 68.0/69.0 DR: 64.0/79.0 DCR: 73.0	[29]
Py	Ph II Single arm NCT02834936	>1	60	Mutation	30.0	6.9	26.7	–	[30]
	Ph II Single arm ChiCTR1800020262	≥1	78	Mutation	19.2	5.6	20.5	–	[31]
	Prospective Single arm ChiCTR1800020262	≥1	27	Amplification	22.2	6.3	22.2	–	[32]
Py+Ap	Ph II Single arm ChiCTR1900021684	>1	33	Mutation/ Amplification	45.5	6.8	12.1	–	[33]
Tr+Pe+Do	Ph II IFCT 1703–R2D2 NCT03845270	>1	45	Mutation	29.0	6.8	64.0	–	[34]
T-DM1	Ph II Basket trial NCT02675829	≥1	18	Mutation	44.0	5.0	–	–	[35]
DS-8201	Ph II DESTINY–Lung01 NCT03505710	≥1	91	Mutation	55.0	8.2	46.0	D: 32.0 DR: 34.0	[36]
	NCT03505710		49	Overexpression	24.5	5.4	–	–	[37]

Notes: Po: Pozotinib; Py: Pyrotinib; Ap: Apatinib; Tr: Trastuzumab; Pe: Pertuzumab; Do: Docetaxel; T-DM1: Trastuzumab-emtansine; DS-8201: Trastuzumab deruxtecan; Ph: Phase; DR: dose reduction; DCR: disease control rate; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; D: discontinuation

并不十分明确。安全性方面, 3/4 级 TRAEs 发生率为 78.9%/4.4%, 终止治疗和减量治疗患者比例分别为 13.3% 和 76.6%^[28]。以上两项研究中 DOR 均比较有限, 可能与停药或减量治疗有关。2022 年 ESMO 大会发布了 ZENITH20-4 研究数据, 共纳入 70 例未经治疗的 *HER2* 20 外显子突变 NSCLC 患者, 接受不同剂量 (16mg, 1 次/d 或 8 mg, 2 次/d) 的波奇替尼单药作为一线治疗, 两种方案均显示出具有统计学意义的临床获益, 总体 ORR 为 41% (95%CI: 30%~54%), mDOR 为 5.7 个月 (1.2~19.1+), mPFS 为 5.6 个月 (0~20.2+), DCR 为 73% (95%CI: 61%~83%)。安全性方面, 8 mg, 2 次/d 的给药方式改善了患者耐受性, 暂停用药/减量治疗患者比接受 16 mg, 1 次/d 治疗的人群更低 (n=22, 68%/64% vs n=48, 90%/

79%)^[29]。

综上, 波奇替尼已于 2022 年 3 月通过 *HER2* 20ins 局部晚期或转移性 NSCLC 后线治疗的新药审批。挑战在于波奇替尼 TRAEs 发生率较高, 患者停药或减量治疗比例相应升高, 限制了其长期使用; 且缺乏颅内疗效数据^[38]。目前正在研究的波奇替尼剂量替代方案研究显示每日两次给药方式可减轻毒副反应^[39], 期待公布更多研究数据。

2.1.2 吡咯替尼(Pyrotinib)

吡咯替尼是一款国产口服小分子泛 *HER* 家族 TKIs, 其跨细胞膜与 EGFR/*HER2*/*HER4* 的胞内激酶区永久结合, 从而阻断所有同/异源二聚体的形成。

