

·述 评·

少见驱动变异在非小细胞肺癌中的研究进展与挑战

魏雪武¹, 刘思阳², 涂海燕¹, 吴一龙¹, 周清¹

(1. 广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080;

2. 暨南大学附属第一医院血液科, 暨南大学医学院血液研究所, 暨南大学教育部
再生医学重点实验室, 广州 510632)

[关键词] 少见驱动变异; 非小细胞肺癌; 研发策略

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.01.001

Research Progress and Challenges of Rare Driver Variations in Non-Small Cell Lung Cancer // WEI Xue-wu¹,
LIU Si-yang Maggie², TU Hai-yan¹, WU Yi-long¹, ZHOU Qing¹**Key words:** rare driver variations; non - small cell lung cancer; development strategy**Authors' address:** 1. Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Institute of Hematology, School of Medicine, Key Laboratory for Regenerative Medicine of Ministry of Education, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China

前言

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中约有40%携带常见的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)敏感突

变(19外显子缺失突变或21外显子L858R点突变)^[1-2],另约有20%~30%左右的患者携带明确可靶向治疗的少见或罕见驱动变异^[3-14]。如何定义为“少见”、“罕见”目前尚无统一的标准,文献通常将检出率<5%的变异定义为“少见”,对“罕见”的标准尚无明确定义^[15-16]。NSCLC中少见驱动变异虽然单独检出率低,但总体比例并不低,加之庞大的NSCLC患者基数,提高检出率、提升研发效率、规范诊疗策略对少见驱动变异的精准、规范全程管理具有重要意义。

1 少见驱动变异的检测

1.1 检测技术的发展

目前,多个国内外专家共识及指南对部分少见突变的检测进行了规范^[6,9-14,17-18]。总的来说,对于少见突变的检测,优先考虑使用组织样本并选择合适的方法学,若组织样本不可及或质量不达标,建议使用液体活检样本进行二代测序(next-generation sequencing, NGS)检测。不同方法学各有优缺点,彼此之间存在互补性。以MET扩增检测为例,虽然荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测是目前的金标准,但该方法通量低,且无法适用于液体活检样本;而NGS方法通量高,适用于组织、细胞学以及液体活检样本,但同时也存在局限性,例如,检测结果受肿瘤细胞百分比和生物信息算法等影响,同时可能也无法较好区分局部扩增和多倍体^[19]。至于不同方法学之间性能的直接比对,目前缺乏大样本量的数据比对结果。近期有研究在23个癌种超过50 000例组织样本中,进行了基于算法优化的NGS和FISH两种方法学的MET扩增检测结果比对,结果显示,若以FISH结果作为参考,NGS敏感性为

[基金项目] 广东省肺癌转化医学重点实验室:广东省医学领军人才配套科研项目(2017B030314120);广东省人民医院(广东省医学科学院)“登峰计划:高水平医院建设项目”科研专项(DFJH201810);国家自然科学基金面上项目(82072562);国家自然科学基金青年项目(82202997);中国博士后基金项目(2021M701422)。

[作者简介] 魏雪武(1993-),男,广东河源人,在读博士研究生,从事晚期肺癌HER2突变人群靶向治疗研究。

[通讯作者] 周清, Tel: 020-83877855, E-mail: gzzhouqing@126.com。

97%, 特异性为 89%, 两种方法学一致性为 91%^[20]; 而另一项关于 33 997 例实体瘤患者 *NTRK* 融合的方法学比对结果显示, 若以 RNA-NGS 结果作为参考, 则 DNA-NGS 敏感性为 81.1%, 特异性为 99.9%, 两者一致性为 99.8%^[21]; 免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 敏感性为 87.9%, 特异性为 81.1%, 两者一致性为 82.2%。

NSCLC 驱动变异众多, 相较于传统分子病理的单个变异序贯检测, NGS 检测体现出很大优势^[22-26], 包括: 多基因平行检测, 提高样本使用效

率, 缩短从检测到临床决策的时间; 不局限于已知突变; 单个基因平均检测费用更低; 可全面探寻耐药机制。对于少见驱动变异来说, 更不可能采用单基因方式逐一检测。因此, 《非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南 (2021 版)》中推荐晚期初治及耐药患者进行 NGS 检测^[9]。随着靶向治疗模式从晚期向围术期的迁移, 大 panel 基因检测也逐渐推向了早期肺癌。基于多个国内外专家共识及指南总结的少见驱动变异的检测策略见表 1。

