

# 非小細胞肺癌之罕見突變基因治療

吳啓豪 蘇柏嵐 林建中

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胸腔科

## 摘要

肺癌是全球造成癌症死亡率第一名的惡性腫瘤，其中非小細胞肺癌的發生率大約占85%左右，且經常與致癌驅動突變(oncogenic driver mutations)相關。最常見的致癌驅動基因如EGFR及ALK等，目前已有許多臨床試驗證實使用標靶藥物治療可以產生十分顯著的治療效果。此外，還有一些較罕見的致癌驅動基因如ROS1、BRAF、MET、RET、HER2、KRAS與NTRK等，目前有許多正在如火如荼地進行臨床試驗的新藥，在本綜論中，我們將討論非小細胞肺癌中罕見致癌驅動基因突變的致癌機轉、抗藥性以及相關的治療藥物。

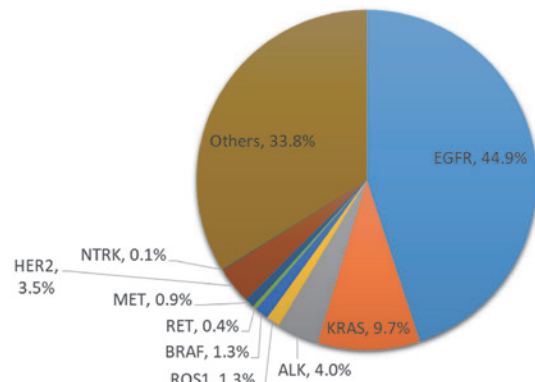
**關鍵詞：**非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC)  
標靶治療 (Target therapy)  
致癌驅動基因 (Oncogenic driver gene)  
抗藥機轉 (Resistance mechanism)

## 引言

在過去幾年，致癌驅動基因突變(oncogenic driver mutation)及相對應的訊息傳遞路徑抑制劑(signaling pathway inhibitors)在非小細胞肺癌的治療當中佔有相當重要的角色。致癌驅動基因突變不僅會引發癌症，還會造成腫瘤的持續進展與惡化。在本篇綜論中，我們將討論一些較罕見的致癌驅動基因突變，這些致癌驅動基因突變有複雜的特徵且常為單獨出現，而其在亞洲人的盛行率如圖一<sup>1</sup>。除了KRAS及BRAF以外，本篇綜論中所提及的致癌驅動基因突變都屬於受體酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)，當它們處於致癌的狀態時，會不斷活化其下游的信號通路，包含絲裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PI3K/

AKT pathway及JNK pathway，其導致癌細胞持續生長、存活以及轉移。最近幾年美國食品藥物管理局核准了幾個罕見致癌驅動基因突變的

亞洲人肺腺癌基因突變的盛行率



數據取自 Bin Zhang et al.<sup>1</sup> (n=511)

圖一：亞洲人肺腺癌基因突變的盛行率。

標靶藥物。除此之外，對於新的致癌驅動基因突變 (如 HER2) 的藥物，也有一些令人期待的初步研究數據<sup>2</sup>。這些標靶藥物用於第一線或是後線治療可以大幅改善患者的預後，在本文章中也會探討這些罕見基因突變使用藥物後產生的抗藥機轉，以及正在進行臨床試驗評估的藥物。

## ROS proto-oncogene 1 (ROS1)

ROS1 是一種受體酪胺酸激酶，最初在膠質母細胞瘤中被發現。在非小細胞肺癌中，約佔 1~2% 的病患帶有 ROS1 基因融合基因，與 RET、NTRK 類似，ROS1 融合基因常發生在較年輕、不抽菸或少量抽菸的肺腺癌病人。目前已知 ROS1 有超過 20 種配對的融合基因 (如 SLC34A2、EZR 和 SDC4)，其中以 CD74-ROS1 是當中最常見的<sup>3</sup>。在細胞實驗已發現，不同的融合夥伴會影響信號傳導和致癌特性<sup>4</sup>，所以不同的融合夥伴在臨床表現上可能會不一樣。大多數已知的 ROS1 融合夥伴缺乏二聚體蛋白質片段 (dimerization domains)，而 ROS1 的致癌機轉也還不清楚。目前的診斷方法是藉由使用免疫組織化學法 (immunohistochemistry, IHC) 來偵測 ROS1 融合基因後，再藉由螢光原位雜交法 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 或是 RNA 次世代定序 (next-generation sequencing, NGS) 做確認，這是目前診斷 ROS1 融合基因最具成本效益的方法。

在過去還沒有標靶藥物可使用的時候，研究發現以 pemetrexed (Alimta，愛寧達) 為基底的化療對於帶有 ROS1 融合基因的肺癌有較好的治療效果<sup>5</sup>。而在標靶藥物開始發展之後，ALK 標靶藥物 crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 被認為對於 ROS1 融合基因的腫瘤會有治療效果，因為 ALK 和 ROS1 都屬於胰島素受體 (insulin receptor superfamily)，且在 ATP 結合位上有超過 80% 以上的胺基酸序列都一樣。除此之外，crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 對於 ALK 和 ROS1 都有相當高的親和力<sup>6</sup>，並對於 ROS1 融合基因的非小細胞肺癌病人產生顯著的治療效果，因此在 2016 年也獲得美國食品藥物管理

局及歐洲藥品管理局的擴大核准，可用於治療 ROS1 融合基因的非小細胞肺癌 (表一)<sup>6-10</sup>。同樣地，另一標靶藥物 entrectinib (Rozlytrek，羅思克) 也在 2020 年獲得美國食品藥物管理局及歐洲藥品管理局的核准<sup>11,12</sup> 治療帶有 ROS1 融合基因的非小細胞肺癌。目前 NCCN guideline 也將 crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 與 entrectinib (Rozlytrek，羅思克) 並列為 ROS1 融合基因陽性非小細胞肺癌的第一線建議治療。除了上述兩個藥物以外，還有 ceritinib (Zykadia，立克癌) 和 lorlatinib (LorviquaR，瘤利剋) 等其他用於 ROS1 融合基因非小細胞肺癌的激酶抑制劑正在進行研究 (表一)<sup>13,14</sup>。

