

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.08.002

· 专家论坛 ·

晚期非小细胞肺癌一线生物靶向治疗的研究进展

姜战胜^a, 张宇^a, 任秀宝^b, 潘战宇^a (天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, a 中西医结合科; b 生物治疗科和生物技术研究室, 天津 300060)



任秀宝 教授, 主任医师, 博士生导师。现任天津医科大学肿瘤医院生物治疗科主任, 生物技术研究室主任, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室主任。兼任中华医学会天津分会肿瘤专业委员会主委, 中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专委会常务副主委, 中国抗癌协会肿瘤生物治疗专委会副主委。享受国务院政府津贴, 获得国家特支计划“百千万工程领军人才”、国家人事部新世纪“百千万人才”等称号。在肿瘤免疫治疗的基础与临床研究方面卓有建树, 特别擅长将传统化疗与现代生物治疗技术有机结合, 探索和推动免疫治疗新技术的研发与应用。先后主持国家和省部级课题 10 余项, 经费达 1 000 多万元。近 5 年发表 SCI 收录论文 60 余篇, 包括著名杂志 *Clin Cancer Res*, *Onco Immunol*, *J Immunol* 等。



潘战宇 主任医师, 硕士生导师。现任天津医科大学肿瘤医院中西医结合科主任。兼任中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会常委、中国抗癌协会传统医学专业委员会委员、中国中药协会肿瘤药物研究专业委员会常务委员、中国医师协会中西医结合医师分会肿瘤学专业委员会常务委员、天津市抗癌协会中西医结合肿瘤治疗专业委员会主任委员、天津市抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会副主委。主持和参与多项国家和省部级课题, 发表论文几十篇, 其中 SCI 收录多篇, 累计影响因子 20 分以上。擅长肿瘤内科的综合治疗和中西医结合治疗, 依托于天津市肿瘤医院的 MDT 平台, 推广肿瘤 MDT 治疗的分级诊疗和省际间合作, 与河北、内蒙、山东多家肿瘤医院深入交流; 组建了天津市中西医结合抗癌联盟, 推广“天津市肿瘤治疗安全年 2020”项目, 始终致力于提升天津市肿瘤治疗水平。



姜战胜 医学博士、副主任医师, 任职于天津医科大学肿瘤医院中西医结合科。兼任天津市抗癌协会中西医结合肿瘤治疗专业委员会常务委员, 天津市抗癌协会肺癌专业委员会青年委员、天津市中医药学会肿瘤分会委员, 北京肿瘤防治研究会中医分会委员, 天津市医疗健康学会中青年医师工作委员会委员、天津市医疗健康学会第一届肿瘤专业委员会委员。主持国家自然科学基金青年项目 1 项、天津市卫计委课题 1 项、CSCO 丽珠基金 2 项、天津医科大学肿瘤医院院级课题 1 项。主要从事中药抗血管生成与中药免疫调节与西医治疗的协同作用机制, 在分子生物学层面揭示中药的内在抗癌机制, 临床主要从事恶性肿瘤的内科治疗和中西医结合治疗, 专注于乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌等常见病、多发病。发表学术论文 20 余篇, 第一和共一作者身份发表 SCI 论文 5 篇、通信作者身份发表 SCI 收录 1 篇, 累积影响因子 10 分以上。

[摘要] 随着基因检测技术的进步和新药研发速度的提升, 生物靶向治疗已经全面覆盖晚期 NSCLC 的一线治疗。免疫治疗的出现让驱动基因野生型的晚期 NSCLC 患者生存得到了明显改善, 中位 OS 已达到 2 年左右 (15.6~30 个月)。EGFR 作为最常见的驱动基因, 按照敏感突变的不同亚型 (L858R 或 19del) 去选择不同的一线治疗模式: EGFR-TKI 单药、TKI 联合抗血管药物, TKI 联合化疗已成为共识。从中位 PFS 这一数据来分析, 少见靶点的疗效更为突出, 均已超过标准化疗的疗效, 按 PFS 排序: ALK (阿来替尼, PFS=34.8 个月)、ROS1 (塞瑞替尼, PFS=19.3 个月)、RET (selpercatinib, PFS=18.4 个月)、BRAF (达拉非尼+曲美替尼, PFS=14.6 个月)、NTRK (拉罗替尼, PFS≥12 个月)、MET (沃利替尼, PFS=9.7 个月)。综上, 晚期 NSCLC 的一线治疗已经进入到基于不同分子分型的“精准靶向”治疗时代, 初诊患者需进行高通量测序已成为共识。

[关键词] 非小细胞肺癌; 晚期; 一线治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

[中图分类号] R734.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)08-0843-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81803914、81803004)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81803914, 81803004)

[作者简介] 张宇 (1984-), 男, 博士、医师, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗和中西医结合治疗, E-mail: zhangyu1441@sina.com

[通信作者] 任秀宝 (REN Xiubao, corresponding author), E-mail: renxiubao@tjmuch.com; 潘战宇 (PAN Zhanyu, co-corresponding author), E-mail: tjpanzy@126.com