表 1 基于专家共识/指南总结的少见驱动变异的检测策略

Tab.1 Summary of detection strategies of rare driver variations based on expert consensus recommendations / guidelines

| Variations | Frequencies in Chinese population | Detection strategies based on tissue sample | Detection strategies based on liquid biopsy sample |
|--|-----------------------------------|---|--|
| <i>ALK</i> fusion | 4%~5.6% ^[7-8] | RT-PCR, FISH, NGS, IHC | DNA-NGS |
| <i>ROS1</i> fusion | 2%~3% ^[9-10] | RT-PCR, FISH, NGS, IHC | DNA-NGS |
| <i>RET</i> fusion | 1%~4% ^[9,11] | DNA/RNA-NGS (preferred), RT-PCR, FISH, IHC | DNA-NGS |
| <i>NTRK</i> fusion | <1% ^[9] | DNA/RNA-NGS, FISH, RT-PCR, IHC | DNA-NGS |
| <i>MET</i> exon 14 skipping variant | 0.9%~4.0% ^[6,9] | RT-PCR, DNA/RNA-NGS | DNA-NGS |
| <i>HER2</i> mutation | 2%~4% ^[14] | NGS (preferred), PCR | NGS |
| <i>EGFR</i> exon 20 insertion mutation | ~2.3% ^[2] | NGS | NGS |
| <i>EGFR</i> S768I, L861Q, G719X | ~2.0% ^[2] | NGS, PCR | NGS, PCR |
| <i>MET</i> primary amplification | 1%~5% ^[6] | FISH, NGS | NGS |
| <i>HER2</i> amplification | ~1.7% ^[14] | NGS, FISH | NGS |
| <i>BRAF</i> V600E | 1%~2% ^[9] | No recommendations from a consensus or guideline, but a tissue-based NGS product was approved as a companion diagnostic ^[27] | |
| <i>KRAS</i> G12C | ~2.9% ^[28] | No recommendations from a consensus or guideline, but a tissue-based PCR product and a plasma-based NGS product were approved as companion diagnostics ^[29-30] | |
| <i>NRG1</i> fusion | 0.16%~0.19% ^[31-32] | No recommendations from a consensus or guideline, but tissue-based NGS method was used in the clinical trials ^[33-34] | |

缩写: RT-PCR, 逆转录-聚合酶链反应。

Abbreviated: RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

1.2 泛基因组标志物的临床价值及检测

除了基因层面的驱动变异具有临床用药及预后指导价值外, 泛基因组标志物, 例如瘤内异质性 (intra-tumor heterogeneity, ITH)、微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)、同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD)、染色体不稳定性 (chromosomal instability, CIN) 及其导致的非整倍性 (aneuploidy) 等对肿瘤患者的治疗及预后也提供了不同维度的参考信息。对于此类泛基

因组标志物, 目前通常是利用基于 NGS 的全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS)、全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 或 NGS 大 panel 进行检测。其中最具代表性的 MSI, 虽然在实体瘤及 NSCLC 中发生率很低 (分别为 3.82% 和 0.56%)^[35], 但由于其明确的疗效预测价值, 已获批成为首个泛实体瘤免疫治疗生物标志物; 而 HRD 在实体瘤及肺癌中发生比例亦较低 (分别为 6.4% 和 0.81%)^[36], 但近期有研究发现 HRD 或可预测

NSCLC 患者免疫新辅助治疗的疗效^[37];此外,有研究显示组织 ITH 较高的 NSCLC 患者,免疫治疗疗效显著更差^[38],而对免疫联合化疗治疗前后外周血的 ITH (blood ITH, bITH) 进行动态监控,亦可有效评估临床疗效^[39];关于非整倍性,近期也有多个研究揭示了其在泛实体瘤及 NSCLC 免疫治疗疗效预测及预后方面的潜在价值^[37, 40-41]。需要指出的是,ITH、CIN 或非整倍性等标志物的评估及其潜在临床价值虽然已有一些报道,但相关研究中所使用的 NGS 检测方法、生物信息学算法以及阈值设定都不尽相同,这也在一定程度上为此类标志物的应用带来了障碍。总体来说,有关大多数泛基因组标志物的临床应用价值均处于研究阶段,在肺癌临床实践中的应用还任重道远。