NCT02834936 是一项多中心、单臂、II 期临床研究, 共纳入 60 例经含铂化疗的 III B/IV 期 *HER2* 突

变(*HER2* 20ins 占 81.66%)肺腺癌患者接受吡咯替尼单药治疗, ORR 为 30.0%(95%CI: 18.8%~43.2%), mDOR 为 6.9 个月(95%CI: 4.9~11.1), mPFS 为 6.9 个月(95%CI: 5.5~8.3), OS 为 14.4 个月(95%CI: 12.3~21.3); 有/无脑转移患者 ORR 相似(25.0% vs 31.3%)。3 级及以上 TRAEs 发生率为 26.7%, 3 级腹泻发生率为 20%^[30]。另一项纳入 78 例 *HER2* 突变 NSCLC 患者的多中心、单臂、II 期临床研究发现接受吡咯替尼单药治疗的 ORR 为 19.2%, mPFS 为 5.6 个月, mOS 为 10.5 个月^[31]。两项研究疗效数据的差异可能与后者纳入了部分 PS 评分 2 的患者, 同时包含更多比例的脑转移及后线治疗患者相关。联合治疗疗效与吡咯替尼单药治疗相似, 一项单臂、II 期临床研究纳入 14 例经治 *HER2* 突变肺腺癌患者接受吡咯替尼联合阿帕替尼治疗, 中期结果显示 ORR 为 35.7%, mPFS 为 8.0 个月(95%CI: 5.8~10.2), mOS 为 12.9 个月(95%CI: 3.8~22.0), 常见 TRAEs 中, 2 级高血压发生率为 21.4%, 2 级和 3 级腹泻发生率分别为 64.3%和 7.1%^[40]。2021 年 ASCO 上报道的一项单臂、II 期临床研究, 共纳入 33 例经治转移性 *HER2* 突变/扩增晚期 NSCLC 患者接受吡咯替尼联合阿帕替尼治疗, 总体人群的 ORR 为 45.5%, mPFS 为 6.8 个月(95%CI: 5.4~8.2), mDOR 为 5.3 个月(95%CI: 0~11.8), mOS 为 12.9 个月(95%CI: 8.6~17.2)。3 级 TRAEs 包含高血压(9.1%)和腹泻(3.0%), 安全性与上述研究类似。该研究与吡咯替尼单药的研究相比, 脑转移患者的 ORR 更高(46.2% vs 25.0%), 但仍需要更大样本量的前瞻性研究进行验证^[33]。

综上, 吡咯替尼对 *HER2* 突变 NSCLC 患者显示出积极的抗肿瘤活性, 其腹泻发生率虽相对较高, 但可使用洛哌丁胺预防。目前在研的多中心、III 期研究“PYRAMID-1”, 分析吡咯替尼对比多西他赛评估对含铂化疗失败的 *HER2* 20 外显子突变肺腺癌患者的疗效, 预计 2022 年公布结果。

2.1.3 其他新药

多款选择性 TKIs 仍在探索中, 莫博替尼(Mobocertinib)是针对 *EGFR/HER2* 20ins 突变 NSCLC 患者的一款口服 TKIs, 临床前研究表明, 莫博替尼在 G776>VC 突变中比 YVMA 突变表现出更持久的抗肿瘤活性^[41]; Tarloxotinib 是一种在缺氧环

境下产生抗肿瘤活性的泛 *HER* 家族 TKIs, 对消化系统、皮肤的相关毒性发生率较低^[42]。RAIN-701 研究数据显示, 11 例经治 *HER2* 20ins 突变 NSCLC 患者接受 Tarloxotinib 治疗的 ORR 为 22%(2/9)^[43]。

2.2 抗 *HER2* 单克隆抗体

曲妥珠单抗是一种人源化单克隆小鼠抗体, 由于 NSCLC 中 *HER2* 突变与扩增/过表达并不同时发生, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等在乳腺癌常用的单克隆抗体在 *HER2* 突变 NSCLC 中疗效欠佳。一项多中心、非随机的 II 期研究(IFCT 1703-R2D2)纳入 45 例经含铂化疗后进展的 *HER2* 突变 NSCLC 患者接受曲妥珠单抗、帕妥珠单抗联合多西他赛三药联合方案治疗, ORR 为 29%(n=13; 95%CI: 17.8~40.0), mPFS 为 6.8 个月(95%CI: 4.0~8.5), mOS 为 17.6 个月(95%CI: 11.6~18.9)。3 级及以上 TRAEs 发生率为 64%, 其中, 中性粒细胞减少症为 33%, 腹泻为 13%, 贫血为 9%, 无间质性肺炎发生^[34]。

2.3 抗体偶联药物

2.3.1 恩美曲妥珠单抗 (T-DM1, Kadcyla)

恩美曲妥珠单抗通过连接体偶联曲妥珠单抗和微管抑制剂美坦新衍生物(DM1)。体外研究显示 DM1 效价为紫杉类 20~270 倍; 硫醚连接体保证 DM1 在胞内有效释放; *HER2* 泛素化和内化是导致内吞作用和 ADCs 疗效的关键机制^[43]。