Research progression on the first-line biological target therapy of advanced non-small cell lung cancer

JIANG Zhansheng^a, ZHANG Yu^a, REN Xiubao^b, PAN Zhanyu^a (a. Department of Integrated Chinese and Western Medicine; b. Department of Biotherapy and Biotechnology Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin City, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy (Tianjin), Tianjin 300060, China)

[Abstract] With the progress of gene detection technology and the speed-up in new drug development, biological target therapy has fully covered the first-line treatment of advanced NSCLC. Immunotherapy has significantly improved the survival of advanced NSCLC patients with negative driven genes, and the median OS reaches about 2 years (15.6-30 months). EGFR is the most common driven gene. According to different EGFR mutation subtypes (L858R or 19del), different treatment mode (EGFR-TKI single drug, TKI combined with anti-vascular drugs and TKI combined with chemotherapy) is selected as the first-line treatment, which has become a consensus. Depending on the data of median PFS, the treatment efficacy against rare targets is more prominent, which has exceeded the efficacy of standard chemotherapy: ALK (alectinib, PFS=34.8 months), ROS1 (ceritinib, PFS=19.3 months), RET (selpercatinib, PFS=18.4 months), BRAF (dabrafenib plus trametinib, PFS=14.6 months), NTRK (larotrectinib, PFS≥12 months) and MET (savolitinib, PFS=9.7 months). In conclusion, the first-line treatment of advanced NSCLC has entered the era of "precision-targeted treatment" based on different molecular typing, and it has become a consensus that high-throughput sequencing is required for newly diagnosed patients.

[Key words] non-small cell lung cancer; advanced stage; first-line treatment; targeted therapy; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(8):843-851. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.08.002]

肺癌在全世界包括我国都是发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1-2],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是主要类型,占有分类的85%以上。由于多数NSCLC患者就诊时已处于局部晚期或发生远处器官转移,因此全身治疗(药物治疗)是这部分患者的首选。随着“精准医学”概念的提出和基因检测技术的进步以及药物研发速度的加快,越来越多的分子靶向治疗药物在恶性肿瘤的全身治疗中得以应用,改善了晚期癌症患者的生存,这种获益尤其是在晚期NSCLC的治疗领域更为显著。笔者曾于2012年^[3]和2017年^[4]就此主题做过相关综述,但经过近3年的发展,对于晚期NSCLC的一线治疗可以说又发生了巨大变化。因此,本文拟对晚期NSCLC的一线生物靶向治疗治疗的最新研究进展再次进行综述。

1 免疫检查点抑制剂

程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)与程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)是最具代表性的免疫检查点之一。PD1抗体(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)、PD-L1抗体(阿替利珠单抗)和CTLA4抗体(伊匹木单抗)等新药目前已被批准用于晚期NSCLC的一线治疗。

1.1 单药治疗模式

KEYNOTE-024和KEYNOTE-042临床试验均采用单药帕博利珠单抗与标准化疗进行对比,所不同的是前者选择PD-L1表达≥50%的人群,后者则拓展到PD-

L1表达≥1%的人群。KEYNOTE-024试验^[5]的结果显示,与化疗相比,帕博利珠单抗组中位无疾病进展时间(progression-free survival, PFS)延长了4.3个月(10.3 vs 6.0个月, $HR=0.50, P<0.001$);客观有效率(objective response rate, ORR)提高了17%(44.8% vs 27.8%);随访2年后观察到帕博利珠单抗组的中位总生存时间(overall survival, OS)是30.0个月,而化疗组仅有14.2个月,死亡风险下降36%($HR=0.63$)^[6]。KEYNOTE-042试验^[7]在PD-L1≥1%的晚期NSCLC患者中得到的数据也证明帕博利珠单抗优于化疗,中位OS分别为16.7和12.1个月($HR=0.81, P=0.0018$);不过进一步分析发现,PD-L1≥50%的患者依然是主要获益人群(中位OS:20.0 vs 12.2个月, $HR=0.69, P=0.0003$),而PD-L1表达在1%~49%的患者没有观察到明显获益(中位OS:13.4 vs 12.1个月, $HR=0.92$)。2019年ESMO公布的IMpower 110研究^[8]也得出了相似的结论,PD-L1抗体阿替利珠单抗单药与标准含铂双药化疗相比,在总体人群((TC1/2/3或IC1/2/3))中未观察到OS获益,但是对于PD-L1高表达(TC3或IC3)患者生存获益显著:中位OS(20.2 vs 13.1个月, $HR=0.59, P=0.0106$)、中位PFS(8.1 vs 5.0个月, $HR=0.63, P=0.007$)。结合上述3项临床研究结果来看,免疫治疗单药仅能够在PD-L1高表达(≥50%或TC3/IC3)的患者中获益。

