

· 肺癌研究进展 ·

罕见驱动基因阳性非小细胞肺癌 相关药物治疗的研究进展

刘颖¹, 彭炜惟¹, 万启明¹, 蔡若雪¹, 阮露晞², 方瑛¹, 张全安², 周国仁¹

1. 南京医科大学附属肿瘤医院 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009;

2. 南京医科大学附属江宁医院 南京市江宁医院, 江苏 南京 211199

摘要: 在发现驱动肿瘤发生和进展的分子改变后非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗策略发生了革命性的变化。针对表皮生长因子受体(EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合的靶向药物治疗已经成为EGFR突变和ALK融合晚期NSCLC患者的一线标准治疗方案。随着靶向药物的快速发展,针对c-ros原癌基因1(ROS1)融合、间充质上皮转移因子(MET)异常、原癌基因(RET)融合、人类表皮生长因子受体2(HER2)突变和B-raf原癌蛋白(BRAF)V600E突变等罕见驱动基因突变的临床研究进展迅速,为NSCLC患者的治疗提供更多选择的机会。

关键词: 非小细胞肺癌;驱动基因,罕见;分子靶向治疗;表皮生长因子受体;c-ros原癌基因1;间充质上皮转移因子;原癌基因;人类表皮生长因子受体2;B-raf原癌蛋白

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)06-0827-06

Research progress in drug therapy for NSCLC with rare driver gene mutation

LIU Ying*, PENG Weiwei, WAN Qiming, CAI Ruoxue, RUAN Luxi, FANG Ying, ZHANG Quanan, ZHOU Guoren

* The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Corresponding author: ZHOU Guoren, E-mail: zhouguoren888@163.com

Abstract: After discovering the molecular changes leading to cancer occurrence and progression, the revolutionary changes have occurred in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). The targeted therapy has become the first-line treatment for the advanced NSCLC patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene. With the rapid development of targeted drugs, the clinical studies on uncommon mutations or fusions of ROS1, MET, RET, HER2 and BRAF V600E in NSCLC are progressing rapidly, providing more options and opportunities for treatment in the patients with NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Driver gene, rare; Molecular targeted therapy; Epidermal growth factor receptor; C-ros proto-oncogene 1; Mesenchymal epithelial transfer factor; Proto oncogenes; Human epidermal growth factor receptor 2; B-raf oncoprotein

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (82273162)

目前肺癌是全球第二大恶性肿瘤,其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)85%以上^[1]。对于NSCLC治疗方案的研究也在不断进展,从单一性治疗到综合性治疗,从单纯化疗发展到靶向治疗、免疫治疗、免疫联合化疗等多种治疗模式。其中,分子靶向治疗自研究以来,受到很大的关注,越来越多的肺癌患者从中受益。表皮因子生长受体(EGFR)酪氨酸酶抑制剂(TKI)是EGFR突变的NSCLC患者的一线治疗药物,三代TKI药物精准治疗^[2-3]。与此同时,针对c-ros原癌基因1(ROS1)融合、间充质上皮转移因子(MET)异常、原癌基因(RET)融合、人类表皮生长因子受体2(HER2)

突变和B-raf原癌蛋白(BRAF)V600E突变等罕见驱动基因的相关临床研究正在国内外开展,发现其在NSCLC的治疗中起着不可或缺的作用,本文将对此目前研究进展和未来发展的前景进行综述。

1 ROS1

ROS1基因位于人6号染色体长臂,ROS1基因由三部分组成:胞内激酶区、跨膜区及胞外区。编码的跨膜蛋白具有酪氨酸酶活性,在人类中具有未知的生理作用。涉及ROS1的体细胞染色体融合产生嵌合癌蛋白,可在成人和儿童患者中

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.006

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82273162)

通信作者:周国仁, E-mail: zhouguoren888@163.com

出版日期: 2023-06-20

引发多种恶性肿瘤^[4]。

在肺癌患者中 ROS1 的研究可追溯到 2014 年 PROFILE 研究,2019 年更新的随访结果与前期研究基本一致,显示克唑替尼 (crizotinib) 在该分子亚组中具有临床意义的益处和安全性。一项加拿大的队列研究结果略低于 PROFILE 研究,但同样揭示了克唑替尼具有临床益处^[5-7]。EUROS1 研究也表明克唑替尼在治疗 ROS1 重排患者的肺癌方面具有高度活性,2022 年 ASCO 公布的最新数据显示,主要疗效分析集 (PAS, $n=30$) 与意向治疗人群 (ITT, $n=34$) 均未达到中位总生存期 (overall survival, OS)^[8-9]。迄今为止,克唑替尼是国内唯一获批 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 治疗的靶向药。

