

非小细胞肺癌分子靶向治疗研究进展

王淑云 孙玉萍

(山东大学附属济南市中心医院肿瘤科, 山东 济南 250013)

[摘要] 肺癌是全球范围内肿瘤相关死亡的首要原因,其中 80%~85% 为非小细胞肺癌(NSCLC)。近年来,随着分子靶向药物治疗进展,NSCLC 患者的生存时间不断延长。因其具有显著的疗效和较低的毒性,部分分子靶向药物已取代传统化疗成为标准一线治疗药物。但由于难以避免的获得性耐药,大多数患者在几年内出现复发进展。近年来用于克服耐药的新一代靶向药物也陆续问世,并获得了显著的疗效。本文主要综述目前 NSCLC 中明确的驱动基因及相应分子靶向治疗药物临床应用进展。

[关键词] 癌,非小细胞肺;分子靶向治疗;受体,表皮生长因子;间变性淋巴瘤激酶;ROS 原癌基因 1;原癌基因 B-Raf;原癌基因 RET

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

肺癌是全球范围内肿瘤相关性死亡的首要疾病,也是严重危害着我国人民健康的重大疾病,其中 80%~85% 为非小细胞肺癌(NSCLC)^[1]。NSCLC 的治疗一直是研究的热点和难点。本世纪初,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的发现,及其酪氨酸激酶抑制剂的成功应用,开启了晚期 NSCLC 靶向治疗的时代。随着研究的不断深入与拓展,多种分子驱动基因陆续被发现,包括间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS 原癌基因 1(ROS1)和原癌基因 B-Raf(BRAF)等。针对这些特定突变位点的靶向药物及个体化治疗,也逐渐进入临床,改变了晚期 NSCLC 的治疗策略。目前接受靶向敏感突变位点治疗的 NSCLC 患者的中位生存期达 3~4 年,甚至更长;而没有靶向突变位点治疗的患者中位生存期仅有 1 年。分子靶向治疗仍很难治愈癌症。

临床应用结果提示我们,NSCLC 的分子靶向药物治疗最终都会出现耐药,因此,新的克服耐药的分子靶向药物及不同治疗策略也陆续问世。本文总结了目前在 NSCLC 治疗研究中发现的致癌突变靶点及相应的药物,及这些药物获得性耐药的相关机制,并展望了 NSCLC 分子靶向治疗的发展趋势。

1 EGFR 基因突变

最初,由于观察到相当一部分 NSCLC 的患者有 EGFR 表达,针对未选择的人群可应用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗^[2]。但是早期在未选择人群中进行的临床研究结果却并不令人满意^[3-5]。与此同时有学者发现,一小部分人群——东

亚、年轻、不吸烟或者少吸烟的女性腺癌患者,对 EGFR-TKIs 治疗有着显著的敏感性^[6]。通过分析敏感者的病理标本发现,EGFR-TKIs 治疗有效与 EGFR 激酶结构域突变有关^[7]。随后,在针对 EGFR 突变的 NSCLC 患者进行的 II 期临床研究显示,EGFR-TKIs 治疗的客观反应率(ORR)为 65%~78%,其中位无进展生存期(mPFS)为 8.9~9.7 个月^[8],III 期临床试验也证实了在一线治疗中,吉非替尼或者厄洛替尼优于化疗(ORR 为 62%~83%与 18%~47%,mPFS 为 9.2~13.1 个月与 4.6~6.3 个月)^[9]。值得注意的是,IPASS 研究显示,在临床和人口学特征一致但没有 EGFR 敏感突变的患者中 EGFR-TKIs 疗效低于化疗,并证明了 EGFR 突变状态的分子分型对于治疗选择的重要性。基于上述的研究结果,厄洛替尼、吉非替尼分别在 2013 年和 2014 年被批准用于 EGFR 19 Del 或 L858R 突变的转移性 NSCLC 患者的一线治疗。

尽管一代 EGFR-TKIs 疗效显著,但是患者的获得性耐药却是难以避免。最常见的耐药机制是 EGFR20 外显子中的次级单碱基被取代,从而导致 T790M 突变^[10]。对一代 EGFR-TKIs 耐药的肿瘤进行活检发现,几乎有一半存在 T790M 突变^[11]。为了克服 T790M 突变引起的耐药,研究人员开发了一种与 EGFR 中 C797 共价结合的不可逆抑制剂。阿法替尼是一种不可逆的二代 EGFR-TKIs,在临床前模型中对于 L858R/T790M 以及 19 Del/T790M 混合突变有强大的抑制作用^[12],但在 II/III 期研究(LUX Lung 1)中对于吉非替尼或厄洛替尼治疗后进展的患者反应率仅为 7%,且药物耐受性不佳^[13]。阿法替尼对 T790M 的疗效欠佳和药物耐受性差的原因在于治疗窗狭窄,患者抑制 T790M 所