如同治療 ALK 融合基因及 EGFR 突變的非小細胞肺癌一樣，治療 ROS1 融合基因之後產生的抗藥性主要來自於激酶蛋白質片段 (kinase domain) 的突變 (on-target mutation)。目前已發現許多會造成抗藥性的突變，如 solvent-front、門衛胺基酸 (gatekeeper residue)、活化環 (activation loop) 或 DFG motifs 等，都會藉由產生 ATP 結合位的空間阻礙 (steric hindrance) 造成藥物無法結合，目前已有數個新一代標靶可對抗這些抗藥性的突變。如在細胞實驗中，cabozantinib (Cabometyx 癌必定) 以及 DS-6051b 可以顯著地抑制 ROS1 G2032R 突變的癌細胞生長<sup>15-19</sup>，且目前也有許多案例報告指出，在 ROS1 融合基因的非小細胞肺癌患者對 crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 及 ceritinib (Zykadia，立克癌) 產生抗藥性後，仍對於 cabozantinib (Cabometyx 癌必定) 有效果<sup>20,21</sup>。同樣地，DS-6051b 也在第一期的臨床試驗中對使用過標靶藥物的 ROS1 融合基因陽性的晚期肺癌病患有不錯的效果<sup>22</sup>。此外，reprotrectinib (TPX-0005) 是一個針對 ROS1、NTRK 及 ALK 的選擇性酪胺酸激酶抑制劑，它在細胞和動物試驗中，對於 ROS1 的抗藥性突變 G2032R 和 D2033N 展現出有效的抑制效果<sup>23</sup>，這也在後續的臨床試驗 TRIDENT-1 中得到初步證實。需特別注意的是，並非所有新一代的標靶藥物都對抗藥性突變有效，舉例來說，在臨床試驗中，雖然 lorlatinib (LorviquaR，瘤利剋) 對於 40 名接受過標靶藥物的 ROS1 融

表一：KRAS、ROS1、RET、MET、HER2、BRAF 及 NTRK- 改變的非小細胞肺癌中標靶藥物的治療效果比較表

驅動基因	藥物	臨床試驗 (期別)	非小細胞肺癌人數	整體反應率 (%)	無惡化存活期中位數 (月)	引用資料
ROS1	Crizotinib	EUROS1 (retrospective)	32	80	9.1	7
		NCT00585195/PROFILE 1001 (I)	50	72	19.2	6
		NCT01945021 (II)	127	71.7	15.9	10
		NCT02183870/EUCROSS (II)	34	70	20	8
		NCT02034981/AcSé (II)	78	47.2		9
	Creritinib	NCT01964157 (II)	32 (30 未曾使用 crizotinib)	62 (整體) 及 67 (未曾使用藥物)	9.3 (整體) 及 19.3 (未曾使用藥物)	13
	Lorlatinib	NCT01970865 (I/II)	40 (曾治療) 及 21 (未使用 TKI)	35 (曾治療) 及 62 (未曾治療)	8.5 (曾治療) 及 21 (未曾治療)	14
	Entrectinib	NCT02097810/STARTRK-1 (I), NCT02568267/STARTRK-2 (II), EudraCT 2012-000148-88/ ALKA-372-001 (I)	53	77	19	11,12
	Vandetanib	UMIN000010095/LURET (II)	19	47	4.7	49
		NCT01823068 (II)	17	18	4.5	48
Cabozantinib	NCT01639508 (II)	25	28	5.5	46	
Lenvatinib	NCT01877083 (II)	25	16	7.3	47	
Cabozantinib, vandetanib, sunitinib, sorafenib, alectinib, lenvatinib, nintedanib, ponatinib, regorafenib	GLORY (retrospective)	53	26	2.3	43	
RET	RXDX-105	NCT01877811 (I/Ib)	31 (未曾使用 RET 抑制劑)	19 (KIF5B-RET 0% · 非 KIF5B 67%)		93
	Alectinib	UMIN000020628 (II) 及 NCT03131206 (II)	進行中			
	Pralsetinib	NCT03037385/ARROW (I/II)	121 (29 未曾治療)	61 (曾使用化療) 及 70 (未曾治療)	17.1 (曾使用化療) 及 9.1 (未曾治療)	51
		NCT04222972/AccelerRET (III)	進行中			
	Selpercatinib	NCT03157128/ LIBRETTO-001 (I/II)	105 (曾治療) 及 39 (未曾治療)	64 (曾治療) 及 85 (未曾治療)	16.5 (曾治療)	50
	NCT04194944/ LIBRETTO-431 (III)	進行中				
MET	Crizotinib	NCT00585195/PROFILE 1001 (I)	65	32	7.3	36
	Tepotinib	NCT02864992/VISION (II)	99	46	8.5	37
	Capmatinib	NCT02414139/GEOMETRY mono-1 study (II)	69 (曾治療) 及 28 (未曾治療)	41 (曾治療) 及 64 (未曾治療)	5.4 (曾治療) 及 12.4 (未曾治療)	38

表一：KRAS、ROS1、RET、MET、HER2、BRAF 及 NTRK- 改變的非小細胞肺癌中標靶藥物的治療效果比較表 (續)