1.2 联合治疗模式

除了免疫治疗单药以外,联合治疗也成为诸多临床研究探讨的方向。两项III期临床研究——

KEYNOTE-407^[9]和KEYNOTE-189^[10]分别在鳞癌和非鳞癌中去验证了免疫治疗联合化疗的疗效。KEYNOTE-407入组559例鳞癌患者,结果发现联合治疗组比单纯化疗组的中位OS延长5.5个月(17.1 vs 11.6个月),死亡风险降低29%(HR=0.71)。KEYNOTE-189入组了614例晚期的非鳞癌患者,结果证实与化疗组相比,联合治疗组显著改善PFS(9.0 vs 4.9个月,HR=0.48)和OS(22.0 vs 10.7个月,HR=0.56)^[11]。IMpower系列研究探讨了阿替利珠单抗的疗效,IMpower130^[12]纳入724名晚期非鳞NSCLC患者,以2:1的比例随机分配至免疫联合化疗组(阿替利珠单抗+卡铂+白蛋白紫杉醇)或单独化疗组,结果显示免疫联合组显著改善OS和PFS,中位OS分别为18.5和13.9个月(HR=0.79, P=0.033);中位PFS分别为7.0和5.5个月(HR=0.64, P<0.0001)。IMpower150研究^[13]尝试将抗血管+免疫+化疗进行组合治疗非鳞NSCLC,1202例患者随机分为3组:阿替利珠单抗+化疗(卡铂+紫杉醇)(A组),阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+化疗(B组),贝伐珠单抗+化疗(C组,对照组);结果发现四药联合的B组对比C组显著延长PFS(8.3 vs 6.8个月,HR=0.62, P<0.001)和OS(19.2 vs 14.7个月,HR=0.78, P=0.02)。虽然在非鳞癌有所突破,但是阿替利珠单抗在晚期鳞癌的临床研究IMpower131中却仅发现PFS有所获益,OS未见显著获益。卡瑞利珠单抗是我国自主研发的PD-1抗体,2020年6月19日正式获得批准用于晚期非鳞NSCLC的一线治疗,获批基于的Camel研究结果于2019年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)上公布:卡瑞利珠单抗联合化疗(培美

曲塞和卡铂)对比化疗,ORR为60% vs 39.1%,全人群的中位PFS为11.3 vs 8.3个月(HR=0.61, P=0.0002),OS尚未成熟,但已经有获益的趋势^[14]。

除了免疫单药与化疗联合以外,纳武利尤单抗与伊匹木单抗的双免疫联合治疗或双免疫联合治疗+化疗也被批准用于一线治疗。前者的证据来源于CheckMate 227研究^[15],该研究发现,纳武单抗(3 mg/kg, 2 W)联合低剂量伊匹单抗(1 mg/kg, 6 W)较化疗显著延长患者OS,无论是PD-L1≥1%组(17.1 vs 14.9个月,HR=0.79, P=0.007),还是PD-L1<1%组(17.2 vs 12.2个月,HR=0.62)。由于免疫治疗“起效慢”这个特点会造成部分患者在治疗初期的疗效不如化疗,因此CheckMate-9LA研究在纳武利尤单抗与伊匹木单抗的双免疫联合治疗基础上加了短程化疗(2个周期),最终结果确实发现短疗程的化疗可以使双免疫方案在早期就显示出相对于单用化疗的生存优势,避免了生存曲线的早期交叉,而且在后续的随访过程中保持住了这个趋势;与仅用化疗的对照组相比,治疗组1年PFS率升高15%(33% vs 18%),1年OS率提升16%(63% vs 47%);中位PFS和OS分别为(6.7 vs 5.0个月,HR=0.68)、(15.6 vs 10.9个月,HR=0.66)。

在免疫治疗领域可以选择单药帕博利珠单抗或阿替利珠单抗(PD-L1高表达)、纳武利尤单抗+伊匹木单抗联合的这两种“纯免疫方案”;也可以选择化疗+免疫或者抗血管+化疗+免疫的这两种“免疫+”方案。不足之处在于免疫治疗的ORR多在50%以下,如何扩大获益的人群依然值得深入研究(表1)。

表1 免疫治疗相关临床研究汇总

患者入组要求	项目代号	mPFS(月)	mOS(月)	ORR(%)
PD-L1高表达(PD-L1≥50或TC3/IC3)	KeyNote-024	10.3, HR:0.50	30.0, HR:0.63	44.8
	KeyNote-042	7.1, HR:0.81	20.0, HR:0.69	39.0
	IMPower110	8.1, HR:0.63	20.2, HR:0.59	38.3
	KeyNote-407(鳞癌)	8.0, HR:0.57	17.1, HR:0.71	57.9
	KeyNote-189(腺癌)	9, HR:0.49	22, HR:0.69	47.6
	IMpower130(腺癌)	7.0, HR:0.64	18.6, HR:0.79	49.2
PD-L1不限定	IMpower150(腺癌)	8.3, HR:0.59	19.2, HR:0.78	63.5
	Camel(腺癌)	11.3, HR:0.61	未报道	60.0
	CheckMate 227	5.1, HR:0.82	17.1, HR:0.79	35.9
	CheckMate-9LA	6.7, HR:0.68	15.6, HR:0.66	38.0

