

肺癌分子靶向药物的作用机制及其耐药机制的研究进展

王春光

重庆医科大学附属永川医院 肿瘤科, 重庆 402160

摘要: 随着肺癌相关基因组学研究的深入及高通量测序技术的发展, 越来越多的驱动基因在肺癌中被发现, 这为肺癌的精准治疗提供了一种新途径。对近年来肺癌的靶向药物的作用机制及其耐药机制的研究进展进行综述, 旨在帮助读者对肺癌靶向药物的个体化选择及耐药机制有一个全面的了解。

关键词: 肺癌; 临床研究; 驱动基因; 靶向药物

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)01-0266-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.01.057

Research progress on action mechanism of and drug resistance mechanism of molecular targeted drugs for lung cancer

WANG Chun-guang

Department of Oncology, Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Abstract: With the development of lung cancer-related genomics research and the development of high-throughput sequencing technology, more and more driving genes are found in lung cancer, which provides a new way for the precise treatment of lung. Research progress on action mechanism of and drug resistance mechanism of molecular targeted drugs for lung cancer are reviewed in this paper, aiming to help readers have a comprehensive understanding of the individualized choice of lung cancer targeted drugs.

Key words: lung cancer; clinical research; driver gene; targeted drugs

肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 经手术、放疗和化疗等综合治疗后, 其5年生存率仍低于15%。且大多数肺癌患者初诊时已是晚期, 失去手术机会, 而且放化疗的疗效不佳。肺癌的发病机制复杂, 其发生、发展和转移与多种基因突变、细胞信号传导通路和新生血管生成异常密切相关, 这为分子靶向药物治疗提供理论基础和潜在靶点。继发现表皮生长因子受体(EGFR)突变与肺癌的发生发展有关以来, 间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS1、RET、ERBB2、BRAF及血管内皮生长因子(VEGF)等基因的突变、融合或过表达等在肺癌发生发展中作用机制逐渐被阐明, 且针对这些靶点设计的药物也层出不穷, 将通过针对这些肺癌相关基因的临床研究, 从中总结肺癌靶向药物的作用机制及耐药机制。

1 EGFR 抑制剂

1.1 EGFR 抑制剂在肺癌中的作用机制及药物

EGFR 是表皮生长因子受体 HER 家族成员之一, 位于7号染色体上, EGFR 的异常表达与肺癌的发生发展密切相关, 可能机制一是 EGFR 的高表达引起下游信号传导的增强; 二是突变型 EGFR 受体或配体表达的增加导致 EGFR 的持续活化, 导致受体下调机制的破坏、异常信号传导通路的激活。因此通过阻断 EGFR 介导的细胞内信号转导通路, 从而抑制肿瘤生长, 转移和血管生成, 并促进肿瘤细胞凋亡是一种有效的抗肿瘤手段。目前, 针对 EGFR 开发的用于肺癌分子靶向药物主要是小分子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs), 如第1代药物吉非替尼、厄洛替尼, 第2代药物阿法替尼、埃克替尼, 第3代药物奥希替尼等, 可以抑制 EGFR 胞内

收稿日期: 2018-09-16

基金项目: 重庆医科大学附属永川医院青年课题(YJQN2011032)