1.3 院内开展少见驱动变异检测的机遇与挑战

目前经国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)医疗器械技术审评中心(Center for Medical Device Evaluation, CMDE)批准的相关体外诊断产品(in vitro diagnostic devices, IVD)仅覆盖了少数 NSCLC 驱动基因,显然难以满足不断涌现出的众多少见驱动变异的临床检测需求,因此也为各医疗机构创新发展新的分子病理检测技术提供了机遇。以质谱技术、流式细胞术及 NGS 技术为代表的实验室自建项目(Laboratory Developed Test, LDT)^[42],由经过认证的实验室按需求自行研发及使用检测方法,以其更高的灵活性和效率性的特点,能迅速完成从实验室到临床的转化,且后续产品的升级迭代也比较快速,因而能够更好地满足临床的检测需求。2021 年 3 月我国 NMPA 发布的最新版《医疗器械监督管理条例》的第 53 条^[43],进一步承认了 LDT 的地位,也为医疗机构开展 LDT 提供了政策支持。随后全国多个地方政府也出台了相应的支持政策^[44-46]。但 LDT 开发过程中需要专业人员、技术以及较高的资金投入,这对于医院是一个较大的挑战。另一方面,如果选择与专业检测机构共同合作的模式,考虑到目前市场上开展此类 LDT 项目的机构众多,如何筛选高质量的产品进行共同开发则是医院面临的新难题。此外,合作模式下产生的知识产权成果以及未来商业转化形成的利益如何分配,也都是需要考量的因素。可见,院内开展 LDT 模式下的少见驱动变异检测是机遇与挑战并存的新尝试。相信在有关政策的扶持和规范下,在院内和院外相关单位的共同努力下,未来的发展潜力是巨大的。

2 高效整合:“同病异治”研发策略

2.1 针对少见驱动变异的药物研发挑战与解决思路

少见驱动变异发生率低,针对性药物的研发面临着研究设计难、入组推进难、证据产出难的三大难题。为了解决这些问题,各国监管机构、制药企业以及临床专家都进行了大量探索。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)及我国 NMPA 药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)分别发布了《Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations—Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry》(提高临床试验人群的多样性——合格标准、纳入实践和试验设计供企业用指导原则)^[47]、《单臂临床试验用于支持抗肿瘤药上市申请的适用性技术指导原则》^[48]、《临床试验多重性问题指导原则(试行)》^[49]和《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》^[50],这些指导原则从提升创新性临床研究设计、扩大临床试验参与者合格标准等多维度切入,加速推进临床试验中代表性不足人群的招募。其中,以主方案设计(master protocol)最受关注。主方案设计是指在总体试验框架下,联合评价多种试验药物/疗法对疾病效果的整体性试验方案,根据试验的具体目标不同,主方案又分为篮子试验(basket trial)、伞式试验(umbrella trial)和平台试验(platform trial)三大类,分别代表了基于相同基因变异跨癌种使用同一治疗方案;基于同一癌种针对不同基因变异使用对应性治疗方案;及针对同一癌种使用多种靶向疗法(也被称为多臂、多阶段设计, multi-arm multi-stage, MAMS)的试验设计方案。这些设计方案为少见驱动变异提供了高效的研发策略。

此外,以开创了跨瘤种免疫治疗时代的 KEYNOTE-001 研究^[51]为例通过将药物开发的临床阶段整合为单一的、重复修订的首次人体试验(first-in-human, FIH)的“无缝设计”(seamless)方案也为针对少见驱动变异的药物研发提供了加速发展的可能^[52]。伴随着新型试验设计方案的落地,如何充分发挥有限试验数据的最大价值,给予更好的临床循证指导依据,使得创新性数据分析方法也成为了关注焦点。其中一个经典案例就是 2022 年 8 月于中国获批的用于 *ROS1* 融合阳性 NSCLC 的恩曲替尼,通过对 ALKA-372-001、

STARTRK-1及STARTRK-2等3项Ⅰ期和Ⅱ期临床研究数据进行汇总分析^[53],实现了对于172例*ROS1*融合阳性NSCLC患者的疗效评估。此外,不同研究中的间接比较方法、使用真实世界数据库进行数据分析、使用外对照队列、自然史队列等方法,同样可以补充针对少见驱动变异研究中缺少的证据,增加证据外推性。

Park等在《CA Cancer J Clin》上发表的综述中报道^[54],自2001年首个主方案设计临床试验启动,至2019年7月初,全球英文医学数据库中中共有83个主方案设计的临床试验,其中49个篮子试验,18个伞式试验,16个平台试验;这些研究主要用于新药开发(82/83),而肿瘤药物又是其中的重点(76/83);平台试验中有4个是Ⅱ/Ⅲ期无缝衔接设计。新型临床研究设计与研发思路已经迅速在少见靶点药物研发上市中发展开来,加快了患者对临床创新药物的可及性。

2.2 晚期NSCLC中新型伞式/平台式研究应用现状

NSCLC作为实体肿瘤中靶向药物研发的“先驱”癌种,是“同病异治”理念的发源地,随着精准治疗模式及基因检测技术的进一步发展,这一理念已经从常见驱动变异领域逐渐覆盖越来越多的少见驱动变异。