需的阿法替尼浓度超过了抑制野生型 EGFR 所需的浓度^[14]。但是由于阿法替尼对 EGFR 19 Del 或 L858R 突变的选择性增强,可使用较低剂量的阿法替尼作为一线治疗。在一项 III 期临床试验中,阿法替尼一线治疗的 ORR(56%与 23%)和 mPFS(11.1 个月与 6.9 个月)均显著优于化疗^[15],因此在 2013 年阿法替尼被批准用于一线治疗携带 EGFR 19 Del 或 L858R 突变的转移性 NSCLC。在 III 期临床试验 (ARCHER 1050)中,另一个二代 EGFR-TKIs 达克替尼一线治疗 NSCLC 与吉非替尼相比较,也显示出了良好的临床疗效,具有更长的 mPFS(14.7 个月与 9.2 个月)和中位总生存期(34.1 个月与 26.8 个月)^[16]。

由于二代 EGFR-TKIs 并不能够有效地抑制 T790M 突变,促成了三代 EGFR-TKIs 的出现,能够有效地和不可逆地抑制 EGFR 19Del/T790M 和 L858R/T790M,且对野生型 EGFR 表现出低亲和力。在 I 期的临床研究(AURA)中,对于接受一线 EGFR-TKIs 治疗后进展的 EGFR T790M 阳性的 NSCLC 患者,三代 EGFR-TKIs 奥希替尼效果更显著,其 ORR 为 61%,mPFS 为 9.6 个月^[17],且与一代和二代 EGFR-TKIs 相比较,奥希替尼毒性降低,皮疹和腹泻的发生率更低。随后的 II 期临床试验(AURA extension 和 AURA 2)证实了 T790M 阳性患者的反应率为 60%~70%^[18],因此,2015 年奥希替尼被加速批准应用于一代和二代 EGFR-TKIs 治疗进展且 T790M 阳性的 NSCLC 患者。随后的 III 期临床试验(AURA 3)显示,对于一线 EGFR-TKIs 治疗后进展的 T790M 阳性患者,奥希替尼显著优于化疗(ORR 为 71%与 31%,mPFS 为 10.1 个月与 4.4 个月)^[19],基于此 2017 年奥希替尼完全获批应用于此类患者。此外,奥希替尼具有较强的血脑屏障穿透性,对于颅内转移的 ORR 和疾病控制率分别为 54%和 92%^[20]。

虽然奥希替尼主要应用于抑制 EGFR L858R/T790M 以及 19 Del/T790M 混合突变,但是在没有 T790M 阳性的情况之下,其也是 EGFR 19 Del 和 L858R 突变的高效的抑制剂。一项 III 期临床研究(FLAURA)对比了一线奥希替尼与一代 EGFR-TKIs(吉非替尼或厄洛替尼)治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效,结果显示奥希替尼显著改善了 mPFS(18.9 个月与 10.2 个月)^[21]。这一结果直接促使奥希替尼在 2018 年被批准用于一线治疗转移性 EGFR 突变型 NSCLC 患者。

如前文所述,约一半的一代 EGFR-TKIs 耐药的患者未检测到 EGFR T790M 突变,克服其他耐药机制的策略仍在研究中。研究发现,通过增加拷贝数或激活突变来激活旁路信号通路是常见的脱靶耐药机制,例如吉非替尼或厄洛替尼治疗进展的病例中约 5%的肿瘤中检测到了 MET 扩增^[11],约有 10%出现了 HER2 扩增^[22],还有约 1%~2%的肿瘤中检测到了 BRAF 或者 PIK3CA 的激活突变。针对旁路活化的联合治疗策略目前正处于临床试验中,例如 EGFR-TKIs 和 MET 抑制剂的联合应用。在一部分既无 T790M 突变又无旁路活化的病例中,检测到了细胞表型转化^[11]。例如,对一代 EGFR-TKIs 治疗进展的患者进行穿刺活检发现,分别约 10%和 1%~2%的患者出现小细胞肺癌转化和上皮-间质转化^[11,23]。EGFR 突变的 NSCLC 患者出现小细胞肺癌转化后与经典的小细胞肺癌具有相同的分子特征,因此,可能会对类似的化疗方案比较敏感。