2 EGFR抑制剂

EGFR是晚期NSCLC治疗靶点中最常见的驱动基因。PIONEER研究^[16]纳入了来自亚洲7个国家和地区

的1482名患者,其中大部分患者为中国人(73.8%);结果发现EGFR总体突变率为51.4%,女性的突变率高于男性(61.1% vs 44.0%),重度吸烟的男性患者突变率也达到了30.0%。中国大陆人群的亚组分析结

果与总体人群基本一致,EGFR突变率是50.2%,敏感突变率是48.0%,吸烟患者的突变率达到了35.3%^[17]。对于晚期NSCLC,目前NCCN指南推荐的一线EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)多达5种,其中一代药物有厄洛替尼和吉非替尼;二代药物有阿法替尼和达可替尼;三代药物有奥西替尼;中国肿瘤临床学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)肺癌指南将我国自主研发的埃克替尼也列于一线治疗。

2.1 EGFR-TKI单药治疗

多项研究已经证实一代TKIs(吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼)在EGFR突变患者中优于标准的双药化疗,ORR为58%~83%,中位PFS可达8~13个月^[18-22]。阿法替尼是二代EGFR抑制剂,Lux-Lung 6^[23]和Lux-Lung 3^[24]两项临床研究奠定了其一线治疗的地位,阿法替尼的疗效显著优于化疗,PFS达到了11个月。达可替尼作为另外一个二代EGFR-TKI,是首个在OS层面一线治疗获益的药物。ARCHER 1050研究^[26]将达可替尼与吉非替尼进行对比,结果发现中位OS延长了7.3个月(34.1 vs 26.8个月,HR=0.76, P=0.044)^[25],中位PFS延长了5.5个月(14.7 vs 9.2个月,HR=0.59, P<0.0001)。LUX-Lung 7研究^[27]也曾将阿法替尼与吉非替尼也进行了“头对头”比较,结果显示与吉非替尼组相比,阿法替尼组的ORR显著提高(70%和56%, P=0.0083);疾病进展风险明显降低27%(HR=0.73, P=0.0165),但中位PFS的绝对数仅有0.1个月的延长(11.0和10.9个月)。奥西替尼是第三代的EGFR抑制剂,最早被批准用于一代药物治疗耐药后出现T790M突变的患者^[28-29]。FLAURA研究^[30]将奥西替尼与一代EGFR-TKIs在初治晚期EGFR突变NSCLC患者中进行比较,结果发现两组在ORR方面没有明显差异,中位PFS显著延长(18.9 vs 10.2个月;HR=0.46, P<0.001)。中位随访43个月的OS结果最终也证明了奥西替尼疗效优于一代TKI(38.6 vs 31.8个月,HR=0.80, P=0.046),死亡风险降低20%^[31]。

2.2 EGFR-TKI联合治疗

除了TKI单药治疗外,抗血管药物贝伐珠单抗/雷莫芦单抗与厄洛替尼的联合治疗方案(“A+T”)也被NCCN指南所推荐。J025567试验^[32]首先证实贝伐珠单抗联合厄洛替尼与厄洛替尼单药治疗相比,可以延长PFS(16.0 vs 9.7个月,HR=0.54, P=0.0015)。后续开展的NEJ026 III期临床研究的结果也再次确认贝伐珠单抗可以降低患者疾病进展风险,PFS分别是16.9和13.3个月(HR=0.605; P=0.016)^[33]。2019年欧洲肿瘤内科年会(ESMO)上公布了一项中国的临床研究CTONG1509,该研究的结果提示贝伐珠单抗+

厄洛替尼组中位PFS达到18个月,厄洛替尼单药组中位PFS仅有11.3个月(HR=0.55, P<0.001)。不过也有研究证实贝伐珠单抗联合厄洛替尼未能改善PFS和OS^[34]。雷莫芦单抗作为另一种抗血管生成药物,在RELAY研究中将其与厄洛替尼进行联合,结果发现与单药厄洛替尼相比疾病进展风险下降41%,中位PFS分别是19.4个月和12.4个月(HR=0.59, P<0.0001)^[35]。除了抗血管药物联合TKI以外,化疗联合TKI的治疗模式也是选择之一。NEJ005是一项II期临床研究,结果显示OS在化疗(培美曲塞+卡铂)联合TKI(吉非替尼)组是41.9个月,而TKI序贯化疗组是30.7个月^[36]。NEJ009 III期临床试验^[37]结果也证实了II期临床研究的结果,TKI联合化疗相对于TKI序贯化疗显著改善了OS结果(52.2 vs 38.8个月,HR=0.695, P=0.013)和PFS(20.9 vs 11.9个月;HR=0.490, P<0.001)。

