

## 非小细胞肺癌罕见靶点靶向治疗最新研究进展

李国雨<sup>1</sup>, 何明<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 河北医科大学, 石家庄 050000

<sup>2</sup> 河北医科大学第四医院胸外科, 石家庄 050000

通信作者: 何明 电话: 0311-66696325, E-mail: 2935883213@qq.com

**【摘要】** 靶向治疗的快速发展, 使非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗取得革命性突破。相较于放化疗, 靶向治疗可显著提高 NSCLC 患者的 5 年生存率, 改善其预后。靶向治疗针对的靶点除常见的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变基因外, 我国肺癌人群中还存在诸多罕见靶点, 如间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)、间质表皮转化因子 (mesenchymal to epithelial transition factor, MET)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 等。近年来, 针对这些罕见靶点的新型药物不断更新、相继进入临床使用, 并取得了令人惊艳的疗效。本文对以 ALK、MET、HER2 为靶点的靶向治疗最新研究进展进行梳理和总结, 以期对 NSCLC 的临床治疗提供借鉴。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 靶向药物; 临床试验

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0268-07

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.00.019

## Research Progress of Targeted Therapy at Rare Targets for Non-small Cell Lung Cancer

LI Guo-yu<sup>1</sup>, HE Ming<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

<sup>2</sup> Department of Thoracic Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: HE Ming Tel: 86-311-66696325, E-mail: 2935883213@qq.com

**【Abstract】** The rapid development of targeted therapy has made a revolutionary breakthrough in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Compared with radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy can significantly increase the five-year survival rate and improve the prognosis of NSCLC patients. In addition to the common epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation genes, there are many rare targets for targeted therapy in Chinese lung cancer population, such as anaplastic lymphoma kinase (ALK), mesenchymal to epithelial transition factor (MET), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), etc. In recent years, newly developed medicines for these rare targets have been continuously updated and entered clinical use one after another and have achieved amazing effects. This paper reviews and summarizes the latest research progress of targeted therapy targeting ALK, MET and HER2, in order to provide a reference for the clinical treatment of NSCLC.

**【Key words】** non-small cell lung cancer; targeted therapy; targeted drugs; clinical trials

*Med J PUMCH*, 2021, 12(2):268-274

肺癌是全球癌症相关死亡的主要病因之一，我国每年肺癌新增约 78.7 万，死亡约 63.1 万<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是肺癌的主要病理类型，病情隐匿、生长速度快，患者预后较差。研究显示，局部晚期 NSCLC 患者的 5 年生存率约为 15%，而晚期 NSCLC 仅为 5%<sup>[2]</sup>。近年来，靶向治疗技术取得革命性突破，特别是针对间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）、间质表皮转化因子（mesenchymal to epithelial transition factor, MET）、人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）等突变率较低靶点所研发的靶向治疗药物取得了令人瞩目的疗效，为 NSCLC 患者带来了福音<sup>[3]</sup>。本文对以 ALK、MET、HER2 为靶点靶向治疗 NSCLC 的最新研究进展综述如下。

## 1 针对间变性淋巴瘤激酶基因突变的靶向治疗

ALK 与棘皮动物微管相关蛋白样 4（echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4）融合（ALK 重排）已被证实是 NSCLC 的致癌驱动因子。EML4-ALK 融合基因表达的致癌融合蛋白，通过激活 ALK 酪氨酸激酶功能及其下游信号通路，包括 Ras/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）、磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）、Janus 激酶（Janus-activated kinase, JAK）/信号传导及转录激活因子（signal transducers and activators of transcription, STAT），促进细胞增殖、分化并抑制细胞凋亡<sup>[4]</sup>。我国肺腺癌人群中 EML4-ALK 融合基因阳性率为 5.1%，在表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）和 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS）均为野生型的肺腺癌人群中高达 30%~42%<sup>[5-6]</sup>。针对 EML4-ALK 融合基因阳性的 ALK 抑制药物主要有艾乐替尼（alectinib）、色瑞替尼（ceritinib）、布吉他滨（brigatinib）、劳拉替尼（lorlatinib）。