随着奥希替尼在 NSCLC 一线治疗中的广泛应用,肿瘤的耐药机制也随之改变。针对一代和三代 EGFR-TKIs 序贯治疗进展的患者所进行的临床前研究和临床标本分析中发现,一些患者出现了三级 C797S 突变(即 L858R/T790M/C797S 或 19Del/T790M/C797S),进而对三代 EGFR-TKIs 如奥希替尼出现耐药,且在奥希替尼一线治疗进展的患者中也观察到了 C797S 突变^[24]。

2 ALK 基因重排

在 NSCLC 患者中,ALK 重排的发生率约 5%,其中约 95%为 2 号染色体异位导致的 ALK 基因与 EML4 基因的融合突变^[25]。EML4 的启动子和寡聚化结构域介导了 ALK 的异常表达和非配体依赖性激活。在 I 期和 II 期临床试验(PROFILE 1001 和 1005)中,一代 ALK-TKIs 克唑替尼用于治疗化疗耐药的 ALK 重排的 NSCLC 患者,研究结果显示 ORR 为 50%~61%^[26],基于此,2011 年克唑替尼被 FDA 批准用于治疗该类患者。随后的 III 期研究表明,对于 ALK-TKIs 初治的患者,无论在几线治疗中克唑替尼均明显优于化疗^[27]。在一线治疗中(PROFILE 1014),与化疗结果相比较,克唑替尼显著地延长了 PFS(7.0 个月与 10.9 个月)和 ORR(45%与 74%)^[27],确立了克唑替尼作为 ALK 重排 NSCLC 的首选一线治疗地位。最近一项针对东亚人群的 III 期临床研究 PROFILE 1029 显示,克唑替

尼一线治疗的中位 PFS 更是达到了 11.1 个月,而化疗仅 6.8 个月,克唑替尼治疗 ORR 达到了 87.5%,而化疗仅为 45.6%^[28]。

尽管疗效显著,但大多数患者在克唑替尼治疗后 1 年内复发。对克唑替尼耐药的临床标本进行分析发现,ALK 酪氨酸激酶结构域中的获得性突变约 20%,ALK 扩增约 8%。除此之外,也发现了其他脱靶机制,如 EGFR 和其他旁路的激活、上皮-间质转化、小细胞肺癌转化等^[29]。除了 EGFR 和 Src 等经典旁路外^[30],ALK 重排的 NSCLC 患者中也发现了 IGF1R 或者 HER 家族的其他成员的旁路信号通路^[31]。临床前模型的研究结果证明,通过靶向 ALK 和旁路信号通路的联合治疗来克服脱靶耐药是合理的^[32]。

随后又开发了二代 ALK-TKIs(色瑞替尼、阿来替尼和布加替尼),并批准用于治疗克唑替尼难治性 ALK 重排的 NSCLC 患者^[33-34]。在克唑替尼治疗进展后的患者中,对二代 ALK-TKIs 治疗敏感的患者约 50%,其余的大多数患者病情稳定,证实 ALK 重排的 NSCLC 病人在克唑替尼治疗出现复发进展后仍然对 ALK 信号通路敏感。有趣的是,由于二代 ALK-TKIs 间的结构差异导致了不同的耐药机制,因此,在二代 ALK-TKIs 治疗进展后的肿瘤中,约 50% 发生了 ALK 融合基因耐药突变,且每个 TKI 的耐药机制不完全相同;最常见的耐药突变是 ALK G1202R,具有高度难治性,而且对多种二代 TKIs 耐药。

关于二代 ALK-TKIs 在一线治疗中的应用,ASCEND-4 研究显示,色瑞替尼一线治疗的 mPFS 显著优于化疗(16.6 个月与 8.1 个月),但该研究中对对照组所用化疗方案并非标准一线治疗,且副作用发生率高,包括 2/3 以上的患者出现了胃肠道副作用,这限制了色瑞替尼在一线治疗中的使用^[35]。近期一项 III 期临床试验,对比了阿来替尼或克唑替尼作为一线治疗的疗效,研究结果显示阿来替尼的 mPFS 显著优越于克唑替尼(34.8 个月与 10.9 个月)^[36],因此,阿来替尼被批准作为一线治疗的优选药物。

针对一代和二代 TKIs 耐药中出现的 ALK 突变,开发了三代 ALK-TKI 劳拉替尼,目前处于临床试验阶段。劳拉替尼可以克服所有临床观察到的单一的 ALK 耐药突变,包括 G1202R 突变^[37]。在 I 期临床试验中,46% 的 2 种或 2 种以上 TKIs 治疗后的患者对劳拉替尼敏感^[38]。虽然没有发现单一