作者简介: 王春光(1978—), 男, 山东五莲人, 主治医师, 研究方向为恶性肿瘤分子靶向治疗。E-mail: 276825352@qq.com

区酪氨酸激酶活性。一系列的临床研究让 EGFR-TKI 类药物无论在晚期肺癌还是早期肺癌辅助治疗中战胜经典的化疗方案,成为 EGFR 突变肺癌患者的一线用药。

IPASS 研究结果表明在晚期肺癌中吉非替尼组与单纯含铂化疗组 12 个月无进展生存期 (PFS) 率分别为 24.9%、6.7%, 吉非替尼显著降低 26% 疾病进展风险^[1], 这一研究奠定了吉非替尼在 EGFR 突变肺癌患者一线治疗中的地位。OPTIMAL 研究结果表明相比于标准一线含铂化疗, 厄洛替尼可显著延长 EGFR 突变的 IIIB~IV 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的 PFS^[2]。与之相似的一项临床研究 ENSURE 在泛亚洲患者中开展, ENSURE 研究结果表明厄洛替尼组和含铂组 PFS 分别为 11.0、5.5 个月, 厄洛替尼一线治疗较化疗显著延长 EGFR 突变阳性的 IIIB/IV 期非小细胞肺癌患者 PFS 近 1 倍, 且表明厄洛替尼对 19 外显子缺失者获益更大^[3]。尽管第 1、2 代 EGFR-TKI 在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中疗效显著, 但难以透过血脑屏障, 对伴有脑转移的患者疗效差, 尽管耐药机制不完全相同, 但 50%~60% 的患者耐药与 T790M 突变有关, 因此针对 EGFR T790M 突变发展新 1 代的能够透过血脑屏障的 TKI 类药物迫在眉睫^[4]。FLAURA 研究结果表明奥希替尼相比于标准 EGFR-TKI 吉非替尼或厄洛替尼治疗相比能够抑制 EGFR 敏感突变和 EGFR T790M 耐药突变, 并具有抗中枢神经系统转移的临床活性^[5]。目前在对第 1、2 代 EGFR-TKI 进行的 III 期试验中发现治疗过程中或之后大于 50% 的疾病进展患者中检测到 EGFR T790M 突变^[6-7]。对于第 1、2 代 EGFR-TKI 治疗后出现 EGFR T790M 突变的患者, 下一步的治疗方案如何选择, AURA3 研究给了最好的循证医学依据, AURA3 研究^[8]结果显示与铂类联合培美曲塞化疗方案相比, 给予奥希替尼治疗能够显著提高经 EGFR-TKI 治疗进展后 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者的 PFS, 降低疾病进展风险达 70%, AURA3 研究的结果与 I/II 期 AURA 研究^[9]、AURA2^[10]研究结果一致, 基于这些研究美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准奥希替尼上市^[11]。EGFR-TKI 一线用于晚期或转移 EGFR-TKI 突变的 NSCLC 患者已被以上诸多临床研究证实, 但能否用于早期术后辅助治疗一直悬而未决。全球对于 EGFR-TKI 能否用于辅助治疗的研究此前均以失败告终如 BR19^[12]、RADIANT^[13]研究。ADJUVANT^[14]

研究旨在比较吉非替尼对比长春瑞滨/顺铂 (VP) 辅助治疗 II-III A (N1-N2) 期伴 EGFR 突变阳性的 NSCLC 的疗效, 结果显示吉非替尼治疗组的中位无疾病生存期 (DFS) 长达 28.7 个月, 该研究推翻了靶向药物尽数用于晚期、不可做手术、不可化疗患者的现状, 将 EGFR-TKI 靶向治疗研究和可能的临床实践推向疾病的早期阶段即术后辅助治疗。

1.2 EGFR 抑制剂在肺癌中的耐药机制及对策

在携带 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者中, EGFR-TKI 抑制剂是标准的一线治疗, 尽管一线 EGFR-TKI 治疗可以获得较高的肿瘤缓解率, 但大多数患者在治疗 9~13 个月后会疾病进展^[13]。目前研究证实第 1 代 EGFR-TKIs 的耐药机制主要分为以下 3 类^[15-19], 一是 EGFR 通路出现了二次突变: 最常见的是 T790M 突变, 约占 EGFR-TKIs 耐药患者的一半; 二是旁路或下游通路激活: 如 Her2 扩增、MET 扩增、FGFR1 激活、PI3K/AKT 通路活化、BRAF 突变、PTEN 表达缺失等; 三是组织分型转化如肺腺癌向小细胞肺癌转化、上皮细胞向间叶细胞转化。针对第 1 代 EGFR-TKIs 这些耐药机制, 在治疗方面可以根据具体耐药机制来选择不同治疗方法, 如继续使用第 1 代 EGFR-TKIs 治疗联合局部治疗、化疗、MET 基因抑制剂、第 3 代 EGFR-TKIs 等。然而奥希替尼等第 3 代 EGFR-TKIs 在使用一段时间后亦不可避免地会出现耐药, 关于第 3 代 EGFR-TKIs 耐药机制的研究目前还不够明确, 目前研究表明 EGFR 位点的三次突变 (C797、L792、G796) 伴 T790M 突变是目前报道的奥希替尼最常见的耐药机制^[20]。