### 1.1 alectinib

alectinib 可阻断 ALK 的活性而发挥抗肿瘤作用。既往研究表明，无论是否存在中枢神经系统转移，alectinib 对 ALK 重排阳性 NSCLC 患者（包括体力状况差的患者）均具有显著的生存获益<sup>[7]</sup>。2020 年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology,

ASCO）报道了 ALEX 研究的更新数据<sup>[8]</sup>。该研究共入组了 303 例晚期 ALK 重排阳性 NSCLC 患者，按 1:1 随机分组并分别接受 alectinib（600 mg×2 次/d,  $n = 152$ ）或 crizotinib（250 mg×2 次/d,  $n = 151$ ）治疗。此前 ALEX 研究显示，相比 crizotinib，ALK 重排阳性的 NSCLC 患者（包括体力状况差的患者）应用 alectinib 治疗能使其无进展生存期（progression-free survival, PFS）显著延长<sup>[9-10]</sup>。最新结果显示，alectinib 组和 crizotinib 组中位随访时间分别为 48.2、23.3 个月，crizotinib 组中位总生存期（median overall survival, mOS）为 57.4 个月，5 年生存率为 45.5%，中位缓解持续时间（median duration of response, mDOR）为 10.8 个月；alectinib 组 mOS 数据仍未成熟（数据越晚成熟，表示有望达到更长的生存时间），5 年生存率为 62.5%（ $HR = 0.67$ , 95% CI: 0.46~0.98,  $P = 0.0376$ ），mDOR 为 28.1 个月（ $HR = 0.45$ , 95% CI: 0.47~0.68,  $P = 0.035$ ）。在基线存在脑转移的患者中，alectinib 组死亡风险比 crizotinib 组降低 42%（ $HR = 0.58$ , 95% CI: 0.34~1.00）；基线无脑转移的患者中，alectinib 组死亡风险比 crizotinib 组降低 24%（ $HR = 0.76$ , 95% CI: 0.45~1.26）。安全性方面，两组均无 5 级不良事件（adverse event, AE）发生，3~4 级 AE 发生率在 crizotinib 组更高（32.0% 比 56.7%）。提示，alectinib 的优势在于不仅对经 crizotinib 治疗后疾病进展或耐药的晚期/转移性 ALK 重排阳性的 NSCLC 有效，对脑转移患者亦有效，且具有较高的安全性，已被多个指南一致推荐为治疗有 ALK 基因突变 NSCLC 的首选药物。目前，ALEX 研究的 alectinib 组人群 mOS 数据成熟度为 37%，从趋势来看，mOS 很有可能接近 10 年，意味着 ALK 重排阳性的 NSCLC 患者可能长期与肿瘤共存，期待 ALEX 研究后续数据的更新。

### 1.2 ceritinib

ceritinib 属于第二代 ALK 抑制剂，是 crizotinib 治疗后效果不佳或出现耐药后的选择药物之一，主要以二线治疗为主。既往研究表明，ceritinib 一线治疗 ALK 重排阳性晚期 NSCLC 具有较好的疗效，且对脑转移灶亦有改善作用<sup>[11-12]</sup>。2020 年 5 月 28 日，我国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）正式批准 ceritinib 单药用于 ALK 重排阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。ASCEND-4 研究表明，相较于常规化疗，给予 ALK 重排阳性晚期 NSCLC 患者 ceritinib（750 mg，空腹服用）一线治疗，mPFS 显著延长（16.6 个月比 8.1