驅動基因	藥物	臨床試驗 ( 期別 )	非小細胞肺癌人數	整體反應率 (%)	無惡化存活期中位數 ( 月 )	引用資料
BRAF	Vemurafenib, dabrafenib, or sorafenib	European EURAF ( 回溯性研究 )	35	53	5	26
	Vemurafenib	NCT01524978/VE-BASKET (II)	62 ( 8 未曾治療 )	37.1 ( 整體 ) , 37 ( 曾治療 ) 及 37.5 ( 未曾治療 )	6.5 ( 整體 ) , 6.1 ( 曾治療 ) , 12.9 ( 未曾治療 )	30
		NCT02304809/AcSé (II)	101	44.8	5.2	27
	Dabrafenib	NCT01336634 (II)	78 ( 曾治療 ) 及 6 ( 未曾治療 )	33 ( 曾治療 ) 及 67 ( 未曾治療 )	5.5 ( 曾治療 )	28
	Dabrafenib 及 trametinib	NCT01336634 (II)	57 ( 曾治療 ) 及 36 ( 未曾治療 )	63.2 ( 曾治療 ) 及 64 ( 未曾治療 )	10.2 ( 曾治療 ) 及 10.9 ( 未曾治療 )	29
	Encorafenib 及 binimetinib	NCT03915951/PHAROSII	進行中			
	Ulixertinib	NCT01781429 (I)	12 ( 未曾使用 BRAF/MEK 抑制劑 )	25		33
	LXH254 及 LLT462	NCT02974725 (I)	進行中			
HER2	Afatinib	回溯性研究	10	33		65
		回溯性研究	23	13		63
		NCT02369484/NICHE (II)	13	53.8	15.9	60
	Dacomitinib	NCT00818441 (II)	26	12	3	62
	Neratinib	NCT01953926/SUMMIT (II)	26	4	5.5	61
	Pyrotinib	NCT02535507 (II)	15	53.3	6.4	67
		NCT02834936 (II)	進行中			
	Mobocertinib (TAK-788)	NCT02716116 (I/II)	進行中			
	Poziotinib	NCT03066206 (II)	12	42	5.6	66
	Trastuzumab-deruxtecan	NCT03505710/DESTINY-Lung 01 (II)	91	55	8.2	64
KRAS	Sotorasib	NCT03600883/CodeBreaK100 (II)	124	37.1	6.8	83
	Adagrasib	NCT03785249/KRYSTAL-1 (I/II)	51	45		84
NTRK	Larotrectinib	NCT02122913 (I)	12	88 ( 所有癌別 )		88
		NCT02576431 (II)	進行中			
	Entrectinib	NCT02097810/STARTRK-1 (I), NCT02568267/STARTRK-2 (II), EudraCT 2012-000148-88/ALKA-372-001 (I)	10	57 ( 所有癌別 )	11.2 ( 所有癌別 )	87

合基因陽性非小細胞肺癌患者有十分顯著的治療效果，整體反應率 (overall response rate) 達到 35%，無惡化存活期中位數 (median progression-free survival) 達到 8.5 個月，但在其次分析中發現只對 K1991Q 及 S1986F 突變的病人有效，對於較常見的 G2032R 突變是沒有效果的<sup>14</sup>。

## V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF)

BRAF 與 ARAF 和 CRAF 一起構成了絲胺酸 / 蘇胺酸激酶的 RAF 家族，它是 MAPK 信號傳導路徑的其中一個分子，從 2002 年第一次發現以來，在大約 8% 的癌症中找到了近 200 種不同的 BRAF 突變，在非小細胞肺癌的患者中，它們約佔 1.5-3.5%。BRAF 基因突變主要位於激酶蛋白質片段的 exon 11，其富含甘胺酸的環中，或是在 exon 15 的活化片段中，BRAF 突變將導致其下游的 ERK 信號持續活化。大多數 BRAF 突變患者是吸煙者，但與非 V600 突變患者相比，V600 突變患者較偏向是輕度或從不吸煙。BRAF 突變分成三類 (表二)<sup>24</sup>，第一類 (V600) 突變不依賴於 RAS，以單體形式傳遞訊號。第二類 (G464、G469、L597 和 K601) 突變不依賴於 RAS，但是以二聚體形式傳遞訊號，且與第一類突變不會同時出現。第三類 (如 G466 和 D594) 激酶的活化則依賴於上游訊號 RAS 和 RAF 二聚體。特別的是，內源性 BRAF 第三類突變會在小鼠中造成肺腺癌，這表示第三類 BRAF 突變也是致癌驅動因子<sup>25</sup>。

BRAF 突變黑色素瘤的治療對非小細胞肺癌產生了重大影響，標靶治療已經從 BRAF 單一療法發展到合併 BRAF 及 MEK 抑制劑治療，這

樣的藥物組合在 BRAF V600E 突變非小細胞肺癌中顯示出良好的效果與安全性 (表一)<sup>26-30</sup>。Dabrafenib (Tafinlar, 泰伏樂) 加上 trametinib (Mekinist, 麥欣霓) 的組合已經獲得美國食品藥物管理局和歐洲藥品管理局的核准，用於治療有 BRAF V600E 突變的轉移性非小細胞肺癌。目前 NCCN guideline 也將 dabrafenib (Tafinlar, 泰伏樂) 與 trametinib (Mekinist, 麥欣霓) 的合併治療列為 BRAF 基因突變陽性非小細胞肺癌的第一線建議治療。另一合併 BRAF 及 MEK 抑制劑組合 (encorafenib 和 binimetinib) 目前正在進行臨床試驗，且已有案例報告在 BRAF V600E 突變的肺腺癌患者中展現出顯著的腦部轉移控制效果<sup>31</sup>。

除了現行的標靶藥物以外，目前已有下一代 RAF 標靶藥物對 BRAF 突變的非小細胞肺癌具有活性，如 RAF 抑制劑 PLX8394 會透過影響 BRAF 二聚體 (BRAF-BRAF homodimers) 或 BRAF-CRAF 二聚體 (BRAF-CRAF heterodimers) 的形成來進行抑制效果<sup>32</sup>。此外，一項評估 ulixertinib (一種 ERK 抑制劑) 的第一期研究報告發現，在 V600 和非 V600 突變的非小細胞肺癌患者都有療效<sup>33</sup>。另外 BRAF 突變的非小細胞肺癌常具有高度 PD-L1 表達<sup>34</sup>，這暗示免疫療法可以做為標靶治療以外的選擇。