2 ALK 抑制剂

2.1 ALK 在肺癌中的作用机制及药物

ALK 最早是在间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的一个亚型中被发现的, 因此定名为 ALK, 位于 2 号染色体, 基因突变存在多种癌症中, 3%~7% NSCLC 患者可检出 ALK 重排, 且主要是非吸烟的年轻患者。EML4-ALK 融合是最常见 ALK 重排亚型^[21-22]。目前拥有 ALK 阳性 NSCLC 的药物主要有第 1 代的克唑替尼, 第 2 代的艾乐替尼、布加替尼、色瑞替尼, 第 3 代的有劳拉替尼。

PROFILE 1007 研究表明与标准化疗相比, 克唑替尼可以显著延长既往治疗过的 IIIB/IV 期 ALK 阳性患者的 PFS, 其 PFS 达到 7.7 个月, 显著高于化疗组的 3 个月, 在客观缓解率方面, 克唑替尼比

标准化疗高出3倍多^[23]。PROFILE 1007研究确定了将克唑替尼作为既往治疗过的晚期ALK阳性NSCLC患者的标准治疗。那么克唑替尼是否能使既往未做治疗的晚期ALK阳性NSCLC患者获益呢？PROFILE1014研究^[24]表明与标准含铂类化疗药物相比，克唑替尼能够显著延长无既往治疗史的ALK阳性晚期NSCLC患者的PFS，这一结果在东亚人群中被证实，PROFILE 1029研究表明在东亚人群，与标准含铂化疗方案相比，克唑替尼可使既往未经过系统性治疗的ALK阳性NSCLC患者的PFS显著延长，肿瘤缓解率明显提高^[25]；与之前的研究相一致。以上3个PROFILE研究证实ALK融合突变阳性的患者使用克唑替尼可以获益，为克唑替尼在临床的应用提供了有利的证据。克唑替尼在2011年被FDA批准用于ALK阳性转移性NSCLC患者治疗。

2.2 ALK抑制剂在肺癌中的耐药机制及对策

尽管ALK融合突变阳性的患者使用克唑替尼可以获益，但在使用克唑替尼一年左右后会产生耐药，导致克唑替尼产生耐药的原因总体来说有以下几种：ALK激酶域继发性耐药突变、ALK融合基因拷贝数扩增、旁路和下游通路的激活及上皮间充质转化等。针对克唑替尼耐药开发出了第2、3代的ALK抑制剂。这些ALK抑制剂包括艾乐替尼^[26-28]、色瑞替尼^[29-32]、劳拉替尼^[33-34]、布格替尼^[35]。目前常见的耐药激酶域突变有L1196M、C1156Y、F1174L、L1153R、D1203N、S1206Y、G1260A、G1269A、G1202R等，使得ALK药物耐药机制异常复杂。艾乐替尼效率比克唑替尼强10倍，可对抗大多数的ALK激酶区突变，且对脑病灶控制较好^[26]。J-ALEX研究表明与克唑替尼相比，艾乐替尼使疾病恶化或死亡风险显著降低66%^[27]，ALEX研究^[28]结果进一步表明相比一线标准用药克唑替尼，艾乐替尼可使ALK突变阳性的NSCLC患者疾病进展和死亡风险降低47%显著延长患者PFS。ASCEND-1^[29]、ASCEND-2^[30]、ASCEND-4^[31]及ASCEND-5^[32]研究表明对于克唑替尼治疗但疾病进展的ALK重排NSCLC，色瑞替尼与现有治疗方案相比，可能会使患者获益更多，且对C1156Y突变具有良好活性。劳拉替尼作为第3代ALK抑制剂，可抑制克唑替尼耐药常见的9种突变，具有较强的血脑屏障透过能力，入脑效果较强，特别适合对其他ALK耐药的晚期NSCLC患者^[33]，最近研究^[34]发现劳拉替尼耐药后，患者如果是存在L1198F导致的耐药，可