个月,  $HR=0.55$ , 95% CI: 0.42~0.73,  $P<0.001$ )<sup>[13]</sup>。在 ASCEND-4 研究的基础上, 研究者开展了随机、开放标签的 I 期 ASCEND-8 研究, 旨在评估 ceritinib 450 mg 随餐服用与 750 mg 空腹服用治疗 ALK 重排阳性晚期 NSCLC 的疗效及安全性<sup>[14-15]</sup>。药物动力学结果显示, 相对于 750 mg 空腹组, 450 mg 随餐组患者的稳态血药浓度时间曲线下面积 ( $AUC_{0-24h}$ ) 增加 4.0%, 最大血药浓度 (maximum concentration,  $C_{max}$ ) 提高 3%, 中位相对剂量浓度更高 (100% 比 83.7%)。中位随访时间 14.3 个月, 经独立评审委员会评估 450 mg 随餐组 mPFS 仍未达到, 750 mg 空腹组 mPFS 为 12.2 个月。安全性方面, ceritinib 450 mg 随餐组腹泻发生率为 47.7%, 恶心 45.5%, 呕吐 22.7%, 腹痛 22.7%, ceritinib 750 mg 空腹组腹泻 64.4%, 恶心 62.2%, 呕吐 42.2%, 腹痛 31.1%。提示 ceritinib 450 mg 随餐服用一线治疗 ALK 重排阳性晚期 NSCLC 具有较好的疗效, 且安全性更好。

### 1.3 brigatinib

brigatinib 亦属于第二代 ALK 抑制剂, 主要针对 ALK 继发耐药突变, 即 crizotinib 耐药导致 ALK 二次突变的 NSCLC, 其对 F1174C、L1196M、S1206R、E1210K、F1245C 以及 G1269S 突变均有明确的抑制作用, 但对 L1198F、S1206C/Y 原发耐药。既往研究指出 brigatinib 用于治疗 crizotinib 难治性 NSCLC 患者可获得较好的 PFS, 且对颅内病灶的控制率亦较显著<sup>[16]</sup>。2020 年 ASCO 报道了该药对 ALK 抑制剂治疗后进展的 ALK 重排阳性晚期 NSCLC 患者疗效的 II 期研究结果<sup>[17]</sup>: 中位随访 12.4 个月, 既往 alectinib 治疗后 (无论有无 crizotinib 治疗史) 进展的晚期 NSCLC 患者 ( $n=47$ ) 应用 brigatinib 治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 30%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 79%, mDOR 为 6.1 个月, mPFS 为 7.3 个月; 其中 8 例有颅内转移的患者中, 颅内 ORR 为 25%, DCR 为 88%, 颅内 mPFS 未达到。提示 brigatinib 可用于 alectinib 或 crizotinib 耐药的 NSCLC 治疗, 且具有较好的疗效。

### 1.4 lorlatinib

lorlatinib 属于第三代 ALK 抑制剂, 研究表明 lorlatinib 可用于酪氨酸激酶抑制剂治疗疗效欠佳的 ALK 重排阳性/ROS1 突变的 NSCLC 治疗, 且对脑转移患者亦具有较好的疗效<sup>[18]</sup>。2020 年 ASCO 公布了一项评估 lorlatinib 对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂治疗后仅出现颅内进展的晚期 NSCLC 患者 ( $n=22$ ) 疗效的 II 期研究数据<sup>[19]</sup>。颅内 ORR 为 59%, DCR 达 95%; 治疗

1 年时的颅内无进展生存率为 81%。从目前数据来看, lorlatinib 治疗脑转移 NSCLC 的疗效满意。ASCO 亦公布了一项来自法国的真实世界研究, 旨在评价 lorlatinib 治疗 NSCLC 的疗效。该研究共纳入 ALK 重排阳性患者 143 例 (71.5%), ROS1 突变阳性 57 例 (28.5%), 多数患者既往接受过 crizotinib、化疗、脑部放疗或其他靶向治疗, lorlatinib 为三线或多线治疗。结果显示, 中位随访时间 22.1 个月时 ALK 重排阳性患者的 ORR 为 46.2%, DCR 为 86.2%, mDOR 为 8.3 个月, mPFS 为 11.8 个月, mOS 尚未达到; 其中脑转移患者的 ORR 为 41.7%。ROS1 突变阳性患者的 ORR 为 47.1%, DCR 为 88.2%, mDOR 为 5.7 个月, mPFS 为 7.6 个月, mOS 为 20.9 个月; 其中脑转移患者的 ORR 为 37.7%。lorlatinib 治疗期间脑转移进展的患者中, ALK 重排阳性 24 例 (34%), ROS1 突变阳性 8 例 (23%)。安全性方面, 与治疗相关的 1~2 级 AE 中最常见的是高胆固醇血症 (61%)、高甘油三酯血症 (43%)、水肿 (7%) 和认知障碍 (6%)。该研究提示 lorlatinib 不仅对 ALK 重排阳性脑转移的 NSCLC 有较好疗效, 或可用于 ROS1 突变阳性脑转移 NSCLC 的治疗。