2.3 EGFR不同突变亚型的治疗优化

L858R和19del是EGFR敏感突变中最常见的两种类型,越来越多的研究发现这两种亚型在疗效及预后上有很多不同,应该区别对待。将上述临床试验按照突变亚型进行汇总成表2可发现:如果按照PFS的数据来分析,对于19 del突变亚型奥西替尼的疗效最佳(21.4个月),而L858R则应该选择“A+T”模式(19.5个月)。面对单药治疗(一代、二代、三代)和联合治疗(抗血管+或者化疗+)这两种不同的模式,临床制定方案除了需要参考患者的基因突变类型,还需考虑患者分期、肿瘤负荷、是否合并耐药基因、年龄、体力状况、合并疾病等其他诸多因素。

3 ALK抑制剂

间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase gene, ALK)基因融合是于2007年在1例肺腺癌患者中筛选驱动基因时发现的^[40]。研究发现,ALK融合在不同分期的NSCLC患者中并不一致,早期患者中的阳性率仅为2.4%~8.6%^[41-43],而在晚期患者的阳性率可达8.7%~9.0%^[44-45]。目前ALK的代表性靶向药物主要有第一代克唑替尼(crizotinib)、二代塞瑞替尼(ceritinib)、阿来替尼(alectinib)、布加替尼(brigatinib)及三代劳拉替尼(lorlatinib),前四者已被NCCN指南推荐用于一线治疗。

克唑替尼作为第一代ALK抑制剂,在ALK阳性的晚期NSCLC的治疗方面起到了“开拓者”的作用。PROFILE-1014^[46]和PROFILE-1029^[47]研究均证明在ALK阳性的晚期NSCLC中克唑替尼的疗效优于标准的双药化疗,PFS达到10.9和11.1个月,ORR分别是74%和88%。但是,由于克唑替尼的血脑屏障透过度低,

因此在后续ALK抑制剂的冲击下,其地位已“每况愈下”。塞瑞替尼是第二代ALK抑制剂,ASCEND-4研究^[48]揭示塞瑞替尼在初治ALK阳性的晚期NSCLC中的ORR为72.7%,PFS长达16.6个月,不伴有脑转移的患者中位PFS超过2年(达26.3个月),与克唑替尼的PFS相比又延长了5个月。不过需要注意的是此项研究的对照组是化疗,后续也没有再开展塞瑞替尼与克唑替尼一线比较的临床试验。而另外两个第二代ALK抑制剂—阿来替尼和布加替尼均与克唑替尼进行了一线“头对头”的比较。ALEX研究^[50]证实与克唑替尼相比,阿来替尼一线治疗可以显著降低57%的

疾病进展风险,PFS延长近2年(34.8 vs 10.9个月,HR=0.43)。此后日本的J-ALEX研究^[49]和中国的ALESIA研究^[50]在亚洲患者人群也再次印证了阿来替尼要优于克唑替尼。布加替尼(brigatinib)同样是第二代ALK抑制剂,在ALTA-1L研究^[51]中将其与克唑替尼直接进行对比,结果发现布加替尼组12个月PFS率为67%,高于克唑替尼组的43%,疾病进展风险下降51%(HR=0.49, $P<0.001$);ORR分别为71%和60%;颅内ORR分别为78%和29%。由于阿来替尼已经进入我国医保,该药已成为我国ALK阳性患者的一线首选。

表2 EGFR不同突变亚型患者的临床疗效

药 物	mPFS(月)		mOS(月)	
	19del突变	L858R突变	19del突变	L858R突变
单药				
吉非替尼 ^[38]	11.1	8.1	30.8	23.2
厄洛替尼 ^[38]	11.5	8.5	26.7	25.3
埃克替尼 ^[22]	11.2	11.1	32.3	29.1
阿法替尼 ^[27,39]	12.7	10.9	34.1	22.1
达克替尼 ^[25-26]	16.5	12.3	36.7	32.5
奥西替尼 ^[30-31]	21.4	14.4	42	32
化疗+TKI				
NEJ005 ^[36]	15.9	18.6	45.3	31.4
抗血管药+TKI				
JO25567 ^[32]	18	13.9	53.2	43.6
NEJ026 ^[33]	16.6	17.4	41.9	50.7
CTONG1509 ^[34]	17.9	19.5	未报道	未报道
RELAY ^[35]	19.6	19.4	未报道	未报道

4 ROS1抑制剂

RIKOVA等^[52]于2007年首次在NSCLC中发现ROS1基因重排,ROS1基因重排发生率约占所有NSCLC患者的1%左右;目前已发现ROS1的多种融合基因形式,其中CD74-ROS1最为常见。由于ALK和ROS1的激酶活性区域有70%的相似性,因此ALK抑制剂被用于治疗ROS1阳性患者;目前被NCCN指南批准使用的有克唑替尼、塞瑞替尼和恩曲替尼。