恩曲替尼 (entrectinib) 是一种多靶点抑制剂,在包含 ROS1 融合的癌症亚型中,它的体外疗效是克唑替尼的 40 倍,并且可以通过血脑屏障。既往 3 项 I/II 期临床研究 (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) 合并分析数据显示,恩曲替尼治疗 ROS1 融合 NSCLC 的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 67.1% (95% CI: 59.3% ~ 74.3%), 中位缓解持续时间 (duration of response, DOR) 为 15.7 个月;具有中枢转移的患者,颅内 ORR 为 79.2% (95% CI: 57.9% ~ 92.9%), 颅内中位 DOR 为 12.9 个月;药物安全可耐受^[10]。2019 年 FDA 批准克唑替尼和恩曲替尼同为 ROS1 阳性患者的一线药物,两者可根据患者是否存在颅内转移灶进行选择^[11]。

目前的二线治疗建议使用洛拉替尼 (lorlatinib), 它具有良好的中枢神经系统穿透力^[12]。此外,卡博替尼 (cabozantinib) 对 Ba/F3 细胞中 CD74-ROS1 融合的抑制作用要强于恩曲替尼、布加替尼 (brigatinib)、洛拉替尼,但它的毒性特征限制其目前发展^[13]。

Taletrectinib (DS-6051b/AB-106) 是一款新型、有效、选择性高的下一代 ROS1 和 NTRK 双靶点小分子抑制剂,可穿越血脑屏障,一项评估 taletrectinib 在中国 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者中的治疗有效性的 TRUST 研究,提示其对于脑转移和耐药突变的患者疗效良好^[14]。该研究最新数据显示,未经 TKI 治疗和既往接受过克唑替尼治疗的队列的 ORR 分别为 92.5% (95% CI: 83.4% ~ 97.5%) 和 50.0% (95% CI: 33.4% ~ 66.6%), 两个队列均未达到中位 DOR 和中位无进展生存期 (PFS)。值得进一步探究的是,taletrectinib 在 ROS1 继发 G2032 突变患者和脑转移患者中可能具有临床效益^[15]。ROS1 有希望成为下一个“钻石突变”,但仍需要大样本的研究进一步验证。

2 BRAF

BRAF 基因通过磷酸化和激活 MAPK 信号通路,促进肿瘤细胞生长和增殖。BRAF 突变在肺腺癌中占比约 2% ~ 4%,并且在非吸烟者、女性和侵袭性组织学类型 (为乳头状) 的人群中发生率更高^[16]。其中,V600E 是最常见的突变位置,92% V600E 突变类型为肺腺癌,东西方人群发生率相似。

一项单臂队列研究证实了维莫非尼 (vemurafenib) 在 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者中的疗效和安全性^[17],在一项对 BRAF 突变的 NSCLC 患者的多中心 II 期临床研究中,

ORR 为 44.9%, 中位 PFS 为 5.2 个月,中位 OS 为 10 个月,安全性与既往研究结果一致,并发现维莫非尼对非 V600E 突变的患者无效^[18]。

达拉非尼 (dabrafenib) 和曲美替尼 (trametinib) 分别是 BRAF 抑制剂和 MEK-ERK 通路抑制剂,由于 BRAF 突变会导致下游 MEK-ERK 信号通路持续激活,考虑二者联合治疗效果更好。NCI-MATCH 研究纳入了 50 例具有 BRAF 突变的实体瘤患者,结果显示曲美替尼单药仅达到了 3% 的无效缓解率,未显示临床活性和达到主要终点^[19]。一项多队列多中心的 II 期研究 (NCT01336634) 提示达拉非尼联合曲美替尼 (D+T) 对初治的 BRAF V600E 突变 NSCLC 具有临床疗效且安全性可控,其 5 年随访疗效数据显示 36 名初治患者的中位 OS 为 17.3 个月 (95% CI: 12.3 ~ 40.2), 57 名经治患者的中位 OS 为 18.2 个月 (95% CI: 14.3 ~ 28.6)^[20]。最常见的不良事件是发热 (56%)^[21]。意大利的一项多中心回顾性研究也提供了相关线索^[22]。因此,NCCN 指南将该联合方案作为 BRAF V600E 突变阳性 NSCLC 的标准方案^[23]。2022 年 ASCO 会议汇报了法国的一项真实世界多中心队列研究,二线及以上和一线接受 D+T 治疗患者的 ORR 分别为 73.8% (95% CI: 65.5% ~ 82.2%) 和 82.9% (95% CI: 71.4% ~ 94.4%), 其中 10.3% 的患者因 D+T 的治疗毒性而停药^[24]。