BATTLE研究(NCT00409968)是肺癌靶向治疗领域中首个以前瞻性活检为导向的、基于生物标志物的适应性随机临床试验,作为此类研究设计的“开山鼻祖”,BATTLE研究奠定了基于肿瘤生物标志物研究采用适应性试验设计的可行性。这项研究对255例经治NSCLC患者进行了基于预先设定的生物标志物及分组的适应性随机研究,探索了包括厄洛替尼、凡德他尼、厄洛替尼联合贝沙罗汀或索拉非尼的疗效。主要终点8周疾病控制率达到了46%^[55],证实了针对难治性NSCLC基于生物标志物活检结果进行随机临床试验的可行性^[56]。随后进行的BATTLE-2研究(NCT01248247),进一步灵活化了试验设计,取消了预先设定的生物标志物及分组的限制^[57],该试验目前已完成,但未达到主要终点。虽然它未能显示出临床药物或治疗反应与有限的生物标志物之间的明确关联,但证实了在肺癌患者中基于生物标志物的自适应平台试验设计的可行性。

基于BATTLE研究奠定的以生物标志物为导向的研究设计,美国国家癌症研究所(National

Cancer Institute, NCI)牵头发起了Lung-MAP-S1400(NCT02154490)试验。区别于BATTLE研究,Lung-MAP试验不使用适应性随机化来评估药物/生物标志物组合,并且超越了Ⅱ期研究设计:在初始Ⅱ期研究中确定的有效性的药物将直接进入Ⅲ期注册研究,从而减少达成新药获批所需的时间、资源和患者数量。与此同时,Lung-MAP试验通过持续的药物和生物标志物的选择优化确保药物不匹配的试验臂始终开放,并持续保持新药物或药物组合/生物标志物研究的纳入;也增加了目标患者获得基因筛查的机会,缩短了检测周转时间,从而纳入最大数量的其他符合条件的患者。研究中的生物标志物包括*PI3KCA*、*CCND1*、*CCND2*、*CCND3*、*FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*HGF*及*c-MET*等,评价药物包括厄洛替尼、tremelimumab、rilotumumab、palbociclib等,试验结果的主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)/总生存期(overall survival, OS)/无进展生存期(progression-free survival, PFS)。随着免疫治疗的兴起,该研究通过FDA审批增加了程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂治疗^[58]。2019年初,Lung-MAP试验鳞癌主方案关闭,新方案将入组标准扩展为所有组织学类型的NSCLC^[59]。

正在进行的大规模伞式研究——英国国家肺癌矩阵研究(National Lung Matrix Trial, NLMT),是目前世界上最大的针对NSCLC的精准医学临床试验,由英国癌症研究所资助,并获得了分层医学计划第2阶段(Stratified Medicine Programme Phase 2, SMP2)筛选平台支持^[60]。此项研究接入英国国家卫生服务(National Health Service, NHS)通过英国24家获批医院招募患者,截至2019年11月30日已筛查5467例患者样本。NLMT研究同样采用了适应性方法,以确保患者一旦在接受某种药物治疗方案无效后可以立即改变治疗方案或退出研究。这项研究的初步结果在《Nature》上发表,入组近300例患者,按照28个基因检测panel结果分入不同靶向治疗臂中,ORR突破了60%^[61]。

在这些大型研究中,缺乏足够的组织样本完成生物标志物检测是个重要问题。BFAST作为新型平台研究通过血液NGS结果,指导医生/患者进行其他开放性试验,同时积累筛查患者数据,为未来的治疗开发提供信息。这项全球Ⅲ期临床研究包括7个臂,分别是*ALK*、*RET*、血液肿瘤突变负荷(blood tumor mutational burden, bTMB)指导免疫治

疗、*ROS1*、*BRAF*、*EGFR* ex20 及 *KRAS* G12C。目前已有初步结果的队列 A (*ALK*+) [62] 和队列 D (*ROS1*+) [63] 的数据验证了基于血液的 NGS 作为进一步方法的临床实用性。