的 ALK 突变会对劳拉替尼产生耐药,但对劳拉替尼耐药病例的早期研究中发现,劳拉替尼耐药的患者中存在着复合突变(即 2 个或 2 个以上的 ALK 突变)^[39]。临床前模型的研究显示,这些复合突变是使用一代、二代和三代 ALK-TKIs 进行序贯治疗后产生的。因此,目前正在进行的临床试验关于劳拉替尼一线治疗策略是否可阻止耐药性突变的发生也是值得期待的。

在目前的临床实践中,阿来替尼是 ALK 重组肺癌患者一线治疗中最常用的 TKI。但由于阿来替尼被确立为一线治疗方案的时间较短,至今还没有临床数据来指导一线阿来替尼治疗进展后的二线治疗。对阿来替尼和克唑替尼同时耐药的病例分析发现,29% 的患者有 G1202R 突变,另有 12% 的患者有 I1171T/N/S 突变。最近的研究又发现,其他 ALK-TKIs 对阿来替尼耐药的患者有效,例如,劳拉替尼对 G1202R 有效^[38],而色瑞替尼、布加替尼或者劳拉替尼可用于 I1171T/N/S 突变的患者。在阿来替尼治疗后复发没有 ALK 突变的患者中,由于其耐药机制是脱靶耐药(即非 ALK 依赖性耐药),再使用其他的 ALK 抑制剂进行治疗可能并不能获益^[38]。可考虑化疗或尝试联合其他治疗,例如应用 SHP2 抑制剂等进行治疗。

3 ROS1 基因重排

ROS1 重排在 NSCLC 患者中的发生率为 1%~2%^[40],最常见的融合伴侣是 CD74 (40%~45%)。克唑替尼作为一种多靶点 TKI,可有效抑制 ROS1, I 期临床试验研究结果显示 ORR 为 72%,mPFS 为 19.2 个月^[41],基于此被 FDA 批准为治疗 ROS1 重排 NSCLC 患者的唯一药物。随后的 II 期临床研究也进一步证实,克唑替尼治疗效果显著而且药效持久^[42]。

尽管如此,大多数患者会在 2 年内复发,在克唑替尼耐药的 ROS1 重排的 NSCLC 患者中 53% 产生 ROS1 基因突变(即靶标耐药)。最常见的耐药突变是 G2032R,类似于 ALK G1202R 突变。多靶点的 TKI 卡博替尼对于治疗克唑替尼耐药的突变包括 G2032R 和 D2033N 表现出了临床前活性^[43],但卡博替尼耐受性差,限制了其临床应用。劳拉替尼也是 ROS1 的有效抑制剂,在一项含 12 例 ROS1 重排的 NSCLC 患者的 I 期研究中,6 例获得了部分缓解,其中 2 例曾接受过克唑替尼的治疗^[38]。关于劳拉替尼对 G2032R 耐药突变有效性的临床前研究显

示,劳拉替尼抑制 G2032R 所需要的浓度是抑制非 ROS1 突变所需浓度的 100 倍以上^[44]。TPX-0005 是一种用于克服 ROS1 G2032R 耐药突变的 ALK/ROS1/TRK 抑制剂,目前正处于临床试验阶段^[45]。

4 BRAF 基因突变

约 2%~4% 的 NSCLC 患者存在 BRAF 突变,其中 50% 为经典 V600E 突变,另 50% 为非 V600E 突变。达拉非尼是 BRAF 单体的选择性靶点,该靶点是 V600E 突变型 BRAF 特有的信号机制,达拉非尼在黑色素瘤的临床试验中获得了成功。进一步的研究证明 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂联合治疗可以增加治疗效果和改善耐受性,由此确定了两者的联合治疗作为转移性黑色素瘤的标准治疗。在化疗以后 BRAF V600E 突变的 NSCLC 患者中,达拉非尼联合曲美替尼(MEK 抑制剂)治疗的 ORR 为 64%^[46],而达拉非尼单药治疗的 ORR 为 33%。两药联合的 mPFS 为 9.7 个月,而达拉非尼单药治疗的 mPFS 为 5.5 个月。基于此,达拉非尼联合曲美替尼被批准用于治疗具有 BRAF V600E 突变的转移性 NSCLC 患者。达拉非尼/曲美替尼对未接受过治疗的患者和化疗后的患者疗效相似(mPFS 为 10.9 个月,ORR 为 64%)。联合治疗后耐药的分子机制仍在研究中,最近的病例报告发现,在达拉非尼/曲美替尼治疗后进展的患者中出现了 NRAS Q61K 突变,这表明黑色素瘤和结直肠癌一样,介导耐药的关键可能是获得性 MAPK 途径改变^[47]。