一项 II 期篮式研究 (TAPUR) 研究了使用考比替尼 (cobimetinib) + 维莫非尼治疗 BRAF V600E/D/K/R 突变实体瘤患者队列的疗效,结果显示该法对于具备 BRAF V600E 突变以及其他突变的实体瘤患者具有临床效益^[25]。一项剂量递增研究探索了新型 BRAF/CRAF 抑制剂 LXH254 和 ERK1/2 抑制剂 LTT462 在晚期/转移性 K-ras 或 BRAF 突变型 NSCLC 患者中的活性,初步分析显示其在 BRAF 突变型 NSCLC 患者中有无效迹象。剂量扩大正在进行中,进一步的疗效分析仍有待观察^[26]。双靶治疗的疗效已经获得肯定,未来研究将往新型 BRAF 及 MEK 抑制剂、靶向联合免疫、EGFR-TKI 联合 D+T 三靶治疗等方向努力^[27]。而 BRAF 非 V600E 突变靶向治疗仍无标准治疗规范,真实世界研究证据匮乏,有必要开展进一步的大样本高质量研究。

3 RET

RET 突变约占非鳞状 NSCLC 的 1% ~ 2%,它可能和脑转移的高风险有关^[28]。其中,RET 激活的主要机制是 RET 融合,最常见的驱动蛋白家族成员是 5B (KIF5B)-RET 嵌合蛋白并列 KIF5B 第 15 外显子和 RET 第 12 外显子。

对 RET 突变阳性 NSCLC 成人患者的治疗方案的探索开始于研究多靶点抑制剂。2017 年,LEE 等^[29] 和 Yoh 等^[30] 分别对凡德他尼 (vandetanib) 经治和复治的 RET 重排晚期 NSCLC 的治疗效果进行研究,结果显示凡德他尼对 RET 重排肺癌患者有效但效果有限。多靶点的 RET 抑制剂总体效果欠佳,且副反应较高。因此展开了特异性单靶点药物的研究。

LIBRETTO-001 研究了赛普替尼 (LOXO292, selpercatinib) 治疗经含铂化疗的 RET 阳性 NSCLC 的疗效^[31]。赛普替尼为

新型 RET 激酶小分子抑制剂,有 ATP 竞争性和高选择性的特点,且在临床前模型中已被证明在大脑中具有抗肿瘤活性。研究显示赛普替尼对 39 名初治患者的 ORR 达 85% (95% CI: 70%~94%),对 105 名铂类化疗经治患者的 ORR 达 64% (95% CI: 54%~73%)。中期分析显示大多数 RET 融合阳性 NSCLC 患者在每次随访时 QLQ-C30 分量表均保持稳定或改善^[32]。一项前瞻性研究分析了 LIBRETTO-001 试验和 LIBRETTO-201 多中心扩展计划试验中纳入的 RET 融合阳性晚期 NSCLC 患者,其中 31 例基线脑转移患者中有 17 例未出现中枢神经系统(CNS)进展,CNS PD 患者的 6 个月累积发病率(CIR)为 6.7%,12 个月 CIR 为 27.4%,体现了赛普替尼的 CNS 控制作用^[33]。普拉替尼(pralsetinib)也是单靶点精准治疗 RET 阳性 NSCLC 的药物,ARROW 研究显示普拉替尼在患者中疗效较好,且对晚期颅内转移具有活性^[34]。