2.3 以患者为中心的试验设计特色

上述伞式/平台试验设计,大大提升了许多以患者为中心的考量,如有效地降低了临床试验的筛选失败率,提升了实验设计的灵活性,增强了检测覆盖等;而近年来提出的以患者为中心的试验(patient-centric trial, PCT)是在临床试验全阶段优先考虑患者需求的设计方案,有助于更进一步加速肿瘤精准治疗的推进和落地。通过结合各种真实世界数据(real world data, RWD)以丰富临床试验设计、加强试验包容性并提升数据普适性;与此同时基于现如今的信息技术创新:通过大规模的国际患者数据库进行大数据匹配临床入组筛选的中心辐射型设计(Alpha-T 试验);通过远程患者监测、随访及药品派送的试验设计(CodeBreak100 试验)也大大提升了患者的入组速度,同时加强了试验的覆盖面及适应性。此外基于跨国监管部门的深入合作,加速临床试验的入组及落地的案例近年来也屡见不鲜(Orbis 项目) [64-66]。在这一指导思想下中国胸部肿瘤研究协作组(Chinese Thoracic Oncology Group, CTONG)近期设计并开展了一项开放标签、多中心、II 期适应性伞式试验和真实世界观察研究(CTONG1702&1705) [67],根据大 panel NGS 和 PD-L1 IHC 检测的结果,符合 CTONG1702 严格入排标准的患者被纳入治疗方案匹配的平行子研究中,不符合入组条件的患者被纳入同情给药组,而具有符合条件的靶点但不愿意入组临床试验、按照常规治疗的患者则进入前瞻性观察性真实世界研究(CTONG1705)。这种以患者为中心设计的临床研究,由于设立了同情给药组,增加了研究药物治疗更广泛患者人群的疗效和安全性数据,同时也观察了真实世界组采用临床常规方案治疗的患者临床结局。对于全面收集少见驱动变异患者的临床数据,探索最合理的治疗方案开创了高效率的临床研究设计思路。

3 Tissue-agnostic 疗法:“异病同治”研发策略

自 20 世纪 40 年代化疗首次用于治疗癌症以来,肿瘤一直根据其器官或组织来源进行治疗(如肺癌、乳腺癌等)。然而,随着精准医学时代的

到来,科学家发现不同组织部位的原发肿瘤细胞基因组中存在着相同的基因变异,如我们非常熟悉的 *ALK* 基因(间变性淋巴瘤激酶, anaplastic lymphoma kinase),因其最早在间变性大细胞淋巴瘤中被发现而得名,此后又在以 NSCLC 为代表的多种实体瘤中发现了 *ALK* 基因融合的存在。于是,科学家提出了一种假说:具有相同基因改变的肿瘤,无论其组织学来源,针对这同一基因改变的靶向治疗都是有效的,类似于“异病同治”。为了验证这一假说,篮子试验应运而生。

篮子试验,形象点儿说就是针对某个靶点的药物就是一个篮子,将带有相同靶基因的不同瘤种放进同一个篮子里进行临床试验,用一个药物治疗不同的组织学来源的肿瘤 [68]。篮子试验使得某些非常罕见的肿瘤因为带有相同的基因变异类型而得到了治疗的机会。这种不依照肿瘤来源,而是依照生物标志物进行区分的抗肿瘤疗法被称为“tissue-agnostic 疗法”。

3.1 Tissue-agnostic 疗法的研究现状

迄今为止,已有 7 种 tissue-agnostic 疗法被批准用于 6 种特定分子生物标志物的患者群体的治疗。Tissue-agnostic 疗法的起源最早可追溯至“微卫星高度不稳定/错配修复缺陷(high microsatellite instability/mismatch repair deficient, MSI-H/dMMR)是免疫检查点抑制治疗应答的生物标志物”这一假设,程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 抗体帕博利珠单抗治疗 MSI-H/dMMR 肿瘤患者(任何瘤种)的 5 项非对照、多队列、多中心、单臂临床试验(KEYNOTE-012、016、028、158 和 164)共入组 149 例 MSI-H/dMMR 肿瘤患者(90 例结直肠癌, 59 例其他肿瘤类型),主要终点指标为 ORR 和缓解持续时间。结果显示,在 15 种不同的组织学类型中, ORR 为 39.6% [95% 可信区间(confidence interval, CI) 31.7~47.9], 78% 的缓解持续 ≥6 个月 [69-71]。FDA 于 2017 年 5 月批准了帕博利珠单抗用于治疗 MSI-H/dMMR 肿瘤患者,为后续的 tissue-agnostic 疗法开启了大门。不久之后,针对 *NTRK* 融合的 tissue-agnostic 疗法以其高应答率展现出显著的临床获益:恩曲替尼的 3 项多中心、单臂、I/II 期临床研究的汇总分析显示,在 54 例成人患者中, ORR 为 57% (95% CI 43~71) [72]。68% 的患者的缓解持续时间 ≥6 个月, 45% 的患者缓解持续时间 ≥12 个月,入组肿瘤类型中最常见的为肉瘤、NSCLC、乳腺样分泌性癌、乳腺癌、甲状腺癌和结