SHAW等^[53]在50例ROS1阳性的患者中发现克唑替尼的ORR高达72%,中位PFS达到19.2个月。塞瑞替尼进入一线治疗的依据是一项II期临床研究^[54],入组32位ROS1融合的NSCLC患者(其中有2例患者使用过克唑替尼),包括8位有脑转移的患者;结果发现,塞瑞替尼的ORR达到62%,其中1例患者达完全缓解;对于有脑转移的ROS1融合患者,疾病控制率达到63%;在初诊的患者中的中位PFS是19.3个月,既往使用克唑替尼的PFS是9.3个月。恩曲替尼(entrectinib,RXDX-101)是一种有中枢神经系统活性的口服酪氨酸激酶抑制剂,可用于治疗携带ROS1、

ALK和NTRK1/2/3基因融合突变的局部晚期或转移性实体肿瘤;新的研究结果显示恩曲替尼治疗ROS1融合患者的ORR达到77%(41/53,其中有3例CR),中位PFS是19个月,其中无脑转移患者组是26.3个月、有脑转移患者组也达到13.6个月^[55]。

5 NTRK抑制剂

NTRK(neuro trophin receptor kinase)是神经生长因子受体酪氨酸激酶,原肌球蛋白受体激酶(TRK)家族包括TRKA、TRKB和TRKC三种蛋白,它们分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码,这些蛋白通常在神经组织中表达,很少在神经组织外表达。但是3个基因融合导致的3个TRK受体结构激活被认为是实体肿瘤的致癌因素;据估计,约有0.2%的NSCLC患者存在NTRK融合,而且通常不与其他致癌驱动基因(如EGFR、ALK或ROS1)同时存在^[56]。

拉罗替尼(larotrectinib)是一种不分癌种类型、针对NTRK融合的广谱TRK抑制剂,2019年NCCN指南第3版正式将其列为NTRK基因融合的一线治疗。此次更新主要参考《新英格兰医学杂志》的一篇研究

报道^[57]:55例NTRK基因融合的患者接受拉罗替尼治疗,结果发现患者总体ORR为75%;中位PFS未达到,12个月PFS率达到55%;其中4例患者为肺癌,2例为完全缓解、1例部分缓解、1例病灶稳定。前面提到恩曲替尼也有抑制NTRK融合的作用,临床研究^[58]证实恩曲替尼治疗54例NTRK基因融合的实体瘤患者,ORR达到57%(4例CR,27例PR),中位PFS为11个月,中位OS达21个月;其中10例NSCLC的DCR达到100%(CR 2例,PR 6例)。因此,NCCN指南也将恩曲替尼列入到NTRK融合NSCLC患者的一线治疗。

6 BRAF V600E 抑制剂

BRAF基因突变在NSCLC中的发生率约在2%~4%,其中大概有50%是BRAF V600E这种亚型^[59];突变患者对化疗不敏感,其预后比野生型患者要差^[60-61]。

既往有研究证实达拉非尼(dabrafenib,D)单药治疗BRAF V600E突变NSCLC有效^[62]。在一项后续的II期研究中招募了93位BRAF V600E突变的肺癌患者,其中36位是初治的患者。另外57位是接受过至少1次化疗后耐药的患者。给予达拉非尼联合曲美替尼(trametinib,T)的D+T联合治疗方案,结果发现对于初治的36位患者,D+T组合的ORR高达64%,中位PFS是14.6个月(独立评审委员会),中位OS是24.6个月^[63];而对于化疗耐药的57位患者,ORR同样高达63.2%、中位PFS达到9.7个月^[64]。因此在2017年6月22日,美国FDA授予D+T用于BRAF V600E突变的晚期NSCLC患者的一线治疗。

7 MET 抑制剂

MET (mesenchymal-epithelial transition factor)基因的异常状态主要包括MET 14外显子跳跃突变、MET基因扩增和蛋白过表达,目前批准的靶向药主要是针对MET 14外显子跳跃突变。法国的一项研究^[65]发现,NSCLC患者MET 14外显子跳跃突变率为2.6%(62/2369),临床特征多表现为女性(38/62,61%)、无吸烟史(22/39,56%)、中位年龄为75岁。目前被指南推荐或者被批准上市的MET抑制剂有3种:克唑替尼、Tepotinib和Capmatinib;另外1个新药沃利替尼的上市申请已被中国国家药品监督管理局受理。

克唑替尼是最早被用于治疗MET 14外显子跳跃突变的药物,在69例患者中观察到克唑替尼的ORR是32%,中位持续缓解时间(duration of response, DoR)为9.1个月^[66]。Tepotinib治疗的152例患者中有99例进行了疗效评价,结果发现ORR是46%,中位DoR是11.1个月^[67]。Capmatinib对于69例经治患者