Li 等^[35]进行的一项临床 II 期“篮子试验”纳入 18 例 *HER2* 突变 NSCLC 患者接受 T-DM1 治疗, ORR 为 44%(95%CI: 22%~69%), mPFS 为 5 个月(95%CI: 3~9), 没有患者因 TRAEs 或死亡而终止研究。另一项研究中纳入 22 例 *HER2* 20ins NSCLC 患者接受 T-DM1 治疗, ORR 为 38.1%^[44]。作为首个基于曲妥珠单抗开发的 ADCs 类药物, T-DM1 不仅对 *HER2* 突变有效, 对 *HER2* 扩增/过表达亦有效。研究表明, 49 例经治的 *HER2* 突变/扩增 NSCLC 患者接受 T-DM1 治疗, ORR 为 51%(95%CI: 36~66)^[45]。TDM-1 治疗 *HER2* 扩增 NSCLC 患者的 ORR 为 43%, 高于达可替尼、吡咯替尼、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗的 ORR (分别为 0、22.2%、24.0%)^[23,32]。TDM-1 对 *HER2* 过表达(IHC 3+亚组, n=20) NSCLC 人群的 ORR 为 20%(95%CI: 5.7~43.7)^[46]。综上, T-DM1 获得美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐用于 *HER2* 突变 NSCLC 人群。

2.3.2 DS-8201(Trastuzumab Deruxtecan, T-DXd, ENHERTU)

DS-8201 由四肽连接体、曲妥珠单抗为载体的 人源化 IgG1 单抗、DXd 构成。DXd 是拓扑异构酶 I 抑制剂,毒性达到伊立替康的 1 000 倍;四肽连接体 可被肿瘤细胞特异性剪切,实现特异性高效释放^[47]; DS-8201 的药物抗体比达到 7~8, 高于 T-DM1 (3~5)。此外,DS-8201 具有抗肿瘤旁观者效应,游离的 DXd 可以扩散到邻近的肿瘤细胞,克服瘤内异质性,对非 *HER2* 变异肿瘤细胞也产生活性。

在首个人体 I 期临床研究中,11 例经治 *HER2* 突变 NSCLC 患者接受 DS-8201 治疗的 ORR 为 72.7% (8/11), mDOR 和 mPFS 分别为 9.9 个月和 11.3 个月^[48],初步展现其优越的抗肿瘤活性。DESTINY-Lung01 (NCT03505710) 是一项全球多中心、前瞻性、多队列 II 期临床研究^[36], 纳入 91 例 (*HER2* 20ins 占 86%) 经治 *HER2* 突变 NSCLC 患者接受 DS-8201 (6.4 mg/kg) 治疗, ORR 为 55% (95% CI: 44%~65%), mDOR 为 9.3 个月 (95% CI: 5.7~14.7), mPFS 为 8.2 个月 (95% CI: 6.0~11.9), mOS 为 17.8 个月 (95% CI: 13.8~22.1)。33 例患者基线伴有中枢神经系统转移, mPFS 为 7.1 个月, 总 OS 为 13.8 个月。安全性方面, 3 级及以上 TRAEs 发生率为 46%; 13 例患者出现 5 级 TRAEs。药物相关间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 发生率为 26%, 并有 2 例患者因此死亡。因 TRAEs 减量、暂停用药、永久停药的患者比例分别达到 34% 和 32%、25%, 提示 DS8201 虽临床疗效显著, 不良反应也应引起重视。DESTINY-Lung02^[49] 是随机、盲法、剂量优化、II 期临床研究, 52 例既往经治的 *HER2* 突变 NSCLC 接受 DS-8201 减量 (5.4 mg/kg vs 6.4 mg/kg) 治疗, ORR 为 58% (95% CI: 43%~71%), DOR 为 8.7 个月 (95% CI: 7.1~NE), 基于此项研究, 2022 年 8 月 11 日, FDA 加速审批 DS-8201 用于不可切除或者转移性 NSCLC 人群。此外, 2020 WCLC 大会公布了该研究的 *HER2* 过表达 (IHC 2+ 或 3+, n=49) 队列的数据, ORR 为 24.5% (95% CI: 13.3%~38.9%), mPFS 为 5.4 个月 (95% CI: 2.8~7.0), DCR 为 69.4% (95% CI: 54.6%~81.8%), 临床疗效显著低于 *HER2* 突变 NSCLC 人群^[37]。