## Mesenchymal-epithelial-transition factor (MET)

在非小細胞肺癌中，c-mesenchymal-epithelial-transition factor (c-MET) 的基因重排、融合與突變相當少見，相對的，MET 擴增 (MET amplification) 在非小細胞肺癌患者中很常見，

表二：三種 BRAF 突變之比較

	第一類 BRAF	第二類 BRAF	第三類 BRAF
二聚化	-	+	+
依賴 RAS	-	-	+
BRAF 激酶活性	活化	活化	不活化或受損
突變類型	V600 氨基酸位點突變	G464、G469、L597 和 K601 等氨基酸位點突變	D594、G466 等氨基酸位點突變
對 vemurafenib 敏感	+	-	-

但其臨床意義還不清楚，因為目前針對 MET 擴增尚無統一的檢測方法。MET 擴增是非小細胞肺癌中 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑抗藥性的常見機制，而外顯子 14 缺失 (MET exon 14 skipping, MET $\Delta$ 14) 造成 MET 表達增加則是致病驅動基因之一。MET $\Delta$ 14 會導致 MET 蛋白缺乏近膜蛋白質片段 (juxtamembrane domain)，使 MET 蛋白的泛素化 (ubiquitination) 減少，進而造成它在被生長因子刺激後的半衰期延長並增加活化。MET $\Delta$ 14 主要與肉瘤樣癌 (sarcomatoid) 組織學相關並可在約 2-4% 的非小細胞肺癌患者中被檢測到，而 MET 擴增影響則大約佔 10-15% 的對標靶藥物有抗藥性的肺腺癌患者。

針對 MET 擴增的非小細胞肺癌中，過去已有多種藥物進行過臨床試驗，當中包括標靶藥物及針對 MET 或其生長因子 hepatocyte growth factor 的單株抗體，雖然許多藥物都進入第三期臨床試驗，但後續卻在 MET 擴增的病人上治療效果不好。原因可能是這些研究中有很高比例的患者同時表現其他的致癌驅動基因，暗示只有一小部分 MET 擴增的腫瘤可能才是對 MET 依賴且對標靶治療有反應<sup>35</sup>。

而在 MET $\Delta$ 14 患者藥物治療方面的研究，與非小細胞肺癌中的其他 RTK 驅動因子相比，MET $\Delta$ 14 腫瘤對標靶藥物的整體反應率較低，這可能是由於 MET $\Delta$ 14 腫瘤同時帶有高比例的共存基因突變導致 MAPK 和 PI3K 路徑活化，可能進一步導致原發抗藥性。在標靶藥物方面，雖然 crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 已獲得美國食品藥物管理局核准用於 ALK 和 ROS1 的非小細胞肺癌患者，但最初是設計成針對 MET 的標靶藥物。在一世代研究 (cohort study) 中，crizotinib (Xalcori，截剋瘤) 對 MET $\Delta$ 14 的患者產生顯著的治療效果，然而該研究中的整體反應率低於其他致癌驅動使用標靶治療的整體反應率 (表一)<sup>36</sup>。且不管是突變類型、剪接位點區域的不同或是 MET 拷貝的數量似乎都不是影響治療反應的主要原因，因此造成臨床試驗異質性結果的原因還不清楚。新的高選擇性 Ib 型 MET 抑制劑如 tepotinib (Tepmetko，德邁特) 和 capmatinib (Tabrecta，泰芮塔)，已在第二期

的臨床試驗中有很好的治療成果 (表一)<sup>37,38</sup>。目前 NCCN guideline 已建議 capmatinib (Tabrecta，泰芮塔) 或 tepotinib (Tepmetko，德邁特) 可作為 MET 外顯子 14 缺失非小細胞肺癌的第一線治療。在使用標靶藥物後，也可能因產生抗藥性突變。在一項研究中，使用 MET 標靶藥物後產生抗藥性的 20 名 MET $\Delta$ 14 患者中有 7 名 (35%) 具有靶上激酶蛋白質片段突變 (H1094、G1163、L1195、D1228、Y1230) 或 MET 擴增變多。而不同的突變可能對於下一線治療選擇有影響，譬如當產生 Y1230 和 D1228 的抗藥突變時可使用第 II 型 MET 標靶藥物如 cabozantinib 和 glesatinib<sup>39</sup>，但是若是產生 L1195 或 F1200 的突變可能對這些藥物的治療不敏感，因為這些藥物無法與 DFG-out ATP binding pocket 結合<sup>40</sup>。

## Rearranged during transfection (RET)

Rearranged during transfection (RET) 與其他受體酪氨酸激酶不太一樣，它不會直接與它的配體結合，其配體為神經膠質細胞株衍生神經滋養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)，包括 GDNF、neurturin、artemin 和 persephin 四種，這些生長因子與其受體結合後造成 RET 蛋白的二聚化 (dimerization)、磷酸化並活化下游訊息傳遞路徑<sup>41</sup>。除了一些少數研究發現 RET 同時合併其他致癌驅動突變以外，RET 融合基因在非小細胞肺癌被認為與其他基因突變不會同時出現，意即 RET 有獨立的致癌作用，佔約 1~2% 的肺癌病患。RET 的染色體倒位 (inversion) 或易位 (translocation) 會導致其激酶蛋白質片段和融合基因的捲曲螺旋蛋白質片段 (coiled coil domain) 並置，而這個捲曲螺旋蛋白質片段會誘導 RET 不依賴生長因子 (ligand-independent) 的同源二聚化 (homodimerization) 並活化 RET 蛋白<sup>42</sup>，這個活化機制與 ALK 融合基因類似。RET 在非小細胞肺癌已被發現可與 12 基因形成融合基因 (如 CCDC6、NCOA4、TRIM33 等)，當中最常見的是 KIF5B<sup>43</sup>。使用免疫組織染色來檢測 RET

融合的敏感性與特異性都不高，FISH 及反轉錄聚合酶連鎖反應 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 則可能因為技術上的限制而導致偽陰性<sup>44</sup>，所以使用 NGS 來檢測會較準確。