以重新用回克唑替尼。ALTA研究表明布格替尼是一种新型的ALK和EGFR双重抑制剂，可强效抑制ALK的L1196M突变和EGFR的T790M突变^[35]。克唑替尼耐药后需要根据耐药机制制定对应的策略，包括序贯使用第2、3代ALK抑制剂，克唑替尼联合其他TKI，化疗等。

3 ROS1抑制剂

ROS1属于原癌基因，位于6号染色体上，编码一种与ALK以及胰岛素受体家族相关的孤儿受体酪氨酸激酶^[36]。在多种人类恶性肿瘤中由于染色体重排被激活，重排导致包括完整酪氨酸激酶结构域的ROS1片段与12种伙伴蛋白中的1种发生融合，形成的ROS1融合激酶被持续激活，驱动细胞转化^[37]。NSCLC中约有1%患者发生ROS1重排，像ALK重排一样，ROS1重排也多发生于不吸烟或很少吸烟的患者，且具有腺癌的组织学特性，然而在基因水平，ALK重排和ROS1重排几乎不会发生于同一个肿瘤，它们各自代表了一种NSCLC分子亚型^[38-39]。一系列的临床研究表明ROS1融合的患者使用ALK融合的抑制剂如第1代的克唑替尼，第2代的艾乐替尼、布加替尼、色瑞替尼，第3代的劳拉替尼，具有良好的效果。进一步的研究表明多靶点抑制剂卡博替尼对ROS1融合的患者也有效，尤其是克唑替尼耐药的患者，卡博替尼可以同时抑制9个靶点，其中就包括ROS1融合^[40]。

Shaw教授等公布了I期临床研究(NCT00585195)结果显示克唑替尼对ROS1阳性的进展期肺癌患者治疗高度有效^[41]。据此临床试验，FDA授予克唑替尼突破性药物资格^[42]，用于ROS1阳性NSCLC的潜在治疗。ROS1重排为克唑替尼提供了第2个有效治疗的患者亚群。OO-1201研究结果证实克唑替尼对于ROS1阳性NSCLC的有效率高达72%，13%患者肿瘤完全消失^[43]。基于以上临床研究，克唑替尼2016年又被FDA批准用于ROS1阳性转移性NSCLC患者治疗。

4 RET抑制剂

RET基因位于10号染色体上，编码1个受体酪氨酸激酶。RET蛋白活化后会激活下游的信号通路(包含RAS/RAF/MAPK、PI3K/AKT/MTOR等)，导致细胞增殖、迁移和分化。RET基因的激活突变与人的恶性肿瘤相关。RET基因主要的突变形式是与其他基因发生融。RET基因融合在NSCLC的频率为1%~2%，比较常见于从未吸烟的患者，最常

见的融合形式是 KIF5B-RET^[44]。RET 作为 EGFR 信号通路的旁途径,可能会导致 EGFR-TKI 耐药。目前各项临床研究表明在甲状腺癌中批准的卡博替尼^[45]、凡德他尼^[46]用于抑制 RET 融合的肺癌。同样批准用于甲状腺癌的乐伐替尼^[47],也具有抑制 RET 的功能,从而抑制肿瘤细胞的增殖。相反使用吉非替尼或克唑替尼不具备抑制肿瘤细胞增殖的效果。