2020 年,FDA 批准了塞普替尼和普拉替尼用于治疗转移性 RET 融合阳性 NSCLC,此类患者的靶向治疗进入精准时代。普拉替尼(NCT04222972)和塞尔帕替尼(NCT04194944)分别开展了 III 期试验,比较特异性 RET-TKI 和含铂化疗联合或不联合免疫治疗在一线治疗中的疗效和安全性,结果预计于 2023 年公布。在有 RET 融合的早期 NSCLC 中,正在验证 RET-TKIs 的作用,但目前临床试验之外不建议使用。

4 MET

c-MET 是编码酪氨酸激酶受体的癌基因,其配体是肝细胞生长因子(HGF),在 NSCLC 中它的通路异常方式有三种,分别是 14 外显子突变、扩增和蛋白过表达,这与肿瘤生长的迅速下、较强的肿瘤侵袭性和肿瘤治疗的耐药性相关^[35]。c-MET 扩增存在于 1%~6% 的 NSCLC 患者中,最常见组织学类型是非鳞状和肉瘤样组织学(20%~30%)。

卡马替尼(INC280, capmatinib)是一种 ATP 竞争性的 1b 型 MET 抑制剂。多队列 II 期 GEOMETRY mono-1 试验中,在先前接受过治疗的患者中,ORR 为 41%,PFS 为 5.4 个月;在一线治疗的患者中,ORR 为 68%,PFS 为 12.4 个月^[36]。基于 GEOMETRY mono-1 试验,2020 年 5 月 FDA 批准 capmatinib 用于 MET14 外显子突变的成年 NSCLC 患者。

特泊替尼(tepotinib)是一种高度选择性 MET 抑制剂,II 期 VISION 研究显示了 tepotinib 在亚组间具有一定的临床活性和可管理的安全性。总体而言,ORR 为 44.7% (95% CI: 36.7%~53.0%),年龄<75 岁($n=84$)和年龄 ≥ 75 岁($n=68$) 患者的 ORR 分别为 48.8% (95% CI: 37.7%~60.0%) 和 39.7% (95% CI: 28.0%~52.3%)。3 级以上的不良事件发生率为 25.1%,其中导致停药的发生率为 10.6%^[37]。

目前卡马替尼和特泊替尼均已获 FDA 批准。2021 年 6 月,国家药品监督管理局批准赛沃替尼(savolitinib)上市。研究表明 MET 扩增是 EGFR-TKI 的获得性耐药机制,目前正在研究 MET 抑制剂和 EGFR 抑制剂联合应用的效果,I 期 TATTON 研究和 II 期 INSIGHT 研究分别探讨了赛沃替尼联合奥希替尼和特泊替尼联合奥希替尼在 TKI 耐药后 EGFR 且

MET 扩增的 NSCLC 患者中的疗效^[38-39]。

Telisotuzumab vedotin (ABBV-399) 是一种靶向组织因子(tissue factor, TF)的抗体药物偶联物(ADC),一项 I / I b 期研究显示其在 c-Met 阳性 NSCLC 中显示出抗肿瘤活性,后续还需要 III 期研究进一步证明有效性和安全性。其他 MET-TKIs 目前正在 II 期试验中评估。见表 1。

5 HER2

在 NSCLC 患者中,激活 HER2 的方式有三种:基因突变(1%~4%),基因扩增(2%~5%)和蛋白质过表达(2%~30%)。不同的激活方式的预后不同。HER2 突变和扩增与女性、亚裔、非吸烟状态以及中度至低分化的腺癌组织学特征相关。目前主要有三种抑制剂:泛 HER-TKI、抗 HER2 单抗和抗 HER2 抗体偶联药物(ADC)。不可逆的泛 HER-TKI 单药治疗活性适中,抗 HER2 单抗活性较低。

被称作“魔法子弹”的 ADC 一直是该领域研究热点。DESTINY-Lung01 是一项正在进行的多中心 II 期研究,研究表明德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, DS-8201)对 HER2 突变阳性的 NSCLC 最有效^[40]。一项多中心、国际、II 期研究提示德曲妥珠单抗在治疗过的 HER2 突变 NSCLC 患者中显示出持久的抗癌活性,mPFS 为 8.2 个月(95% CI: 6.0~11.9 个月),mOS 为 17.8 个月(95% CI: 13.8~22.1 个月)^[41]。其中 46% 的患者发生 3 级及以上的药物相关不良事件,最常见的事件是中性粒细胞减少(19%)。IFCT-1703 R2D2 试验研究显示曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和多西他赛的三联疗法对于 HER2 突变的晚期 NSCLC 预处理是可行且有效的^[42]。