與 ROS1 及 ALK 融合基因類似，RET 融合基因的非小細胞肺癌對於 pemetrexed (Alimta，愛寧達) 也有不錯的治療效果<sup>45</sup>。由於激酶蛋白質片段及 ATP 結合位與其他受體酪氨酸激酶的相似性，最初有幾個多激酶標靶藥物 (multi-kinase inhibitors) 用於治療帶有 RET 融合基因的腫瘤 (表一)<sup>43,46-49</sup>，直到最近才發展出針對 RET 的標靶藥物，其中包括 pralsetinib (BLU-667) 和 selpercatinib (LOXO-292)，目前都已獲得美國食品藥物管理局核准使用於 RET 融合基因陽性的非小細胞肺癌 (表一)<sup>50,51</sup>。

各種抗藥性突變在 RET 融合基因的腫瘤上造成藥物的不同治療效果，大部分的多激酶抑制劑對於這些抗藥性突變都沒什麼效果，但 ponatinib<sup>52</sup> 及 AD80<sup>53</sup> 對於 V804 和 G810 突變在細胞研究中有良好的治療效果，不過在臨床是否真的能產生療效仍需要進一步的研究。此外，TPX-0046 是一個選擇性的 RET/SRC 抑制劑，在細胞試驗中，對 RET solvent front 突變 G810R 產生效果，目前也正在進行第一/二期臨床試驗中。

## Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

人類上皮因子接受體第 2 蛋白 (HER2)，又稱為 ERBB2，是 HER 家族的四個成員之一，它是透過與其他 HER 家族成員異二聚化 (heterodimerization) 活化的孤兒受體，在非小細胞肺癌中，HER2 失調可由基因擴增、蛋白質過度表達和突變引起。HER2 突變中約 90% 為 exon 20 的改變，當中包括點突變 (例如 L755S、V777L 和 G776C) 或更常見 (超過 80%) 的是 12 個鹼基對的框內插入，導致密碼子 775 處的胺基酸會產生 YVMA (A775\_G776insYVMA)<sup>54</sup>。HER2 exon 20 中的突變類似於 EGFR exon 20 突變會導致 HER2 持續性活化。整體而言 HER2 突變佔非小

細胞肺癌病例的 2-4%，較容易出現於女性和輕度或從不吸煙的患者。然而儘管抗 HER2 藥物對乳腺癌和胃癌有效，但 trastuzumab (一種針對 HER2 的單株抗體) 在 HER2 高表達的非小細胞肺癌卻沒有理想的治療成效<sup>55</sup>。而在未帶有 HER2 擴增或過度表達的非小細胞肺癌患者卻發現帶有 HER2 基因突變<sup>56-57</sup>，這意謂著 HER2 擴增和突變代表了兩種不同的致癌驅動和潛在的治療目標。

目前 HER2 的標靶治療還不是非小細胞肺癌的標準治療，合併化學治療與免疫療法仍然是現在標準的治療策略。與 ALK 或 ROS1 融合基因的患者相比，HER2 exon 20 插入突變的肺腺癌患者，尤其是 YVMA 插入的患者，對 pemetrexed (Alimta，愛寧達) 為基底的第一線化療反應較差<sup>58</sup>，這使得 HER2 藥物的發展更為重要。回顧性研究中發現接受 HER2 標靶治療的 HER2 exon 20 insertion 的非小細胞肺癌患者，產生了十分不錯的疾病控制率<sup>59</sup>。使用抗 HER2 抗體和小分子的藥物多項臨床研究已經或正在進行中 (表一)<sup>60-67</sup>。在這些藥物中，泛 HER 的酪氨酸激酶抑制劑 poziotinib 具有特殊結構，可以迴避由 exon 20 插入的胺基酸片段引起的空間變化，並與較大分子的標靶藥物相比有較好的親和力<sup>68</sup>。另外對 EGFR 和 HER2 exon 20 插入突變具有更高選擇性的下一代標靶藥物 mobocertinib (TAK-788) 也正在進行臨床試驗，目前 mobocertinib 已獲得美國食品藥物管理局核准用於 EGFR exon 20 插入突變的晚期非小細胞肺癌患者<sup>69</sup>，而對於 HER2 exon 20 插入突變的肺癌治療效果則正在研究中 (表一)。此外，近年來發展更快速的藥物為抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate)，其是藉由單株抗體將化療藥帶到腫瘤的位置，如 trastuzumab-emtansine (T-DM1) 與 trastuzumab-deruxtecan (DS-8201a) 在 HER2 exon 20 插入突變的非小細胞肺癌患者中顯示出良好的療效 (表一)<sup>64</sup>，但是 HER2 突變的非小細胞肺癌患者通常會隨著疾病進展而發生腦轉移，而單株抗體 trastuzumab 難以穿過血腦屏障，所以很有可能對腦轉移的治療成效不佳，因此監測和治療腦

部轉移很可能需要其他的治療方式。

## Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS)

Rat sarcoma (RAS) 是人類最常突變的致癌基因<sup>70</sup>，而 Kirsten rat sarcoma (KRAS) 則是最常突變的 RAS 異構體<sup>71</sup>。KRAS 是一種膜結合型蛋白，其與 GDP 結合時並沒有活性<sup>72</sup>，是藉由鳥苷酸交換因子 (guanine nucleotide exchange factor) 如 sevenless isoform 1 (SOS1) 來促進 KRAS 與 GTP 結合<sup>73</sup>，並轉換為活化的狀態，並活化下游的訊息傳遞路徑<sup>74</sup>。KRAS 突變的癌細胞也會減少第一型 MHC 的表現、提高 PD-L1 的表現，並藉由召集骨髓源性抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cells) 形成免疫抑制細胞聚集的腫瘤微環境<sup>75,76</sup>。KRAS 基因的点突變是造成 KRAS 失調的常見原因，而失調的 KRAS 會持續活化其下游的致癌通路。KRAS 突變與抽菸有相當大的關聯性，且組織學上較常見於腺癌 (20~40%)，較少見於鱗狀細胞癌 (~5%)<sup>77</sup>，在西方人身上比起亞洲人更常見 (26% versus 11%)<sup>78</sup>。KRAS 突變約有 95% 發生於外顯子 12 及 13，其最常見的是 G12C 突變 (39%)，接著是 G12V (21%) 和 G12D (17%)<sup>79</sup>。不同的突變位點有不同的臨床特徵，G12C 突變較常見於女性患者 (P=0.007)，而抽菸的患者與 G12C 及 G12V 較相關，不抽菸的患者與 G12D 較相關<sup>79</sup>。KRAS 也可能合併其他的基因突變，如 TP53、STK11、KEAP1、ATM、MET 及 ERBB2<sup>80</sup>，這些合併的基因突變可能會影響藥物治療的效果<sup>81</sup>。