在 2018 年 ASCO 大会上公布 LIBRETTO-001 研究结果,结果表明在携带 RET 突变的癌症中,高选择性 RET 抑制剂 LOXO-292 I 安全性及耐受性良好,对于 RET 基因突变和基因融合患者表现出良好的抗肿瘤活性,RET-KIF5B 基因融合的非小细胞肺癌患者反应率达 81%,LOXO-292 入脑能力很强,可以防止 RET 基因融合的癌细胞躲在脑内作恶^[48]。

5 ERBB2 抑制剂

ERBB2 是原癌基因人类表皮生长因子受体 2,定位在 17 号染色体上,在多种肿瘤中存在多拷贝扩增现象^[49]。研究发现 ERBB2 是大部分 ERBB 家族成员的优先二聚化配体。ERBB2 基因异常的肿瘤表现出强的转移能力和浸润能力,对化疗的敏感性也较差,且易复发。2%~4% NSCLC 患者中存在 ERBB2 突变,其中最常见的突变是 exon 20 内插入突变。exon 20 插入突变导致 ERBB2 激酶活性的激活并增强其下游的信号通路,随后导致细胞存活、增强细胞浸润性及致瘤性^[50]。目前常用的药物有阿法替尼、拉帕替尼、来那替尼以及曲妥珠单抗。

研究表明与厄洛替尼相比,阿法替尼二线治疗肺鳞癌明显改善了中位生存期(OS)和 PFS,HER2 突变的存在与阿法替尼和厄洛替尼治疗后有利的 PFS 和 OS 相关^[51]。经下一代测序证实肺鳞状细胞癌患者将从阿法替尼治疗中获得额外益处。ERBB 突变特别是 HER2 突变,作为阿法替尼治疗的预测生物标志物值得进一步评估。基于此结果,阿法替尼被批准用于肺鳞癌的二线化疗且对 ERBB 突变特别是 HER2 突变的患者可能具有更好的疗效。目前研究显示 ERBB2 基因突变可使拉帕替尼、阿法替尼、来那替尼以及曲妥珠单抗的用药更加有效。研究发现部分 ERBB2 扩增阳性的早期 NSCLC 患者可以在曲妥珠单抗联合其他化疗药物的治疗中受益。ERBB2 蛋白过表达在晚期 NSCLC 患者中比较常见,与患者的预后不良相关。

6 BRAF 抑制剂

BRAF 基因编码一种丝/苏氨酸特异性激酶,是

RAF 家族的成员之一,位于 7 号染色体上,参与调控细胞内多种生物学事件,如细胞生长、分化和凋亡等^[52]。BRAF 是 RAS/RAF/MAPK 通路重要的转导因子,BRAF 蛋白激活后导致 MEK/ERK 的激活,通过转录物或非转录物的方式影响肿瘤进展^[53]。在 1%~3% NSCLC 患者体细胞中 BRAF 发生突变,其中大部分为腺癌患者^[54]。BRAF 基因突变的患者对使用维罗非尼^[54]、达拉非尼、曲美替尼^[55]可能有一定疗效。另外 1 个发生在 BRAF 11 号外显子上的点突变 Y472C,虽然其发生频率较低,但研究认为携带该突变的患者对达沙替尼的治疗可能较为敏感^[56]。

7 VEGF 抑制剂

血管生成促进了肿瘤形成、生长和转移,VEGFR 有 3 个成员:VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3,其中 VEGFR-2 主要表达在血管内皮细胞,是 VEGF 的主要受体。VEGFA/VEGFR-2 是诱导血管生成的最主要通路。目前抗血管生成药物的机制主要是抑制血管生成、调控肿瘤微环境。针对这些靶点的抗血管生成药物主要有贝伐单抗、重组人血管内皮抑制素注射液、阿帕替尼及新上市的安罗替尼等。