吡咯替尼(pyrotinib)是小分子受体 TKI,一项纳入 60 例经吡咯替尼单药治疗患者的 II 期研究显示,ORR 为 30.0% (95% CI: 18.8%~43.2%),MDR 为 6.9 个月(95% CI: 4.9~11.1 个月),mPFS 为 6.9 个月(95% CI: 5.5~8.3 个月),28.3% 的患者发生 3 级或 4 级治疗相关不良事件,最常见的是腹泻(20.0%,均为 3 级)。没有报告与治疗有关的死亡^[43]。一项前瞻性研究同样提示吡咯替尼在 HER2 扩增的 NSCLC 患者中具有抗肿瘤疗效和可控的安全性^[44]。有研究(PRIDE)显示在吡咯替尼中加入沙利度胺有望增加 HER2 外显子 20 突变的晚期 NSCLC 患者的临床获益^[45]。波奇替尼(poziotinib)在临床中体现出良好的抗肿瘤活性,一项研究报告了 poziotinib 治疗相关不良事件(TRAE),其中大多数为 1 级或 2 级(最终 ORR 为 27%,95% CI: 12%~46%)^[46]。一项多中心、多组、开放标签的 II 期研究(ZENITH20)提示 poziotinib 在既往接受过治疗的 HER2 外显子 20 插入的 NSCLC 患者中显示出抗肿瘤活性,中位 PFS 为 5.5 个月(95% CI: 3.9~5.8 个月);中位 DOR 为 5.1 个月(95% CI: 4.2~5.5 个月)^[47]。

目前,HER2 突变在 NSCLC 中被认为是不良靶点,会导致比其他遗传改变的患者更差的临床结局。基于临床前生物学的药物开发的进步,伴随着新兴疗法的涌现,需要进一步的临床验证,有关 HER2 改变 NSCLC 的探索正在进行中。

表 1 正在进行治疗罕见靶点阳性 NSCLC 的临床试验
Tab. 1 Ongoing clinical trial for rare target-positive non-small cell lung cancer

基因类型	药物	临床研究	研究类型	状态	主要终点
ROS1	Loratinib	NCT01970865	I / II	进行中,不招募	DLT, OR
		NCT04621188	II	招募中	ORR
	Entrectinib	NCT02568267	II	招募中	ORR
	Cabozantinib	NCT01639508	II	招募中	ORR
	TPX-0005	NCT03093116	I / II	招募中	DLT, RP2D, ORR
	XZP-5955	NCT04996121	I	招募中	MTD, ORR
RET	Cabozantinib	NCT01639508	II	招募中	ORR
		TPX-0046	NCT04161391	I / II	招募中
	BOS172738	NCT03780517	I	进行中,不招募	MTD, RP2D
	Selpercatinib	NCT04194944	III	招募中	PFS
	Pralsetinib	NCT03037385	I / II	进行中,不招募	MTD, RP2D, ORR
		NCT04222972	III	招募中	PFS
BRAF	TAS0953/HM06	NCT04683250	I / II	招募中	MTD, RP2D, ORR
	Dabrafenib+Trametinib	NCT01336634	II	招募已结束	ORR
		NCT04526782	II	招募中	ORR
	Encorafenib+Binimetinib	NCT05195632	II	招募中	ORR
MET	LXH254	NCT02974725	I	进行中,不招募	DLT
		NCT01639508	II	招募中	ORR
	Capmatinib	NCT05435846	I	招募中	DLT
		NCT02864992	II	进行中,不招募	ORR
	Tepotinib	NCT03940703	II	招募中	DLT, ORR
		NCT04739358	I / II	招募中	DLT, ORR
HER-2	Savolitinib	NCT04606771	II	进行中,不招募	ORR
		NCT03778229	II	招募中	ORR
	Telisotuzumab Vedotin	NCT03539536	II	招募中	ORR
	Amivantamab	NCT02609776	II	招募中	DLT, ORR, DOR
	Trastuzumab-deruxtecan	NCT03505710	II	进行中,不招募	ORR
		DZD9008	NCT03974022	I / II	招募中
BAY2927088	NCT05099172	I	招募中	DLT	