雖然 KRAS 是一個沒那麼罕見的基因突變，但由於 KRAS 表面光滑且對 ATP 鍵結力道較強<sup>82</sup>，使其藥物研發相當困難，直到近期才有直接抑制 KRAS 的藥物出現。Sotorasib (AMG510) 是一個共價 KRAS G12C 抑制劑，它會不可逆、選擇性地結合在不活化態 KRAS 的 switch II pocket，使 KRAS 固定於 GDP 結合的未活化狀態。Sotorasib 在第一 / 二期的研究中 (CodeBreak 100)，對於 KRAS G12C 局部晚期或轉移性肺癌的患者，其反應率 (objective

response rate) 可達到 37.1%，無惡化存活期中位數可達到 6.8 個月 (表一)<sup>83</sup>，如此顯著的治療效果使得 sotorasib 在 2021 年獲得美國食品藥物管理局核准用於 KRAS G12C 突變的患者，目前第三期的研究仍在進行當中 (CodeBreak 200)。另一個 KRAS G12C 的抑制劑 adagrasib (MRTX849) 也有不錯的效果，在近期的第一 / 二期研究中，也產生了顯著的療效 (表一)，此外在臨床前的數據顯示它可以穿過血腦障壁，並展現其對抗腦轉移的效果<sup>84</sup>。

合併其他藥物的治療可能會加強 KRAS G12C 腫瘤的抑制效果，最近的研究顯示 KRAS 突變的癌細胞，其 Src homology phosphatase 2 (SHP2) 的活性會增加，在動物研究也顯示出 adagrasib 合併 SHP2 抑制藥物對於 KRAS G12C 突變的癌細胞能比單用任一藥物產生更好的治療效果<sup>72</sup>。除此之外，還有許多其他合併藥物如 EGFR 單株抗體、MEK 抑制藥物、甚至是合併免疫抑制劑的臨床試驗正在進行中。

## Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (NTRK)

神經營養性原肌球蛋白受體激酶 (NTRK) 基因有三個亞型，分別為 NTRK1、2 和 3，會編碼 TRKA、TRKB 和 TRKC，它們會被神經營養因子 (NGF、BDNF、NT-3 和 NT-4) 活化，每個生長因子對於不同的受體酪胺酸激酶有不同的親和力，且這些配體在神經系統的發育和功能中扮演重要的角色。NTRK 突變、RNA 剪接變異 (RNA splicing variants) 及細胞表面 TRK 受體過度表達都可能會導致 TRK 活化。整體來說，三種 NTRK 當中，以 NTRK1 及 NTRK3 有較多癌症相關的基因融合，而目前已發現 NTRK 可與 48 種不同基因形成融合基因<sup>85</sup>。在肺癌中，NTRK1 及 NTRK3 分別有 5 種及 2 種主要融合夥伴，其中最常見的是 ETV6-NTRK3<sup>85,86</sup>。NTRK 基因融合主要是使用次世代定序 (Next generation sequencing, NGS) 的方式來做偵測，整體而言，大約有 1% 的實質固態瘤 (solid tumors) 有 NTRK 基因融合，分佈於 20 種以上的組織或癌症細胞中，而非小細胞肺癌中



僅佔小於 0.4% 的病患中有 NTRK 基因融合。

第一代對抗 NTRK 基因融合基因實質固態瘤的酪胺酸激酶抑制劑有 larotrectinib (Vitrakvi, 維泰凱)(單純抑制 TRKA/B/C) 及 entrectinib (Rozlytrek, 羅思克)(可抑制 TRKA/B/C、ALK 及 ROS1), 兩種藥物在實質固態瘤臨床試驗中對於腫瘤抑制都有相當不錯的效果(表一)<sup>87,88</sup>, 所以 larotrectinib (Vitrakvi, 維泰凱) 和 entrectinib (Rozlytrek, 羅思克) 分別在 2018 及 2019 年獲得美國食品藥物管理局核准。同樣地, 這兩種藥物也獲得了歐洲藥品管理局對含有 NTRK 融合基因的實質固態瘤的核准, 而正在進行的臨床試驗可以提供對於非小細胞肺癌的治療效果資訊。

下一代的 TRK 抑制劑像是 selitrectinib (LOXO-195) 及 repotrectinib (TPX-0005) 旨在對抗抗藥性突變, 目前有第一/二期的臨床試驗正在進行中, 事實上在抗藥機轉被研究出來之前, selitrectinib 就被當作是第二代的 TRK 抑制劑來開發, 在隨後的人體試驗當中, 它被證實能夠對於 solvent-front 及 xDFG 突變的 NTRK 融合基因陽性腫瘤有良好的治療效果<sup>89</sup>, 目前對於已使用過 NTRK 抑制劑後的病人也有第一/二期正在進行。另外 repotrectinib 也在一人體試驗 (NCT03093116) 當中在帶有 NTRK3 融合基因的 solvent front 突變的病人展現治療效果<sup>23</sup>, 不過這些新一代的 TRK 抑制劑是否能夠對激酶蛋白質片段突變非小細胞肺癌的病人產生同樣的效果仍需進一步的研究。