## 2 针对间质表皮转化因子基因突变的靶向治疗

MET 是一种编码酪氨酸激酶的癌基因受体, 其基因突变可导致 MET/肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 轴信号通路失调, 参与了肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭和转移。既往研究表明, MET 突变既是一种原发性致癌驱动突变, 亦是获得性靶向治疗耐药性的二级驱动因素<sup>[20]</sup>。NSCLC 中 c-MET 的突变包括点突变、扩增、融合和蛋白过表达。研究显示<sup>[21]</sup>, NSCLC 患者中 MET exon14 跳跃突变约占 3%~4%, 扩增突变为 1%~5%。目前, 针对 MET 突变的靶向药物, 如卡马替尼 (capmatinib)、sym015、沃利替尼 (savolitinib)、替泊替尼 (tepotinib) 在 NSCLC 的治疗中取得了较好疗效。

### 2.1 capmatinib

capmatinib 是小分子 MET 抑制剂, 通过抑制肿瘤生长和进展的下游信号通路发挥抑瘤作用。既往研究表明 capmatinib 治疗 MET 基因突变 NSCLC 患者的 ORR 可达 47%, 且安全性良好<sup>[22-23]</sup>。GEOMETRY mono-1 是一项多中心、非随机、开放标签、多队列的 II 期临床试验, 根据 MET 突变类型、治疗阶段等

因素,入组患者被分配至7个不同的队列<sup>[24]</sup>。在2020年美国癌症研究协会年会(American Association for Cancer Research, AACR)上,GEOMETRY mono-1研究已公布了队列4(经治型,  $n=69$ )和队列5b(初治型,  $n=28$ )的研究数据<sup>[25]</sup>。队列4和队列5b入选的患者为MET exon14跳跃突变(不考虑MET扩增状态/基因拷贝数)ⅢB/Ⅳ期NSCLC患者,其中5%为肺肉瘤样癌、13.4%合并脑转移。主要研究终点为盲化ORR,次要研究终点包括DOR、PFS、OS等。中位随访时间10.2个月,69例经治型患者的ORR为40.6%,DOR为9.72个月,DCR为78.3%,mPFS为5.42个月;28例初治型患者的ORR为67.9%,DOR为11.14个月,DCR为96.4%,mPFS为9.69个月。与治疗相关的AE包括周围性水肿(64.7%)、恶心(35.3%)、疲劳(29.4%)、后背部疼痛(26.5%)、呕吐(26.5%)<sup>[26]</sup>。基于GEOMETRY mono-1的研究结果,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准capmatinib用于治疗MET exon14跳跃突变的晚期NSCLC患者。