DS-8201 疗效优越, 现已斩获胃癌二线、乳腺癌 二线及以上治疗适应证; 也获得 NCCN 指南推荐用

于 *HER2* 突变 NSCLC 人群, 其在中国的上市申请也 于 2022 年 5 月 6 日正式纳入优先评审审批。但 DS-8201 在 NSCLC 中 ILD 发生率明显高于 *HER2* 变异 乳腺癌/胃癌患者, 可能与吸烟史相关。后续研究应 加强 TRAEs 的早期监测及管理。相关研究正在开展 中; DESTINY-Lung04 是全球、随机、开放标签的 III 期研究, 评估 DS-8201 作为一线治疗与标准疗法 (铂-培美曲塞联合帕博利珠单抗) 对比治疗不可切 局部晚期/转移性 *HER2* 19 或 20 外显子突变的 NSCLC 患者, 研究结果令人期待。

3 *HER2* 变异 NSCLC 的免疫治疗

近年来, 基于免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的治疗在 NSCLC 取得显著进展, ICIs 单药或联合化疗已成为晚期野生型 NSCLC 的标准一线治疗。近年有多项回顾性研究评估了 ICIs 在 *HER2* 基因变异 NSCLC 的疗效及安全性。

一项欧洲多中心的回顾性研究 (IMMUNOTARGET 研究)^[50] 分析 ICIs 在 NSCLC 少见突变人群中的 疗效, 纳入 29 例接受 ICIs 治疗的 *HER2* 突变 NSCLC 患者, 结果显示 ORR 为 7.4%, mPFS 为 2.5 个月 (95% CI: 1.8~3.5)。另一项法国多中心回顾性研究 纳入 23 例接受 ICIs 治疗的 *HER2* 突变晚期 NSCLC 患者, ORR 为 27.3%, mPFS 为 2.2 个月 (95% CI: 1.7~15.2), mOS 为 20.4 个月 (95% CI: 9.3~NR)^[51]。德国一项回顾性研究纳入了 61 例不可根治 *HER2* 突变 NSCLC 患者, 其中, 21 例接受 ICIs 联合化疗作 为一线治疗, ORR 为 52%, mPFS 为 6 个月, 1 年 OS 为 88%; 5 例接受 ICIs 单药作为一线治疗, 有 1 例达 到完全缓解; 31 例患者接受 ICIs 单药作为二线或后 线治疗, ORR 为 16%, mPFS 为 4 个月, mOS 为 10 个月; 结果显示 ICIs 在 *HER2* 突变人群疗效与驱动基 因野生型相似, *HER2* 20ins 突变与其他位点突变的 疗效无明显差异^[52]。但该研究样本量较小且为单臂 研究, 因此 ICIs 在 *HER2* 突变人群中的疗效有待进 一步研究。国内一项回顾性研究纳入 26 例接受 ICIs 治疗的 *HER2* 突变肺腺癌患者, 总体 ORR 为 38.5%, DCR 为 84.6%, mPFS 为 7.4 个月; 61.5% 患者

接受 ICIs 联合化疗治疗, mPFS 为 8.4 个月^[53]。另一项纳入 210 例 *HER2* 扩增/突变晚期 NSCLC 的大样本的回顾性研究显示, 一线 ICIs 联合化疗组的 ORR 虽然较化疗有所提高(28.9% vs 16.9%), 但 mPFS 差异无统计学意义(5.20 个月 vs 4.03 个月, $P=0.20$), 而抗血管联合化疗较化疗的 ORR(23.8% vs 16.9%) 和 PFS(5.63 个月 vs 4.03 个月, $P=0.006$) 均有明显提高, 提示一线化疗联合免疫治疗并非最佳一线治疗选择^[6]。

目前 *HER2* 基因变异 NSCLC 中 ICIs 治疗的相关研究均基于回顾性研究, 且样本量较小, 入组人群及治疗方案异质性明显; 仍需前瞻性研究来评估 ICIs 在 *HER2* 基因变异 NSCLC 患者的治疗价值; ICIs 和 ADCs 药物及小分子靶向药物的联合及序贯问题值得进一步探索。目前, 已启动 PD-1 抑制剂(NCT04042701)、PD-L1 抑制剂(NCT04686305)分别联合 DS-8201 一线治疗 *HER2* 阳性 NSCLC 患者的早期临床研究^[54]。