## 結 論

如同 EGFR 及 ALK 驅動的非小細胞肺癌, 這些罕見的致癌驅動基因都逐漸發展出相對應的標靶藥物, 但仍然存在許多未解決問題。首先, 肺癌細胞可能會在接受標靶藥物治療後, 產生異質性及複雜的突變成長, 為了解罕見驅動基因抗藥性的產生機制, 需要對單一或多顆腫瘤細胞進行基因的定序, 這些訊息可以幫助開發新的治療方式。此外, 最近的細胞研究發現, 在同一訊息傳遞路徑內對不同位點進行多次低劑量給藥後, 會使治療效果增強並延緩

了抗藥性的發生<sup>90</sup>, 這暗示了合併療法的可能性。再者, 回顧性研究已發現免疫療法可能為某些罕見突變的非小細胞肺癌患者提供有效的治療, 尤其是那些與吸菸相關的突變如 BRAF 突變等<sup>91,92</sup>, 所以化療和免疫治療的合併治療仍是可以選擇的治療策略之一。未來的臨床試驗應確定合併治療的理想方案, 包括標靶藥物、抗血管生成藥物或化療加免疫治療等。在尋找理想的治療方案時, 如果使用具有相同罕見驅動基因的其他癌種藥物, 應謹慎評估使用, 因為不見得能夠達到一樣的治療效果。此外腦部轉移也是一個重點, 因此需要使用可良好控制腦部轉移的藥物。總而言之, 若能更了解抗藥性發展背後的產生機制及設計相關的藥物治療, 有機會改善腫瘤治療效果並增進這些罕見突變非小細胞肺癌患者的臨床預後。

## 參考文獻

1. Zhang B, Zhang L, Yue D, et al. Genomic characteristics in Chinese non-small cell lung cancer patients and its value in prediction of postoperative prognosis. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(4): 1187-201.
2. Baraibar I, Mezquita L, Gil-Bazo I, Planchard D. Novel drugs targeting EGFR and HER2 exon 20 mutations in metastatic NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 148: 102906.
3. Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11): 1611-25.
4. Neel DS, Allegakoen DV, Olivas V, et al. Differential subcellular localization regulates oncogenic signaling by ROS1 kinase fusion proteins. *Cancer Res* 2019; 79(3): 546-56.
5. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al. Efficacy of Pemetrexed-based chemotherapy in patients with ROS1 fusion-positive lung adenocarcinoma compared with in patients harboring other driver mutations in east Asian populations. *J Thorac Oncol* 2016; 11(7): 1140-52.
6. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963-71.
7. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 992-9.
8. Michels S, Massuti B, Schildhaus HU, et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS): A European phase II clinical trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(7): 1266-76.
9. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: Results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1985-91.
10. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizo-

- tinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(14): 1405-11.
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. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 261-70.
  12. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7(4): 400-9.
  13. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35(23): 2613-8.
  14. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: A multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1691-701.
  15. Chong CR, Bahcall M, Capelletti M, et al. Identification of existing drugs that effectively target NTRK1 and ROS1 rearrangements in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(1): 204-13.
  16. Davare MA, Saborowski A, Eide CA, et al. Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(48): 19519-24.
  17. Katayama R, Gong B, Togashi N, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3604.
  18. Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(1): 166-74.
  19. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, et al. PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(11): 3493-8.
  20. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A novel Crizotinib-Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-rearranged lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(10): 2351-8.
  21. Sun TY, Niu X, Chakraborty A, Neal JW, Wakelee HA. Lengthy progression-free survival and intracranial activity of cabozantinib in patients with crizotinib and ceritinib-resistant ROS1-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(2): e21-e4.
  22. Fujiwara Y, Takeda M, Yamamoto N, et al. Safety and pharmacokinetics of DS-6051b in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring ROS1 fusions: a phase I study. *Oncotarget* 2018; 9(34): 23729-37.
  23. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent- front mutations. *Cancer Discov* 2018; 8(10): 1227-36.
  24. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017; 548(7666): 234-8.
  25. Nieto P, Ambrogio C, Esteban-Burgos L, et al. A Braf kinase-inactive mutant induces lung adenocarcinoma. *Nature* 2017; 548(7666): 239-43.
  26. Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: Results from the European EURAF cohort. *J Thorac Oncol* 2015; 10(10): 1451-7.
  27. Mazieres J, Cropet C, Montane L, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAF(V600) and BRAF(nonV600) mutations. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 289-94.
  28. Planchard D, Kim TM, 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. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 642-50.
  29. 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. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1307-16.
  30. 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 VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol* 2019; 3:PO.18.00266.
  31. McLoughlin EM, Fadul CE, Patel SH, Hall RD, Gentzler RD. Clinical and radiographic response of leptomenigeal and brain metastases to encorafenib and binimetinib in a patient with BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2019; 14(12): e269-e71.
  32. Yao Z, Gao Y, Su W, et al. RAF inhibitor PLX8394 selectively disrupts BRAF dimers and RAS-independent BRAF-mutant-driven signaling. *Nat Med* 2019; 25(2): 284-91.
  33. Sullivan RJ, Infante JR, Janku F, et al. First-in-Class ERK1/2 Inhibitor Ulixertinib (BVD-523) in patients with MAPK mutant advanced solid tumors: Results of a phase I dose-escalation and expansion study. *cancer discov* 2018; 8(2): 184-95.
  34. Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, et al. BRAF mutant lung cancer: Programmed Death Ligand 1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status, and response to immune check-point inhibitors. *J Thorac Oncol* 2018; 13(8): 1128-37.
  35. Noonan SA, Berry L, Lu X, et al. Identifying the appropriate FISH criteria for defining MET copy number-driven lung adenocarcinoma through oncogene overlap analysis. *J Thorac Oncol* 2016; 11(8): 1293-304.
  36. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020; 26(1): 47-51.
  37. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 931-43.
  38. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(10): 944-57.
  39. Engstrom LD, Aranda R, Lee M, et al. Glesatinib exhibits