的ORR为39.1%,DoR为9.72个月;28例初治患者的ORR为71.4%,DoR为11.14个月^[68]。沃利替尼临床研究入组的70例患者中有45例是NSCLC,ORR是44.4%,中位DoR达到9.6个月;其余25例是肺肉瘤样癌患者,ORR是40%,中位DoR尚未达到^[69]。从上述研究结果来看,4个药物的总体ORR在30%~50%之间,其中capmatinib一线的ORR最高(71.4%);DoR在9~12个月,差距不是十分巨大。但是,沃利替尼研究纳入脑转移患者的比例(14/45,31.1%)明显高于capmatinib治疗(13/97,13.4%)和Tepotinib治疗(11/99,11.1%)。药物安全性方面,3个MET抑制剂的不良反应发生率较为相似(外周水肿、恶心、呕吐等),特殊的是tepotinib与capmatinib均能导致3级甚至以上的间质性肺病发生,而沃利替尼在研究过程中未报道间质性肺病发生。因此从疗效和不良反应综合来看,沃利替尼将来有可能成为MET阳性患者的首选。

8 RET 抑制剂

RET (rearranged during transfection)基因融合突变在NSCLC中的发生率约为1%~3%^[70],与RET基因发生融合突变的类型包括CCDC6(10q21)、KIF5B等,而其中KIF5B-RET型融合突变较为多见^[71]。目前可以用来治疗RET基因融合的药物包括卡博替尼、凡德他尼和selpercatinib(LOXO-292)。

Selpercatinib是于今年5月9日正式获批治疗转移性RET融合阳性NSCLC,在LIBERTTO-001研究中,105例NSCLC患者(50%以上经历过3线及后线的治疗),selpercatinib治疗后的ORR达到68%,中位PFS为18.4个月;此外,selpercatinib对于脑转的效果也非常惊人,ORR高达91%,在11例可测量的脑转移患者中,2例完全缓解(CR)和8例部分缓解(PR);34例初治的患者,ORR高达85%,疾病控制率达到了94%^[72]。卡博替尼在一项II期临床研究中^[73]观察到其疗效,ORR为28%(7/25),中位PFS和OS分别是5.5和9.9个月。另外两项关于凡德他尼的临床研究观察到的ORR分别是18%(3/17)和53%(9/17),中位PFS是4.5个月和4.7个月^[74-75]。从疗效角度来看,selpercatinib(LOXO-292)应该是RET阳性患者的首选。

9 结语

总结上述研究进展,可以发现晚期NSCLC治疗真正享受到了“精准医学”带来的好处,几乎所有患者都可以在一线接受生物靶向治疗,而非传统化疗。对于驱动基因阳性(EGFR、ALK、ROS1、BRAF、NTRK、MET、RET)的患者在一线治疗首选其靶向抑制剂;对于驱动基因阴性的患者,若PD-L1高表达,一线治疗可选帕博利珠单

抗或阿替利珠单抗单药治疗;若不限定PD-L1表达,免疫联合化疗或者双免疫治疗均可作为一线使用。最后需要注意的是目前的大部分研究集中在肺腺癌领域,对于晚期肺鳞癌患者而言,目前所用的一线生物靶向治疗仅限于免疫检查点抑制剂,因此改善晚期肺鳞癌患者的长期生存仍然“任重而道远”。

[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. DOI:10.3322/caac.21551.
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22: 1-12. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [3] 姜战胜, 潘战宇, 谢广茹. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(19): 1449-1452. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.19.016.
- [4] 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1129-1133. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.10.015.
- [5] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [6] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 537-546. DOI:10.1200/JCO.18.00149.
- [7] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [8] SPIGEL D, MARINIS F, GIACCONE G, et al. IMpower110: Interim OS analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as 1L treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [abstract][J]. *Ann Oncol* 2019, 30: v851-v934.
- [9] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865
- [10] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [11] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated analysis from keynote-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14): 1505-1517. DOI:10.1200/jco.19.03136.
- [12] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [13] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI:10.1056/NEJMoa1716948.
- [14] ZHOU C H. A randomized phase 3 study of camrelizumab plus chemotherapy as 1st line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer with negative EGFR and ALK[C/OL]. WCLC, Barcelona, Spain, 2019[2020-03-07]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1556086419311086>.
- [15] HELLMANN M D, PAZ-ARES L, BERNABE CARO R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2020-2031. DOI:10.1056/NEJMoa1910231.
- [16] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2): 154-162. DOI:10.1097/JTO.0000000000000033.
- [17] SHI Y, LI J, ZHANG S, et al. Molecular Epidemiology of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland china subset analysis of the PIONEER study[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143515 [2020-03-07]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143515>. DOI:10.1371/journal.pone.0143515.
- [18] WU Y L, ZHOU C, LIAM C K, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1883-1889. DOI:10.1093/annonc/mdv270.
- [19] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- [20] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [21] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
- [22] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2443-2450. DOI:10.1093/annonc/mdx359.
- [23] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