5 RET 基因重排

NSCLC 患者中 RET 重排的发生率为 1%~2%,最常见的融合伴侣是 KIF5B(72%)^[48]。目前,还没有被批准用于治疗 RET 重排 NSCLC 病人的药物。然而,一些多靶点 RET 抑制剂(卡博替尼、乐伐替尼和凡德他尼)已被批准用于 RET 点突变的甲状腺髓样癌的治疗。在 II 期临床研究中,卡博替尼和凡德他尼在 NSCLC 患者治疗中的 ORR 分别为 28% 和 18%~47%^[49]。由于这些多靶点抑制剂最初被开发用于靶向其他激酶,在用于治疗 RET 重排的 NSCLC 患者时,与其他分子(例如 ALK、ROS1、EGFR)的靶向治疗相比具有显著的毒性和更低的 ORR。但是多靶点抑制剂的许多副作用与 VEGFR 同时被抑制有关,因此,许多避开 VEGFR 的 RET TKIs 正在研究中。

最近,多种选择性 RET 抑制剂已进入临床试

验阶段。BLU-667 是一种 RET 选择性抑制剂,用于靶向 RET 突变以及最常见的 RET 融合。与多靶点抑制剂相比,BLU-667 在临床前模型中对 RET 突变的疗效增高^[50]。在一项包括 19 例 RET 融合的 NSCLC 患者 I 期临床试验结果的初步分析中,14 例包括已经接受过 RET 靶向药物治疗的患者可评估的 ORR 为 50%。同样,另一种选择性 RET 抑制剂 LOXO-292 在 I 期研究中,也表现出了较高的活性和较好的耐受性,RET 重排的 NSCLC 患者的 ORR 为 65%^[51]。

6 其他常见突变

NSCLC 患者中 MET 14 外显子跳跃的发生率为 2%~3%,且常见于腺鳞状或肉瘤样肿瘤中^[52],部分多靶点抑制剂对该突变类型病人治疗有效。在 PROFILE 1001 研究的扩展队列中,66% 患者对克唑替尼治疗有反应。病例报告还证明,卡博替尼和研究性 MET-TKIs Glesatinib 和 Capamatinib 可有效治疗这种突变的 NSCLC 患者。临床前研究和病例报告发现,获得性酪氨酸激酶结构域突变是介导耐药的关键机制。尽管这些突变对于 I 型 MET 抑制剂(例如克唑替尼和卡博替尼)耐药,但它们仍然对 II 型抑制剂如 Glesatinib 和 Cabozantinib 敏感。

KRAS 激活突变也是 NSCLC 患者中常见的突变类型之一,发生率 25%~30%。但靶向 KRAS 本身或其下游效应物的抑制剂,均未获得理想效果。针对 KRAS 变构口袋的特异性抑制剂在临床前模型中得到了可观的结果,并且有望能够很快进入临床试验。

7 总结及展望

目前靶向治疗的发展极大地改善了敏感突变 NSCLC 患者的预后,但仍有超过 50% 的 NSCLC 患者,包括具有 KRAS 突变的患者,无有效的分子靶向药物进行治疗。此外,对于接受分子靶向治疗的患者,获得性耐药仍然是一个难以解决的问题。部分新一代抑制剂已经成功地克服了分子靶向耐药突变,特别是对于 EGFR 或 ALK 的 NSCLC 患者,也可能导致更多的耐药机制的产生。期待未来有更多更有效的药物或联合治疗策略,进一步改善 NSCLC 患者预后,为患者带来更多生存获益。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics,