4 总结与展望

HER2 变异 NSCLC 具有明显的生物学和临床异质性且预后较差, 对传统化疗和非选择性 TKIs 治疗效果不佳, 而对新型高选择性 TKIs 和 ADCs 药物表现出较好的疗效。其中, 波奇替尼已通过 *HER2* 20ins NSCLC 后线治疗的新药审批, 亟需探索减量/联合治疗方案减轻不良反应; 吡咯替尼是迄今唯一纳入 CSCO 指南推荐的治疗 *HER2* 突变 NSCLC 的国产 TKIs 药物, 需要前瞻性研究进一步探索吡咯替尼联合抗血管治疗的颅内疗效; ADCs 药物中 DS-8201 疗效亮眼, 但需警惕 TRAEs 尤其是间质性肺炎的发生率。随着这些新型药物的应用, *HER2* 变异 NSCLC 治疗已经有了更多选择, 但仍显著落后于 *EGFR/ALK* 等突变 NSCLC 临床疗效。因此, 如何进一步开发新的靶向药物, 探索高效且安全性良好的联合治疗策略, 如何精准人群筛选以及寻找 *HER2* 耐药的分子机制是目前 *HER2* 变异 NSCLC 治疗领域的重大挑战。随着新技术、新理念的涌现, 相信在不远的将来, 更加高效、精准且安全的新药物将会书写 *HER2* 变异 NSCLC 治疗的新篇章。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Mazières J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with *HER2* mutations treated with chemotherapy and *HER2*-targeted drugs: results from the European EU-*HER2* cohort[J]. Ann Oncol, 2016, 27(2):281-286.
- [3] Ferguson KM. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation[J]. Annu Rev Biophys, 2008, 37:353-373.
- [4] Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer: clinical implications[J]. Oncotarget, 2017, 8(69):114371-114392.
- [5] Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. *HER2* amplification and *HER2* mutation are distinct molecular targets in lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(3):414-419.
- [6] Yang G, Yang Y, Liu R, et al. First-line immunotherapy or angiogenesis inhibitor plus chemotherapy for *HER2*-altered NSCLC: a retrospective real-world POLISH study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14:17588359221082339.
- [7] Mazières J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors an *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(16):1997-2003.
- [8] Arcila M, Chaft J, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (*HER2*) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(18): 4910-4918.
- [9] 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.
- [10] Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers-the East Asian experience[J]. Transl Lung Cancer Res, 2018, 7(4): 450-463.
- [11] Wen S, Dai L, Wang L, et al. Genomic signature of driver genes identified by target next-generation sequencing in Chinese non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2019, 24(11):e1070-e1081.
- [12] Li X, Zhao C, Su C, et al. Epidemiological study of *HER2* mutations among *EGFR* wild-type lung adenocarcinoma patients in China[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):828.
- [13] Ren S, Wang J, Ying J, et al. Consensus for *HER2* alterations testing in non-small-cell lung cancer [J]. ESMO Open, 2022, 7(1):100395.