注:DLT,剂量限制性毒性;BR2D,推荐的2期剂量;MTD,最大毒性剂量。

6 总 结

EGFR 和 ALK 靶向治疗已成为这些基因突变的晚期 NSCLC 患者的标准疗法。根据本文,笔者发现越来越多的针对靶点改变的药物涌现,它们的合理应用显著改善 NSCLC 患者的存活率,但也存在着几个问题:(1) 用药时机;(2) 获得性耐药的机制和解决方案;(3) 不良反应的应对。未来将要带着这些问题在罕见驱动基因阳性的 NSCLC 患者中探索更加有效的靶向治疗,同时积极探索更加新型的靶点如 NFG1、STK11、NF-1 及 TP53 等。基于目前的研究进展,考虑到 NSCLC 中许多常见和罕见的分子改变,建议考虑高通量测序而不是逐个基因测序,以提高目标患者的识别率。

利益冲突 无

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] Passaro A, Mok T, Peters S, et al. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with

uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5): 764-773.

[3] Xia B, Nagasaka M, Zhu VW, et al. How to select the best upfront therapy for metastatic disease? Focus on ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(6): 2521-2534.

[4] Drilon A, Jenkins C, Iyer S, et al. ROS1-dependent cancers-biology, diagnostics and therapeutics [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(1): 35-55.

[5] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(21): 1963-1971.

[6] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, 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.

[7] Gibson AJW, Box A, Cheung WY, et al. Real-world management and outcomes of crizotinib-treated ROS1-rearranged NSCLC: a retrospective Canadian cohort [J]. Curr Oncol, 2022, 29(3): 1967-1982.

[8] Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from

- the EUROS1 cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 992-999.
- [9] Michels SYF, Franklin J, Massuti B, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): updated overall survival[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9078.
- [10] Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1253-1263.
- [11] 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.
- [12] Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(1): 70-81.
- [13] Chong CR, Bahcall M, Capelletti M, et al. Identification of existing drugs that effectively target NTRK1 and ROS1 rearrangements in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 204-213.
- [14] Zhou CC, Fan HJ, Wang YS, et al. Taletrectinib (AB-106; DS-6051b) in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with ROS1 fusion: preliminary results of TRUST[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9066.
- [15] Li W, Yang N, Ma HW, et al. The efficacy and safety of taletrectinib in patients with TKI-naïve or crizotinib-pretreated ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 8572.
- [16] Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, et al. BRAF alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(10): 1396-1403.
- [17] Subbiah V, Gervais R, Riely G, et al. Efficacy of vemurafenib in patients with non-small-cell lung cancer with BRAF V600 mutation: an open-label, single-arm cohort of the histology-independent VEBASKET study[J]. *JCO Precis Oncol*, 2019, 3: PO.18.00266.
- [18] Mazieres J, Cropet C, Montané L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF^{V600} and BRAF^{nonV600} mutations [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 289-294.
- [19] Johnson DB, Zhao FM, Noel M, et al. Trametinib activity in patients with solid tumors and lymphomas harboring BRAF non-V600 mutations or fusions: results from NCI-MATCH (EAY131) [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 1812-1819.
- [20] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, 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.
- [21] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 103-115.
- [22] Perrone F, Mazzaschi G, Minari R, et al. Multicenter observational study on metastatic non-small cell lung cancer harboring BRAF mutations: focus on clinical characteristics and treatment outcome of V600E and non-V600E subgroups[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 2019.
- [23] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3): 254-266.
- [24] Swalduz A, Beau-Faller M, Planchard D, et al. Efficacy of dabrafenib-trametinib combination in BRAF V600E-mutated metastatic non-small cell lung cancer: results of the IFCT-2004 BLADE cohort [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 9082.
- [25] Meric-Bernstam F, Rothe M, Garrett-Mayer E, et al. Cobimetinib plus vemurafenib (C+V) in patients (Pts) with solid tumors with BRAF V600E/d/k/R mutation: results from the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 3008.
- [26] Wolf J, Planchard D, Heist RS, et al. 1387P Phase Ib study of LXH254 + LTT462 in patients with KRAS-or BRAF-mutant NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S881-S882.
- [27] Riely GJ, Ahn MJ, Felip E, et al. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF^{V600}-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(7): 781-791.
- [28] Drilon A, Lin JJ, Filleron T, et al. Frequency of brain metastases and multikinase inhibitor outcomes in patients with RET-rearranged lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1595-1601.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of seliperatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 813-824.
- [32] Minchom A, Tan AC, Massarelli E, et al. Patient-reported outcomes with seliperatinib among patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer in the phase I/II LIBRETTO-001 trial [J]. *Oncologist*, 2022, 27(1): 22-29.
- [33] Murciano-Goroff YR, Falcon CJ, Lin ST, et al. Central nervous system (CNS) outcomes and progression patterns in patients with RET fusion-positive lung cancers treated with seliperatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 3109.
- [34] Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 959-969.
- [35] Salgia R, Sattler M, Scheele J, et al. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 87: 102022.
- [36] Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944-957.