- antitumor activity in lung cancer models and patients harboring MET exon 14 mutations and overcomes mutation-mediated resistance to type I MET inhibitors in nonclinical models. *Clin Cancer Res* 2017; 23(21): 6661-72.
40. Rotow JK, Gui P, Wu W, et al. Co-occurring alterations in the RAS-MAPK pathway limit response to MET Inhibitor Treatment in MET Exon 14 Skipping mutation-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(2): 439-49.
  41. Mulligan LM. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173-86.
  42. Ju YS, Lee WC, Shin JY, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012; 22(3): 436-45.
  43. 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 Clin Oncol* 2017; 35(13): 1403-10.
  44. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13(1): 27-45.
  45. Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1286-91.
  46. Drilon A, Rekhman 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. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1653-60.
  47. Hida T, Velcheti V, Reckamp KL, et al. A phase 2 study of lenvatinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2019; 138: 124-30.
  48. 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. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 292-7.
  49. 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. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 42-50.
  50. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813-24.
  51. 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. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 959-69.
  52. Huang Q, Schneeberger VE, Luetke N, et al. Preclinical modeling of KIF5B-RET fusion lung adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2016; 15(10): 2521-9.
  53. Plenker D, Riedel M, Bragelmann J, et al. Drugging the catalytically inactive state of RET kinase in RET-rearranged tumors. *Sci Transl Med* 2017; 9(394).
  54. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4910-8.
  55. Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(1): 19-27.
  56. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 2005; 65(5): 1642-6.
  57. Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 414-9.
  58. Wang Y, Zhang S, Wu F, et al. Outcomes of Pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 326.
  59. Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 2016; 27(2): 281-6.
  60. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, et al. Afatinib in NSCLC with HER2 mutations: Results of the prospective, open-label phase II NICHE trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol* 2019; 14(6): 1086-94.
  61. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 2018; 554(7691): 189-94.
  62. Kris MG, Camidge DR, Giaccone G, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1421-7.
  63. Lai WV, Lebas L, Barnes TA, et al. Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicentre study. *Eur J Cancer* 2019; 109: 28-35.
  64. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(3):241-51.
  65. Peters S, Curioni-Fontecedro A, Nechushtan H, et al. Activity of afatinib in heavily pretreated patients with ERBB2 mutation-positive advanced NSCLC: Findings from a global named patient use program. *J Thorac Oncol* 2018; 13(12): 1897-905.
  66. 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. *Cancer Cell* 2019; 36(4): 444-57 e7.
  67. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol* 2019; 30(3): 447-55.
  68. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat Med* 2018; 24(5): 638-46.
  69. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: A phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(12): e214761.

70. Soh J, Okumura N, Lockwood WW, et al. Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells. *PLoS One* 2009; 4(10): e7464.
71. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res* 2012; 72(10): 2457-67.
72. Hallin J, Engstrom LD, Hargis L, et al. The KRAS(G12C) inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020; 10(1): 54-71.
73. Hillig RC, Sautier B, Schroeder J, et al. Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(7): 2551-60.
74. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 459-65.
75. Carvalho TMA, Di Molfetta D, Greco MR, et al. Tumor microenvironment features and chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma: Insights into targeting physicochemical barriers and metabolism as therapeutic approaches. *Cancers (Basel)* 2021; 13(23):6135.
76. Liao W, Overman MJ, Boutin AT, et al. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer. *Cancer Cell* 2019; 35(4): 559-72 e7.
77. Martin P, Leigh NB, Tsao MS, Shepherd FA. KRAS mutations as prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(5): 530-42.
78. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine* 2019; 41: 711-6.
79. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: Higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22): 6169-77.
80. Arbour KC, Jordan E, Kim HR, et al. Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018; 24(2): 334-40.
81. Aredo JV, Padda SK, Kunder CA, et al. Impact of KRAS mutation subtype and concurrent pathogenic mutations on non-small cell lung cancer outcomes. *Lung Cancer* 2019; 133: 144-50.
82. Tomasini P, Walia P, Labbe C, Jao K, Leigh NB. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2016; 21(12): 1450-60.
83. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med* 2021; 384(25): 2371-81.
84. Janne P, Rybkin II, Spira A, Riely GJ, Papadopoulos KP, Sabari J. KRYSTAL-1: Updated safety and efficacy data with adagrasib (MRTX849) in NSCLC with KRASG12C mutation from a phase 1/2 study. Presented at the 32nd EORTC-NCI-AACR symposium; 2020; 2020.
85. Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, et al. TRK fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations. *Clin Cancer Res* 2020; 26(7): 1624-32.
86. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018.
87. Doebele RC, 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. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271-82.
88. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: A pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531-40.
89. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A Next-generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017; 7(9): 963-72.
90. Fernandes Neto JM, Nadal E, Bosdriesz E, et al. Multiple low dose therapy as an effective strategy to treat EGFR inhibitor-resistant NSCLC tumours. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3157.
91. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-8.
92. Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 628-36.
93. Drilon A, Fu S, Patel MR, et al. A phase I/Ib trial of the VEGFR-sparing multikinase RET inhibitor RXDX-105. *Cancer Discov* 2019; 9(3): 384-95.

# Treatment of Rare Mutations in Lung Cancer

Chi-Hao Wu, Po-Lan Su, and Chien-Chung Lin

*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,  
National Cheng Kung University Hospital,  
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Lung cancer is the most common cause of cancer-related mortality in the world, and the non-small cell lung cancer accounts for 85% of all lung cancer and is frequently associated with oncogenic driver mutations. The therapeutic strategy targeting common oncogenic driver mutations, such as EGFR mutations and ALK rearrangements, has revealed significant therapeutic effects. In addition, there are also emerging rare oncogenic driver mutations, including ROS1, BRAF, MET, RET, HER2, KRAS, and NTRK. At present, many clinical trials are in full swing for drug discovery for these targetable driver mutations. In this review, we will discuss the oncogenic mechanisms, acquired resistance and treatment modalities of rare oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 274-286)