直肠癌。拉罗替尼(larotrectinib)也取得了相似的结果(12种肿瘤类型, ORR 75%)^[73]。基于上述结果, FDA加速批准了该适应证, 标志着 tissue-agnostic 疗法在践行精准医疗的道路上更进一步。此后, 伴随着靶向 TMB-H、*BRAF* V600E 突变和 *RET* 融合的 tissue-agnostic 疗法的批准, 该疗法的临床研究范围进一步扩大, 针对 *FGFR* 突变 (Debio 1347, TAS-120)^[74-75], *KRAS* G12C 突变 (AMG 510, MRTX 849)^[76-77], 和 *NRG1* 融合 (zenocutuzumab, tarloxotinib)^[78-79] 等多项临床试验正在进行中。

3.2 Tissue-agnostic 研究的挑战和思考

并非所有与靶点匹配的治疗都在跨瘤种中取得满意疗效, 其中一个重要的例子是 *BRAF* 抑制剂。*BRAF* 突变黑色素瘤对 *BRAF* 抑制剂应答良好, 但 *BRAF* 突变结直肠癌则对其应答不佳, 其原因在于 *BRAF* 与 *EGFR* 信号通路之间的相互作用, 抑制结直肠癌中的 *BRAF* 可激活 *EGFR* 通路, 这种脱靶效应导致了耐药, 但在黑色素瘤中, *EGFR* 表达水平较低, 故 *BRAF* 抑制剂有效。因此, *BRAF* 抑制剂没有获得 tissue-agnostic 疗法的批准, 但被批准联合 *EGFR* 抑制剂用于结直肠癌的治疗^[80]。为了保证药物研发的科学性和临床适用性, FDA 于 2022 年 10 月出台了 tissue-agnostic 药物研发行业指南草案, 提出了开发 tissue-agnostic 疗法的考量因素和相关要求, 包括: 生物标志物必须经过验证, 早期临床数据是否已显示在不同瘤种中均存在临床活性且应答率相近, 该疗法是否存在组织学特异性的耐药机制和安全性考虑因素, 以及批准后疗效和安全性的持续监测^[81]。受制于这些局限性, 并不是所有靶向药物都能实现 tissue-agnostic 治疗。

此外, 有学者建议使用真实世界数据来评价 tissue-agnostic 疗法的有效性^[81]。一旦该治疗获得批准, 就可以利用真实世界数据库中的数据来分析其对生存的影响。患有同种疾病但未接受 tissue-agnostic 疗法的人群可以作为对照组。这种批准后分析也有助于卫生技术评估机构确定这种治疗的成本效益。

4 少见驱动变异研究向围术期发展的挑战与对策

随着晚期 NSCLC 少见驱动变异药物研发的快速进展, 晚期患者有了更多治疗选择, 但早期患者仍存在很多未满足的临床需求。ADJUVANT、

ADAURA、EMERGING 研究经过了长达十余年的探索终于把 *EGFR* 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 成功地从晚期推进到了早期^[82], 然而, 对于少见驱动变异, 想要重复 *EGFR* 的故事将是何等艰难。目前少见驱动变异围术期研究已发表的数据较少, 临床研究探索正开展的如火如荼^[83]。

4.1 已经公布的数据及正在开展的研究

Zhang 等^[84]的一项小样本回顾性研究发现, 在 11 例 III A~III B (N2) 期 *ALK* 融合患者中术前接受克唑替尼新辅助治疗 ORR 达 91%, 其中 2 例达病理完全缓解 (pathological complete response, pCR), 3 例获得病理学降期, 提示克唑替尼在 *ALK* 融合局部晚期 NSCLC 新辅助治疗的可行性及安全性。其后, Zenke 等^[85]开展的一项多中心、II 期 SAKULA 研究显示, 塞瑞替尼作为局部晚期 *ALK* 融合 NSCLC 患者新辅助治疗有一定的疗效, 主要病理缓解 (major pathological response, MPR) 率达 57.1% (4/7 例), pCR 率达 28.6% (2/7 例)。但是, 此研究入组 3 年 (3/2015~3/2018), 最终筛选 15 例 *ALK* 阳性患者只成功入组 7 例, 也提示了围术期少见驱动变异前瞻性临床研究入组缓慢的困境。