- [24] YANG J C, HIRSH V, SCHULER M, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3342-3350. DOI:10.1200/JCO.2012.46.1764.
- [25] 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. DOI:10.1200/JCO.2018.78.7994.
- [26] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- [27] PARK K, TAN EH, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577-589. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- [28] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1643-1652. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3.
- [29] YANG J C, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pretreated t790m-positive advanced non-small-cell lung cancer: aura study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296. DOI:10.1200/JCO.2016.70.3223.
- [30] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1713137.
- [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [32] 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(11): 1236-1244. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70381-X.
- [33] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625-635. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
- [34] STINCHCOMBE T E, JANNE P A, WANG X, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1448-1455. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1847.
- [35] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [36] OIZUMI S, SUGAWARA S, MINATO K, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations[J/OL]. *ESMO Open*, 2018, 3(2): e000313 [2020-03-07]. <https://esmoopen.bmj.com/content/3/2/e000313>. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000313.
- [37] 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. DOI:10.1200/JCO.19.01488.
- [38] URATA Y, KATAKAMI N, MORITA S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3248-3257. DOI:10.1200/JCO.2015.63.4154.
- [39] PAZ-ARES L, TAN EH, 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 IIb LUX-Lung 7 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2): 270-277. DOI:10.1093/annonc/mdw611.
- [40] SODA M, CHOI YL, ENOMOTO M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566. DOI:10.1038/nature05945.
- [41] OHBA T, TOYOKAWA G, OSOEGAWA A, et al. Mutations of the EGFR, K-ras, EML4-ALK, and BRAF genes in resected pathological stage I lung adenocarcinoma[J]. *Surg Today*, 2016, 46(9): 1091-1098. DOI:10.1007/s00595-015-1295-z.
- [42] BLACKHALL F H, PETERS S, BUBENDORF L, et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2780-2787. DOI:10.1200/JCO.2013.54.5921.
- [43] KIM M H, SHIM H S, KANG D R, et al. Clinical and prognostic implications of ALK and ROS1 rearrangements in never-smokers with surgically resected lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(3): 389-395. DOI:10.1016/j.lungcan.2014.01.003.
- [44] TAKEDA M, OKAMOTO I, SAKAI K, et al. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2931-2936. DOI:10.1093/annonc/mds124.
- [45] LEE J K, PARK H S, KIM D W, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(14): 3579-3586. DOI:10.1002/cncr.26668.
- [46] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177. DOI:10.1056/NEJMoa1408440.
- [47] WU Y L, LU S, LU Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1539-1548. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.012.
- [48] SORIA J C, TAN D S, 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. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [49] HIDA T, NOKIHARA H, KONDO M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089):29-39. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
- [50] ZHOU C, KIM S W, REUNGWETWATTANA T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 437-446. DOI:10.1016/s2213-2600(19)30053-0.
- [51] CAMIDGE D, KIM H, AHN M, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2027-2039. DOI: 10.1056/NEJMoa1810171.
- [52] RIKOVA K, GUO A, ZENG Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203. DOI:10.1016/j.cell.2007.11.025.
- [53] SHAW A T, OU S H, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1963-1971. DOI:10.1056/NEJMoa1406766
- [54] LIM S M, KIM H R, LEE J S, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(23): 2613-2618. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3701.
- [55] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- [56] VAISHNAVI A, CAPELLETTI M, LE A T, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1469-1472. DOI: 10.1038/nm.3352.
- [57] DRILON A, LAETSCH T W, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in trk fusion-positive cancers in adults and children[J]. *New Eng J Med*, 2018, 378(8): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
- [58] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [59] PAIK P K, ARCILA M E, MICHAEL F, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2046-2051. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1280.
- [60] ANTONIO M, LARA F, SARA M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(26): 3574-3579. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9638.
- [61] STEPHANIE C, ATSUKO O, MIZUKI N, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4532-4540. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.
- [62] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
- [63] PLANCHARD D, SMIT E F, GROEN H J M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- [64] PLANCHARD D, BESSE B, GROEN H J M, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
- [65] CHAMPAGNAC A, BRINGUIER P P, BARRITAU M, et al. Frequency of MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer according to technical approach in routine diagnosis: results from a real-life cohort of 2,369 patients[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2172-2178. DOI:10.21037/jtd.2020.04.21.
- [66] 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(1): 47-51. DOI:10.1038/s41591-019-0716-8.
- [67] PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2004407.
- [68] HEIST R S, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(6): vi56. DOI: 10.1093/neuonc/noz175.223.
- [69] LU S, FANG J, LI X, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+)[C/OL]. ASCO, Chicag, USA,2020. [2020-03-07]. <http://www.meetinglibrary.asco.org/record/187488/abstract>.
- [70] LI A Y, MCCUSKER M G, RUSSO A, et al. RET fusions in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 81: 101911. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101911.
- [71] CAI W, SU C, LI X, et al. KIF5B-RET fusions in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(8): 1486-1494. DOI:10.1002/cncr.27940.
- [72] ALEXANDER D, OXNARD G, LORI W, et al. PLo2.o8 registrational results of LIBERTTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusionpositive lung cancers [abstract][J]. *J Thoracic Oncol* 2019, 14: Abstract S6-S7.
- [73] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30562-9.
- [74] LEE S H, LEE J K, AHN M J, 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. DOI:10.1093/annonc/mdw559.
- [75] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30322-8.

[收稿日期] 2020-05-10

[修回日期] 2020-07-12

[本文编辑] 黄静怡,沈志超