ECOG 4599 研究证实在晚期 NSCLC 治疗中卡铂+紫杉醇联合贝伐单抗组与卡铂+紫杉醇组相比 OS 显著延长 2.3 个月,达到 12.5 个月^[57]。AVAIL 研究比较了吉西他滨+顺铂及其该方案联合贝伐单抗的治疗效果^[58]。与不联合贝伐单抗组相比,联合贝伐单抗组 PFS 显著延长。BEYAND 研究证实贝伐单抗联合铂化疗一线治疗中国非鳞性 NSCLC 患者可以带来具有临床意义的 PFS 延长^[59]。ALTER 0303 研究旨在探讨安罗替尼作为晚期 NSCLC 三线治疗的有效性和安全性^[60],2018 年 ASCO 大会上 ALTER 0303 研究成果发表,该研究证实与野生型 EGFR 患者相比,EGFR 突变且对第 1 代 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 患者接受安罗替尼治疗具有更长的 OS;与安慰剂组相比,总生存期提升了 1 倍。同时安罗替尼为老年患者的三线治疗提供选择,延长老年患者的生存,且耐受性良好。

8 结语

肺癌的分子靶向治疗发展迅速,随着诸多临床研究的开展使越来越多的分子靶向药物被推向临床应用。但因为肺癌分子靶向治疗涉及的分子靶点及信号通路众多,肺癌发病机制复杂,同一患者同一种病理类型中有时同时存在多个基因突变,单一靶

点的靶向药物对这种共存突变的患者来说显得无能为力,且靶向治疗的耐药问题也是制约靶向药物治疗疗效的一大障碍。因此发展多靶点的靶向药物或多种不同机制的靶向药物联用,以及克服靶向耐药将是接下来努力的方向。

参考文献

- [1] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [2] Zhou C, Wu Y L, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- [3] Wu Y L, Zhou C, Liang 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, randomised, open-label, ENSURE study [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(9): 1883-1889.
- [4] 郑礼胜, 崔艳丽, 金玉洁, 等. 非小细胞肺癌 EGFR-T790M 突变药物的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(7): 1381-1387.
- [5] 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.
- [6] Oxnard G R, Arcila M E, Sima C S, *et al.* Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1616-1622.
- [7] Yu H A, Arcila M E, Rekhtman N, *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [8] Mok T S, Wu Y L, Ahn M J, *et al.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 76(7): 629-640.
- [9] Jänne P A, Yang J C, Kim D W, *et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [10] Yang J, Ramalingam S S, Jänne P A, *et al.* LBA2-PR: osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S152-S153.
- [11] FDA. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer [OL]. [2015-11-13]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm>.
- [12] Goss G D, O'Callaghan C, Lorimer I, *et al.* Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3320-3326.
- [13] Kelly K, Altorki N K, Eberhardt W E, *et al.* Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4007-4014.
- [14] Zhong W Z, Wang Q, Mao W M, *et al.* Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 139-148.
- [15] Kobayashi S, Boggon T J, Dayaram T, *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792.
- [16] Yu H A, Arcila M E, Rekhtman N, *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247.
- [17] Nurwidya F, Takahashi F, Murakami A, *et al.* Acquired resistance of non-small cell lung cancer to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Respir Investig*, 2014, 52(2): 82-91.
- [18] Zhang K, Yuan Q. Current mechanism of acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors and updated therapy strategies in human nonsmall cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(Supplement): C131-C137.
- [19] Oxnard G R, Arcila M E, Sima C S, *et al.* Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1616-1622.
- [20] Ou S I, Cui J, Schrock A B, *et al.* Emergence of novel and dominant acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G796S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib [J]. *Lung Cancer*, 2017, 108: 228-231.
- [21] Choi Y L, Takeuchi K, Soda M, *et al.* Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 4971-4976.