围术期少见驱动变异临床研究的模式主要分为 3 大类: 术后辅助治疗模式、术前新辅助治疗模式以及围术期整体治疗模式, 正在进行中有代表性的研究有: (1) ALINA (NCT03456076)^[86]: III 期、多中心、随机对照、开放标签、阿来替尼对比含铂化疗辅助治疗 I B (≥ 4 cm) ~ III A (AJCC 7th) 期术后 *ALK* 阳性 NSCLC 研究; (2) Libretto-432 (NCT0481910)^[87]: III 期、多中心、随机对照、双盲、selpercatinib 对比安慰剂辅助治疗 I B~III A 期术后或放疗后经过常规辅助治疗的 *RET* 阳性 NSCLC 研究; (3) ALNEO^[88]: II 期、单臂、多中心、开放标签、阿来替尼术前新辅助治疗局部晚期可切除 NSCLC 患者, 术后继续阿来替尼辅助治疗, 类似治疗模式的研究还有 GEOMETRY-N^[89], 评估 capmatinib 围术期治疗可切除 I B~III (N2) 期 *MET* exon14 跳跃突变 (队列 1)/扩增 (队列 2) 患者的 MPR 率。

对比晚期, 早期患者中少见驱动变异阳性率更低^[90]。为了高效筛选到合适的患者入组, 近年来围术期研究常以伞式开展, 如 NAUTIKA1 (NCT04302025)、PROMISE (NCT04712877)^[91] 等。其中 NAUTIKA1 是目前正在进行的一项 II 期伞式研究, 旨在研究包括 *ALK*、*ROS1*、*NTRK*、*BRAF*

V600及*RET*变异的早期可切除NSCLC患者,使用相应靶向药物作为新辅助及辅助(术后先使用标准化疗)治疗的安全性及有效性。2022年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)公布了其中*ALK*融合队列的初步数据(数据截至2022年5月9日,入组的8例中前5例)。所有患者至少完成了至少8周的阿来替尼新辅助治疗且R0切除率100%,无延迟或重大并发症,治疗期间最常见的药物相关不良反应为恶心,初步显示出阿来替尼治疗早期*ALK*融合阳性NSCLC的安全性和可行性^[92],也给少见驱动变异围术期研究增添了新的数据和信心。

4.2 少见驱动变异围术期临床研究的挑战

在EGFR-TKI术后辅助治疗临床研究设计中,存在不同的治疗模式,在ADJUVANT、EVIDENCE研究中,受试者接受完全切除术后直接进行TKI辅助靶向治疗,但是在ADUARA等研究中,受试者先接受辅助化疗后再序贯TKI辅助靶向治疗。同样,在少见驱动变异NSCLC的临床试验中,也存在不同的治疗模式,ALINA研究中,*ALK*阳性NSCLC患者在完全根治手术后直接进行阿来替尼辅助治疗;在ALCHEMIST研究中,患者完全根治手术后先接受含铂化疗,再接受克唑替尼辅助治疗;而在LIBRETTO-432中,*RET*融合阳性的I B~III A期NSCLC患者先接受根治性局部治疗和可及抗肿瘤治疗(辅助化疗等),再接受selpercatinib治疗。是否需要先接受术后辅助化疗,这个在EGFR的故事中尚存争议的问题,对于少见驱动变异来说,更是一个难以回答的问题。

辅助靶向治疗药物的给药时长影响患者预后,EGFR-TKI辅助靶向治疗的III期临床试验给药时长多为2~3年,少见驱动变异辅助靶向治疗的临床研究给药时长也多为2年,研究设计上均缺乏个体化的停药指标或停药依据,未来应设计更多基于横向和动态的分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)结果指导辅助治疗方案及停药时机的相关研究,如正在开展的CTONG2105研究。

此外,肿瘤广泛存在异质性,基于单一的驱动基因状态指导治疗仍有局限,近年来IMpower010、CheckMate 816等免疫新辅助/辅助的临床研究改变了临床诊疗路径,对于驱动基因阳性患者的新辅助/辅助治疗,如何评估免疫治疗相比靶向治疗的获益,成为了新的挑战^[93-94]。在EGFR-TKI辅助

治疗领域,MINERVA评分模型的研究结果开启了肺癌个体化精准辅助治疗^[95],少见驱动变异的新辅助/辅助靶向治疗未来同样需要考虑个体的整体基因状态和免疫指标表达,从而进行个体化精准新辅助/辅助治疗。

5 展 望

相比二十多年前one-fit-all的治疗模式,分子病理学和基因检测技术的发展加速了新药的研发和精准医学的发展。针对少见驱动变异,在研究的道路上虽然面临着患者数量少、入组难、推进慢、数据少等重重困难,但是也取得了诸多进步。在少见驱动变异的精准诊疗之路上,我们更需要提高检测准确性,更高效地整合资源开展临床研究,以更开阔的视野和思路解决临床问题,让每一个少见驱动变异阳性患者获得生存期和生存质量的最大化。