## 2.2 sym015

sym015是针对MET的人源化抗体,可通过使MET降解而发挥治疗作用。既往研究表明sym015具有早期抗NSCLC活性的作用,且具有良好的耐受性<sup>[27]</sup>。2020年ASCO报道了临床推荐剂量下其治疗NSCLC疗效及安全性的Ⅱ期临床研究结果<sup>[28]</sup>。该研究共纳入20例MET基因异常的NSCLC患者,包括MET exon14跳跃突变12例、MET基因扩增(MET基因拷贝数 $>5$ 或MET/7号染色体着丝粒数 $>2.2$ )8例。sym015剂量为18 mg/kg第1周期第1天,之后为12 mg/kg每2周1次。中位随访时间7.2个月,部分缓解(partial response, PR)5例(ORR=25%),稳定(stable disease, SD)11例(DCR=80%),疾病进展(progressive disease, PD)2例,疗效无法评价2例。10例未接受过MET靶向治疗的患者中,ORR为50%,DCR为100%,mPFS为6.5个月。10例有MET靶向治疗史的患者中,DCR为60%,mPFS为5.4个月,mOS尚未达到。安全性方面,无因治疗停药或死亡病例;AE发生率为42.2%,其中 $\geq 3$ 级发生率为13.3%,最常见的AE是疲劳(13.3%)和周围水肿(11.1%)。以上研究表明,sym015用于治疗MET突变的患者疗效较为确切,AE可控,期待多中心的临床试验加以验证。

## 2.3 savolitinib

savolitinib是一种新型小分子选择性c-Met抑制剂。动物实验表明,savolitinib具有较好的抗肿瘤活性<sup>[29]</sup>,近期研究显示savolitinib联合奥希替尼(osimertinib)对MET突变致EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的NSCLC患者具有较好的抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。NCT02897479是一项多中心、多队列单臂Ⅱ期研究<sup>[31]</sup>,旨在评估savolitinib在不可切除或转移性NSCLC中的疗效、安全性及药代动力学数据。2020年,ASCO报道了NCT02897479研究结果。截至2019年10月31日,共筛选MET exon14跳跃突变阳性患者87例,其中70例接受savolitinib治疗,中位年龄为68.7岁,92.9%为Ⅳ期,60.0%为经治型患者,24.3%合并脑转移,病理类型为腺癌(57.1%)、肺肉瘤样癌(35.7%)、其他(7.2%)。在全组分析集( $n=70$ )中,ORR为42.9%,mPFS为6.8个月(成熟度50.0%),mOS为14.0个月(成熟度45.7%)。根据病理类型的亚组分析中,病理类型为其他的NSCLC患者ORR为48.8%(95% CI: 32.9%~64.9%),DCR为95.1%(95% CI: 83.5%~99.4%),DOR为9.6个月(未达到),mPFS为9.7个月。值得注意的是,其他病理类型NSCLC患者中,经治型患者的比率较高(66.7%, 30/45),脑转移比率达31%(14/45),savolitinib亦表现出可观的疗效。病理类型为肺肉瘤样癌的20例患者中,ORR为50%(95% CI: 27.2%~72.8%),DCR为90%(95% CI: 68.3%~98.8%),mPFS为5.5个月,DOR尚未达到。在对初治/经治型患者的分析中,前者ORR为54.2%(95% CI: 32.8%~74.5%),DCR为95.8%(95% CI: 78.9%~99.9%),DOR为6.8个月(95% CI: 3.8%~NR);后者的ORR为46.0%(95% CI: 29.5%~63.1%),DCR为91.9%(95% CI: 78.1%~98.3%),DOR尚未成熟,两组均无统计学差异。经治型与初治型患者的ORR、DCR较为相近,可能是由于初治型患者中近50%(13/28)为肺肉瘤样癌,缩短了mPFS(至5.6个月),而经治型患者中肺肉瘤样癌比率相对较低(29%, 12/42),且接受了化疗/免疫/靶向治疗等综合治疗后经治型患者的mPFS达13.8个月。安全性方面,最常见的AE是外周水肿(54.3%)、恶心(44.3%)、谷丙转氨酶/谷草转氨酶升高(各37.1%)、呕吐(24.3%)和低蛋白血症(22.9%)。 $\geq 3$ 级AE发生率为41.4%,导致停药的AE发生率为14.3%。以上研究表明,savolitinib在不可切除或转移性NSCLC中的疗效较佳且安全性可控,