- [22] Soda M, Choi Y L, 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.
- [23] Shaw A T, Kim D W, Nakagawa K, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385-2394.
- [24] 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, 71(23): 2167-2177.
- [25] Lu S, Mok T, Lu Y, *et al.* Phase 3 study of first-line crizotinib vs pemetrexed-cisplatin/carboplatin in East Asian patients with ALK+ advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15 Suppl): 9058.
- [26] Gadgeel S M, Gandhi L, Riely G J, *et al.* Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1119-1128.
- [27] 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.
- [28] Peters S, Camidge D R, Shaw A T, *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838.
- [29] Kim D W, Mehra R, Tan D S W, *et al.* Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 452-463.
- [30] Crinò L, Ahn M J, De Marinis F, *et al.* Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2866-2873.
- [31] Soria J C, Tan D S W, Chiari R, *et al.* First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917-929.
- [32] Shaw A T, Kim T M, Crinò L, *et al.* Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 874-886.
- [33] Shaw A T, Friboulet L, Leshchiner I, *et al.* Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 54-61.
- [34] Shaw A T, Felip E, Bauer T M, *et al.* Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1590-1599.
- [35] Gettinger S N, Bazhenova L A, Langer C J, *et al.* Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1683-1696.
- [36] Bergeth K, Shaw A T, Ou S H, *et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-870.
- [37] Davies K D, Doebele R C. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15): 4040-4045.
- [38] Gainor J F, Shaw A T. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions [J]. *Oncologist*, 2013, 18(7): 865-875.
- [39] Shaw A T, Kim D W, Mehra, *et al.* Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1189-1197.
- [40] Drilon A, Somwar R, Wagner J P, *et al.* Crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10): 2351-2358.
- [41] 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.
- [42] Lin J J, Shaw A T. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): 1611-1625.
- [43] Wu Y L, Yang J C, Kim D W, *et al.* Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(14): 1405-1411.
- [44] Suehara Y, Arcila M, Wang L, *et al.* Identification of KIF5B-RET and GOPC-ROS1 fusions in lung adenocarcinomas through a comprehensive mRNA-based screen for tyrosine kinase fusions [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6599-6608.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Nishio M, Horai T, Horiike A, *et al.* Phase 1 study of lenvatinib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 538-544.
- [48] Loxo Oncology. LIBRETTO-001: A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers [OL]. [2018-06-01]. <https://www.epicsciences.com/news-events/calendar-events/060118>.
- [49] Stephens P, Hunter C, Bignell G, *et al.* Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours [J]. *Nature*, 2004, 431(7008): 525-526.
- [50] Arcila M E, Chaft J E, 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.
- [51] Goss G D, Felip E, Cobo M, *et al.* Association of ERBB mutations with clinical outcomes of afatinib- or erlotinib-treated patients with lung squamous cell carcinoma: secondary analysis of the LUX-Lung 8 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): 1189-1197.
- [52] Davies H, Bignell GR, Cox C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954.
- [53] Kim S M, Kim H, Jang K W, *et al.* EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling induces acquired resistance to GSK2118436 in BRAF V600E-mutant NSCLC cell lines [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1627-1636.
- [54] Robinson S D, O'Shaughnessy J A, Cowey C L, *et al.* BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma with metastases to the brain responding to treatment with vemurafenib [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 326-330.
- [55] 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.
- [56] Sen B, Peng S, Tang X, *et al.* Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(136): 136ra70.
- [57] Brahmer J R, Gray R, Schiller J H, *et al.* ECOG 4599 phase III trial of carboplatin and paclitaxel ± bevacizumab: Subset analysis of survival by gender [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): 4012.
- [58] Hirs V, Ramlau R, Von P J, *et al.* Final safety results of BO17704 (AVAiL): a phase III randomized study of first-line bevacizumab (Bv) and cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (pts) with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15 Suppl): e11506.
- [59] Zhou C, Wu Y L, Chen G, *et al.* BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2197-2204.
- [60] Han B, Li K, Wang Q, *et al.* Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.