- 206; 107438.
- [31] 刘迪, 龙谦, 罗猛, 等. 骨桥蛋白介导 PI3K/AKT 通路促进非小细胞肺癌顺铂耐药[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(1): 17-23.
Liu D, Long Q, Luo M, et al. Promotion of cisplatin resistance by osteopontin through mediation of PI3K/AKT pathway in non-small cell lung cancer[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2020, 49(1): 17-23.
- [32] 刘睿, 刘晓霞, 霍忠超. 氧化应激在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(8): 1117-1119, 1124.
Liu R, Liu XX, Huo ZC. Research progress of oxidative stress in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(8): 1117-1119, 1124.
- [33] 余涛, 俞万钧, 王华英. PI3K/AKT 信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 248-250, 254.
Yu T, Yu WJ, Wang HY. Research progress of PI3K/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(2): 248-250, 254.
- [34] Huang J, Hu M, Niu H, et al. Osteopontin isoform c promotes the survival of cisplatin-treated NSCLC cells involving NFATc2-mediated suppression on calcium-induced ROS levels [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 750.
- [35] Fu YL, Zhang Y, Lei Z, et al. Abnormally activated OPN/integrin α V β 3/FAK signalling is responsible for EGFR-TKI resistance in EGFR mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 169.
- [36] Wang YJ, Wang QW, Yu DH, et al. Osteopontin improves sensitivity to tyrosine kinase inhibitor in lung adenocarcinoma *in vitro* by promoting epidermal growth factor receptor phosphorylation[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(11): 3245-3254.
- [37] Cui J, Wang J, Lin C, et al. Osteopontin mediates cetuximab resistance via the MAPK pathway in NSCLC cells[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10177-10185.
- [38] Tan YY, Zhao L, Yang YG, et al. The role of osteopontin in tumor progression through tumor-associated macrophages[J]. Front Oncol, 2022, 12: 953283.
- [39] Li Y, Liu HL, Zhao YJ, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs)-derived osteopontin (OPN) upregulates PD-L1 expression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thorac Cancer, 2021, 12(20): 2698-2709.
- [40] Petta V, Loukides S, Kostikas K, et al. Serum osteopontin in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: does the co-existence make the difference? [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(2): 740-748.
- [41] Xu CH, Yuan Q, Wang W, et al. Prognostic significance of serum osteopontin levels in small cell lung cancer[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 235.
- [42] Wang Y, Yang J, Liu H, et al. The association between osteopontin and survival in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of 13 cohorts[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3513-3521.
- [43] Carbone F, Grossi F, Bonaventura A, et al. Baseline serum levels of osteopontin predict clinical response to treatment with nivolumab in patients with non-small cell lung cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(5): 449-456.

收稿日期: 2022-11-11 修回日期: 2023-01-18 编辑: 王海琴

(上接第 831 页)

- [37] Le XN, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(6): 1117-1126.
- [38] F Smit E, Dooms C, Raskin J, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance[J]. Future Oncol, 2022, 18(9): 1039-1054.
- [39] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus Savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 373-386.
- [40] Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, et al. Pan-cancer landscape and analysis of ERBB2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity [J]. Cancer Cell, 2019, 36(4): 444-457.e7.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Ai XH, Song ZB, Jian H, et al. Pyrotinib combined with thalidomide in advanced non-small-cell lung cancer patients harboring HER2 exon 20 insertions (PRIDE): protocol of an open-label, single-arm phase II trial [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1033.
- [46] Elamin YY, Robichaux JP, Carter BW, et al. Poziotinib 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.
- [47] Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENTH20-2 trial [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(7): 710-718.

收稿日期: 2022-12-03 修回日期: 2023-01-07 编辑: 王宇