并且对于肺肉瘤样癌亦表现出了很好的效果。

此外,我国首个自主研发的 MET 抑制剂 savolitinib 在 MET exon 14 跳跃突变 NSCLC 患者中显示出良好的抗肿瘤活性,且 AE 多为 1~2 级,因 AE 导致的中断治疗发生率较低(14%),提示具有良好的耐受性<sup>[32]</sup>。期待延长随访时间、进一步观察 savolitinib 在 MET exon 14 跳跃突变 NSCLC 患者中的疗效。

## 2.4 tepotinib

tepotinib 是一种选择性小分子 MET 抑制剂,在基础实验和 I 期临床试验中均显示出抗肿瘤活性。既往研究表明,tepotinib 联合吉非替尼对 MET 蛋白过表达或 EGFR 突变 NSCLC 患者的抗肿瘤作用及耐受性均良好<sup>[33]</sup>。VISION 研究是一项评估 tepotinib 治疗未经 MET 靶向治疗、MET exon14 跳跃突变的 III B/IV 期 NSCLC 患者疗效和安全性的单臂、II 期临床试验<sup>[34]</sup>。2020 年 ASCO 报道了 VISION 的 II 期研究数据。纳入患者中 43% 为初治型,57% 为经治型;99 例组织活检或液体活检阳性,包括初治型(43 例)以及经治型(56 例),整体 ORR 为 46.5%,DOR 达 11.1 个月,DCR 为 65.7%,mPFS 为 8.5 个月。液体活检、组织活检 MET exon 14 跳跃突变阳性患者的疗效无显著性差异,ORR 分别为 48.5%、50%,DOR 为 9.9、15.7 个月,DCR 分别为 65.2%、68.3%。此次,ASCO 大会亦公布了 VISION 研究 MET exon 14 跳跃突变清除率的分析结果。51 例患者中,经循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 检测发现, MET exon 14 跳跃突变的清除率达 67% (34/51),其中 24 例达影像学缓解,30 例达疾病控制。安全性方面,tepotinib 与 capmatinib 类似,亦可引起 3 级以上的间质性肺疾病(3.8%),3 级及以上 AE 发生率为 27.6%,以周围性水肿、恶心和腹泻较常见,32.9% 的患者需减量,11.2% 需永久停药。tepotinib 治疗后改善最显著的症状为咳嗽,其次是呼吸短促、胸痛。基于 VISION 研究结果,日本于 2020 年 3 月 25 日批准 tepotinib 用于不可切除、MET exon14 跳跃突变的晚期或复发性 NSCLC 患者的治疗<sup>[35]</sup>。

## 3 针对人类表皮生长因子受体 2 基因突变的靶向治疗

HER2 主要在乳腺癌组织呈高表达<sup>[36]</sup>,近年来研究发现约 1%~2% 的 NSCLC 患者存在 HER2 激活突变<sup>[37]</sup>,其主要致病机制为 HER2 蛋白过表达、HER2

基因扩增和 HER2 基因突变。尽管 HER2 被认为是治疗 NSCLC 的潜在靶标,但目前尚无批准用于治疗 HER2 突变阳性 NSCLC 的药物。DS-8201 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 是一种新型抗体药物偶联物,由抗 HER2 的人源抗体和 I 型拓扑异构酶抑制剂组成,能精准识别并结合 HER2 高表达甚至低表达的肿瘤细胞,进而发挥抗肿瘤作用。