- 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(1):7-30.
- [2] FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (the IDEAL 1 trial)[J]. J Clin Oncol, 2003,21(12):2237-2246.
- [3] GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The tarceva lung cancer investigation trial[J]. J Clin Oncol, 2007,25(12):1545-1552.
- [4] KIM E S, HIRSH V, MOK T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (interest): A randomised phase III trial[J]. Lancet, 2008,372(9652):1809-1818.
- [5] THATCHER N, CHANG A, PARIKH P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (iressa survival evaluation in lung cancer)[J]. Lancet, 2005,366(9496):1527-1537.
- [6] FUJIWARA K, KIURA K, UEOKA H, et al. Dramatic effect of ZD1839 ('Iressa') in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status[J]. Lung Cancer, 2003,40(1):73-76.
- [7] PAEZ J G, JÄNNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004,304(5676):1497-1500.
- [8] MORITA S, OKAMOTO I, KOBAYASHI K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. Clin Cancer Res, 2009,15(13):4493-4498.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] LI D, AMBROGIO L, SHIMAMURA T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in pre-clinical lung cancer models[J]. Oncogene, 2008,27(34):4702-4711.
- [13] MILLER V A, HIRSH V, CADRANEL J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (lux-lung 1): A phase 2b/3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2012,13(5):528-538.
- [14] HIRANO T, YASUDA H, TANI T, et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015,6(36):38789-38803.
- [15] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013,31(27):3327-3334.
- [16] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, 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.
- [17] JÄNNE P A, YANG J C H, 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.
- [18] 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.
- [19] 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, 2017,376(7):629-640.
- [20] GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: Pooled data from two phase II trials[J]. Ann Oncol, 2018,29(3):687-693.
- [21] 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.
- [22] TAKEZAWA K, PIRAZZOLI V, ARCILA M E, et al. HER2 amplification: A potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation[J]. Cancer Discov, 2012,2(10):922-933.
- [23] CAMIDGE D R, PAO W, SEQUIST L V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: Learning from lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014,11(8):473-481.
- [24] RAMALINGAM S S, YANG J C H, LEE C K, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. JCO, 2018,36(9):841-849.
- [25] LIN J J, ZHU V W, YODA S, et al. Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018,36(12):1199-1206.
- [26] CAMIDGE D R, BANG Y J, KWAK E L, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2012,13(10):1011-1019.

- [27] 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.
- [28] WU Y L, LU S, LU Y, et al. Results of profile 1 029, 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.
- [29] KIM H R, KIM W S, CHOI Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transition leads to crizotinib resistance in H2228 lung cancer cells with EML4-ALK translocation[J]. *Mol Oncol*, 2013,7(6):1093-1102.
- [30] CRYSTAL A S, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer[J]. *Science*, 2014,346(6216):1480-1486.
- [31] TANIZAKI J, OKAMOTO I, OKABE T, et al. Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(22):6219-6226.
- [32] MIYAWAKI M, YASUDA H, TANI T, et al. Overcoming EGFR bypass signal-induced acquired resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors in ALK-translocated lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2017,15(1):106-114.
- [33] KIM D W, TISEO M, AHN M J, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(22):2490-2498.
- [34] SHAW A T, KIM D W, MEHRA R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014,370(13):1189-1197.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] ZOU H Y, FRIBOULET L, KODACK D P, 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.
- [38] 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 I trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(12):1590-1599.
- [39] YODA S, LIN J J, LAWRENCE M S, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018,8(6):714-729.
- [40] RIKOVA K, GUO A, ZENG Q, et al. Global survey of phosphorylation signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. *Cell*, 2007,131(6):1190-1203.
- [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] 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.
- [43] KATAYAMA R, KOBAYASHI Y, FRIBOULET L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015,21(1):166-174.
- [44] CHONG C R, 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.
- [45] CUI J J, ZHAI D Y, DENG W, et al. P3.02a-009 TPX-0005: A multi-faceted approach to overcoming clinical resistances from current ALK or ROS1 inhibitor treatment in lung cancer topic: ALK biomarkers[J]. *J Thorac Oncol*, 2017,12(1):S1164-S1165.
- [46] 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.
- [47] ABRAVANEL D L, NISHINO M, SHOLL L M, et al. An acquired NRAS Q61K mutation in BRAF V600E-mutant lung adenocarcinoma resistant to dabrafenib plus trametinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2018,13(8):e131-e133.
- [48] GAUTSCHI O, MILIA J, FILLERON T, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from the global, multicenter RET registry[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(13):1403-1410.
- [49] YOH K, SETO T, SATOUCHI M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (lurex): An open-label, multicentre phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017,5(1):42-50.
- [50] SUBBIAH V, GAINOR J F, RAHAL R, et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers[J]. *Cancer Discov*, 2018,8(7):836-849.
- [51] DRILON A E, SUBBIAH V, OXNARD G R, et al. A phase I study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2018,36(15_suppl):102.
- [52] SCHROCK A B, FRAMPTON G M, SUH J, et al. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations[J]. *J Thorac Oncol*, 2016,11(9):1493-1502.