- [14] Yamamoto H, Toyooka S, Ninomiya T, et al. Therapeutic potential of Afatinib for cancers with ERBB2 (HER2) transmembrane domain mutations G660D and V659E[J]. *Oncologist*, 2018, 23(2):150–154.
- [15] Pahuja K, Nguyen T, Jaiswal B, et al. Actionable activating oncogenic ERBB2/HER2 transmembrane and juxtamembrane domain mutations[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(5):792–806, e795.
- [16] Liu S, Li S, Hai J, et al. Targeting HER2 aberrations in non-small cell lung cancer with osimertinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11):2594–2604.
- [17] Kim EK, Lee C, et al. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171280.
- [18] Auliac JB, Dô P, Bayle S, et al. Non-small cell lung cancer patients harboring HER2 mutations: clinical characteristics and management in a real-life setting. Cohort HER2 explore GFPC 02–14[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(8):2161–2166.
- [19] Zhou J, Ding N, Xu X, et al. Clinical outcomes of patients with HER2-mutant advanced lung cancer: chemotherapies versus HER2-directed therapies [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920936090.
- [20] Yang S, Wang Y, Zhao C, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 kinase domain mutations[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(2):753–765.
- [21] Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers[J]. *Cancer*, 2019, 125(24):4380–4387.
- [22] Yuan B, Zhao J, Zhou C, et al. Co-occurring alterations of ERBB2 exon 20 insertion in non-small cell lung cancer (NSCLC) and the potential indicator of response to Afatinib[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:729.
- [23] Kris MG, Giaccone G, Hida T, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7):1421–1427.
- [24] Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, et al. Afatinib in NSCLC with HER2 mutations: results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6):1086–1094.
- [25] Fan Y, Chen J, Zhou C, et al. Afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations, previously treated with chemotherapy: a phase II trial[J]. *Lung Cancer*, 2020, 147:209–213.
- [26] Robichaux JP, EY, Tan Z, Carter BW, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):638–646.
- [27] Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, et al. Pozotinib for patients with HER2 exon 20 mutant non-small-cell lung cancer: results from a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):702–709.
- [28] Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Pozotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 Insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):710–718.
- [29] Sun S, Prelaj A, Baik C, et al. Efficacy and safety of pozotinib in treatment-naïve HER2 exon 20 insertion(ex20ins) mutated non-small cell lung cancer(NSCLC): ZENITH20-4[R]. Virtual meeting: ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress 2022, 2022.
- [30] 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.
- [31] Song Z, Li Y, Chen S, et al. Efficacy and safety of pyrotinib in advanced lung adenocarcinoma with HER2 mutations: a multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):42.
- [32] Song Z, Lv D, Chen SQ, et al. Pyrotinib in patients with HER2-amplified advanced non-small cell lung cancer: a prospective, multicenter, single-arm trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3):461–467.
- [33] Yang G, Xu H, Yang L, et al. Efficacy and safety of pan-ErbB inhibitor pyrotinib combined with antiangiogenic agent apatinib for HER2-mutant or amplified metastatic NSCLC: a phase II clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):9035.
- [34] Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, et al. Combination of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring HER2 mutations: results from the IFCT-1703 R2D2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):719–728.
- [35] Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtrastine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2532–2537.
- [36] Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in

- HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 241–251.
- [37] Nakagawa K, Nagasaka M, Filip E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: interim results of DESTINY-Lung 01[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S109–S110.
- [38] Cooper AJ, Gainor JF. Human epidermal growth factor receptor 2-mutant non-small-cell lung cancer: continued progress but challenges remain [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 693–697.
- [39] Le X, Shum E, Suga J, et al. Abstract CT169: Poziotinib administered twice daily improves safety and tolerability in patients with EGFR or HER2 exon 20 mutant NSCLC (ZENITH20–5)[R]. Virtual meeting: AACR Annual Meeting 2021, 2021.
- [40] Yang G, Xu H, Xu F, et al. Pyrotinib combined with apatinib for HER2-mutant non-small cell lung cancer: interim analysis from a phase II clinical study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(Suppl 3): S672–S673.
- [41] Han H, Li S, Chen T, et al. Targeting HER2 exon 20 insertion-mutant lung adenocarcinoma with a novel tyrosine kinase inhibitor mobocertinib [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5311–5324.
- [42] Estrada-Bernal A, Le AT, Doak AE, et al. Tarloxotinib is a hypoxia-activated pan-HER kinase inhibitor active against a broad range of HER-family oncogenes [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1463–1475.
- [43] Liu SV, Viuaruz LC, Lee VHF, et al. First analysis of RAIN-701: study of tarloxotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) EGFR exon 20 insertion, HER2-activating mutations & other solid tumours with NRG1/ERBB gene fusions[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1189.
- [44] Iwama E, Zenke Y, Sugawara S, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 162: 99–106.
- [45] Li BT, Micheli F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 674–687.
- [46] Peters S, Stahel R, Bubendorf L, et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 64–72.
- [47] Xu Z, Guo D, Jiang Z, et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of Trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-) Trastuzumab Duocarmazine (SYD985)[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111682.
- [48] Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688–701.
- [49] Smit EFF LB, Mazieres J. Abstract 1361TiP: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results from the phase 2 DESTINY-lung02 trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(suppl 5): S949–S1039.
- [50] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321–1328.
- [51] Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018 [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 628–636.
- [52] Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in NSCLC harboring ERBB2 mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1952–1958.
- [53] Chu X, Qiang H, Xie M, et al. Treatment efficacy of HER2-mutant lung adenocarcinoma by immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(7): 1625–1631.
- [54] Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100260.