I 期临床试验结果显示,DS-8201 治疗 HER2 突变 NSCLC 患者的 ORR 达 72.7%<sup>[38]</sup>。在此基础上,研究者开展了多中心 II 期临床研究 (DESTINY-Lung01)<sup>[39]</sup>。该研究入选 42 例 HER2 过表达或有 HER2 激活突变的非鳞状 NSCLC 患者接受 DS-8201 (6.4 mg/kg, 每 3 周 1 次) 治疗,其中位年龄为 63.0 岁 (<65 岁占 59.5%),45.2% 伴中枢神经系统转移,均为美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力评分 0~1 分,多数患者 (90.5%) 曾接受含铂化疗,54.8% 接受过免疫检查点抑制剂治疗。研究的主要终点为独立评审委员会评估的 ORR,其他终点包括 DCR、DOR、PFS 和安全性。截至 2019 年 11 月 25 日,中位随访时间为 8.0 个月,ORR 为 61.9%,DCR 为 90.5%;mDOR 尚未达到 (预估的 mPFS 为 14.0 个月)。安全性方面,所有患者 (42/42) 均出现 AE,其中 ≥3 级者占 64.3% (与药物有关为 52.4%),包括中性粒细胞减少 (26.2%) 和贫血 (16.7%);5 例 (11.9%) 出现药物相关性间质性肺疾病 (均为 2 级),1 例 1 级间质性肺病有待判定。AE 导致药物治疗中断 25 例 (59.5%),药物减量 16 例 (38.1%),中止治疗 10 例 (23.8%)。此研究结果表明,DS-8201 在治疗有 HER2 突变的 NSCLC 患者中表现出较高的 ORR 和持久缓解率,有望成为预后较差患者的一种新治疗选择。

## 4 小结

靶向治疗的快速发展给 NSCLC 患者带来了曙光。除常见的 EGFR 突变靶向治疗外,针对 ALK、MET、HER2 等非常见基因突变的靶向药物亦不断研发,且多种药物如 alectinib、ceritinib、capmatinib、sym015 等取得了令人振奋的疗效。但针对这些罕见靶点的治疗仍有许多问题亟待解决,包括:(1) 治疗的理想时机;(2) 进一步探讨新辅助治疗策略;(3) 如何联合治疗;(4) 缺乏靶向治疗反应的预测因子。相信随着研究的不断深入,人们可能会重新定义靶向治疗在肺癌治疗中的作用,且靶向治疗可能最终改变肺

癌的治疗模式, 为治疗方案选择有限的患者带来希望。目前, 肺癌的治疗正向着生物标志物驱动的个体化治疗策略发展, 以识别可从现有疗法中受益的精选候选药物。

**作者贡献:** 李国雨负责查阅文献、撰写论文; 何明负责论文审阅与修改。

**利益冲突:** 无

## 参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41: 19-28.
- [2] 郑轩, 胡毅. 晚期非小细胞肺癌患者抗 PD-1 治疗前后血清 TNF- $\alpha$  水平变化与疗效的关系 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40: 231-234.
- [3] Genova C, Rossi G, Tagliamento M, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives [J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14: 367-383.
- [4] Atal S, Asokan P, Jhaj R. Recent advances in targeted small-molecule inhibitor therapy for non-small-cell lung cancer-An update [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45: 580-584.
- [5] Singh SS, Dahal A, Shrestha L, et al. Genotype Driven Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Resistance, Pan Inhibitors and Immunotherapy [J]. Curr Med Chem, 2020, 27: 5274-5316.
- [6] Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review [J]. JAMA, 2019, 322: 764-774.
- [7] Iwama E, Goto Y, Murakami H, et al. Survival Analysis for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status Treated with Alectinib: Updated Results of Lung Oncology Group in Kyushu 1401 [J]. Oncologist, 2020, 25: 306-e618.
- [8] Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study [J]. Anna Oncology, 2020, 31: 1056-1064.
- [9] 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: 29-39.
- [10] Zhou C, Kim SW, 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: 437-446.
- [11] Huang SH, Huang AC, Wang CC, et al. Front-line treatment of ceritinib improves efficacy over crizotinib for Asian patients with anaplastic lymphoma kinase fusion NSCLC: The role of systemic progression control [J]. Thorac Cancer, 2019, 10: 2274-2281.
- [12] Nishio M, Felip E, Orlov S, et al. Final Overall Survival and Other Efficacy and Safety Results From ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALKi-Naive Patients With ALK-Rearranged NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15: 609-617.
- [13] Soria JC, Tan DSW, 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: 917-929.
- [14] Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken With a Low-Fat Meal Versus 750 mg in Fasted State in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12: 1357-1367.
- [15] Cho BC, Obermannova R, Bearz A, et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Receptor Tyrosine Kinase (ALK)-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14: 1255-1265.
- [16] Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK<sup>+</sup> NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15: 404-415.
- [17] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 3592-3603.
- [18] Zhu VW, Lin YT, Kim DW, et al. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15: 1484-1496.
- [19] Baldacci S, Besse B, Avrillon V, et al. 1303P Lorlatinib for advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC):

- Efficacy and safety data from IFCT- 1803 LORLATU expanded access program (EAP) cohort [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 865-874.
- [20] Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2491-2510.
- [21] Recondo G, Che J, Jänne PA, et al. Targeting MET Dysregulation in Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10: 922-934.
- [22] Schuler M, Berardi R, Lim WT, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: 789-797.
- [23] Bang YJ, Su WC, Schuler M, et al. Phase 1 study of capmatinib in MET-positive solid tumor patients: Dose escalation and expansion of selected cohorts [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111: 536-547.
- [24] Heist RS, Wolf J, Seto T, et al. OA01. 07 Capmatinib (INC280) in MET<sup>ΔEX14</sup>-Mutated Advanced NSCLC: Efficacy Data from the Phase 2 Geometry MONO-1 Study [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: S1126-S1138.
- [25] Wolf J, Neal JW, Mansfield AS, et al. 1346P Comparison of clinical outcomes of patients with MET<sup>Δex14</sup> NSCLC treated with first-line capmatinib in the GEOMETRY mono-1 study with those of a cohort of real-world patients [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S863-S874.
- [26] Goodwin K, Ledezma B, Heist R, et al. MO01. 04 Management of Selected Adverse Events With Capmatinib: Institutional Experiences From the GEOMETRY Mono-1 Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16: S16-S17.
- [27] Camidge D, Janku F, Bueno A, et al. 1490PDA phase I a/II a trial of Sym015, a MET antibody mixture, in patients with advanced solid tumours [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 1128-1132.
- [28] Camidge D, Janku F, Alejandro MB, et al. Safety and preliminary clinical activity of the MET antibody mixture, Sym015 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET amplification/exon 14 deletion (MET<sup>Δamp/Ex14Δ</sup>) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 9510-9519.
- [29] Gu Y, Sai Y, Wang J, et al. Preclinical pharmacokinetics, disposition, and translational pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of savolitinib, a novel selective cMet inhibitor [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 136: 104938.
- [30] 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: 373-386.
- [31] Shun L, Jian F, Xingya L, 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<sup>+</sup>) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 9519-9529.
- [32] Gan HK, Millward M, Hua Y, et al. First-in-Human Phase I Study of the Selective MET Inhibitor, Savolitinib, in Patients with Advanced Solid Tumors: Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 4924-4932.
- [33] Wu YL, Cheng Y, Zhou J, et al. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 1132-1143.
- [34] Paik P, Cortot A, Felip E, et al. A phase II trial of tepotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET alterations: The VISION study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: ii66-ii78.
- [35] Markham A. Tepotinib: First Approval [J]. *Drugs*, 2020, 80: 829-833.
- [36] Costa RLB, Czerniecki BJ. Clinical development of immunotherapies for HER2<sup>+</sup> breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6: 2784-2795.
- [37] Xu F, Yang G, Xu H, et al. Treatment outcome and clinical characteristics of HER2 mutated advanced non-small cell lung cancer patients in China [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11: 679-685.
- [38] Tsurutani J, Park H, Doi T, et al. OA02. 07 Updated Results of Phase 1 Study of DS-8201a in HER2-Expressing or Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: S324.
- [39] Smit E, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01 [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 9504.

(收稿: 2020-07-22 录用: 2020-10-14 在线: 2020-12-16)

(本文编辑: 董哲)