[参 考 文 献]

- [1] MAO L, ZHAO W, LI X, et al. Mutation spectrum of from 21, 324 Chinese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) successfully tested by multiple methods in a CAP-accredited laboratory[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27:602726.
- [2] FANG W, HUANG Y, HONG S, et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):595.
- [3] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6):611-625.
- [4] YANG G, YANG Y, LIU R, et al. First-line immunotherapy or angiogenesis inhibitor plus chemotherapy for HER2-altered NSCLC: a retrospective real-world POLISH study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14:17588359221082339.
- [5] JONNA S, FELDMAN R A, SWENSEN J, et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16):4966-4972.
- [6] Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Lung Cancer Group of Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Chinese expert consensus on clinical practice of MET detection in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Pathology, 2022, 51(11):1094-1103. [中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌MET临床检测中国专家共识. 中华病理学杂志, 2022, 51(11): 1094-1103.]
- [7] YU Y, DING Z, ZHU L, et al. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases[J]. SpringerPlus, 2016, 5(1):894.

- [8] GOU L, WU Y. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2014, 5: 1-9.
- [9] Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Guidelines on clinical practice of molecular tests in non-small cell lung cancer in China [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(4): 323-332. [中华医学会儿病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会儿肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版). *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 323-332.]
- [10] Lung Cancer Professional Group of Chinses Anti - Cancer Association Pathology Specialized Committee. Expert consensus on diagnosis of ROS1 gene fusion-positive non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(4): 248-251. [中国抗癌协会病理专业委员会肺癌学组. ROS1阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识. *中华病理学杂志*, 2018, 47(4): 248-251.]
- [11] Molecular Pathology Collaboration Group of Tumor Pathology Committee of Chinese Anti - Cancer Association, Molecular Pathology Group of Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center. Expert consensus on clinical practice of RET fusion detection in non-small cell lung cancer in China [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(6): 583-591. [中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 中华医学会儿病理学分会分子病理学组, 国家病理质控中心. 中国非小细胞肺癌RET基因融合临床检测专家共识. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6): 583-591.]
- [12] REN S, WANG J, YING J, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100395.
- [13] XU C, SI L, WANG W, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(21): 3084-3097.
- [14] ZHANG S, WANG W, XU C, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of HER2-altered non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(1): 91-104.
- [15] D'ARANGELO M, D'INCECCO A, CAPPUZZO F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(5): 699-711.
- [16] GUO Y, CAO R, ZHANG X, et al. Recent progress in rare oncogenic drivers and targeted therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10343-10360.
- [17] PASSARO A, LEIGHL N, BLACKHALL F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 466-487.
- [18] Experts from the RATICAL study (ALK testing in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: a national-wide multicenter prospective real world data study), Molecular Pathology Committee of Chinese Society of Pathology. Expert consensus on clinical practice of ALK fusion detection in non-small cell lung cancer in China [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2019, 48(12): 913-920. [中国非小细胞肺癌ALK检测模式真实世界多中心研究专家组, 中华医学会儿病理学分会分子病理学组. 中国非小细胞肺癌ALK检测临床实践专家共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(12): 913-920.]
- [19] PENG L X, JIE G L, LI A N, et al. MET amplification identified by next-generation sequencing and its clinical relevance for MET inhibitors [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 52.
- [20] SOLOMON J P, YANG S R, CHOUDHURY N J, et al. Bioinformatically expanded next-generation sequencing analysis optimizes identification of therapeutically relevant MET copy number alterations in >50,000 tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(21): 4649-4659.
- [21] SOLOMON J P, LINKOV I, ROSADO A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(1): 38-46.
- [22] TAN A C, LAI G G Y, TAN G S, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis [J]. *Lung Cancer*, 2020, 139: 207-215.
- [23] VANDERPOEL J, STEVENS A L, EMOND B, et al. Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 457-468.
- [24] RAO C, NIE L, WU X, et al. Case report: durable response to alectinib in ALK-rearranged lung adenocarcinoma with acquired, crizotinib-resistant ALK C1156F mutation [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 915502.
- [25] SHEN C, CHIANG C, SHIAO T, et al. Real-world evidence of the intrinsic limitations of PCR-based EGFR mutation assay in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13566.
- [26] Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Non-small Cell Lung Cancer. Chinese expert consensus on next generation sequencing diagnosis for non-small cell lung cancer (2020 edition) [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(9): 741-761. [中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 二代测序技术在NSCLC中的临床应用中国专家共识(2020版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(9): 741-761.]
- [27] FDA. FDA grants regular approval to dabrafenib and trametinib combination for metastatic NSCLC with BRAF V600E mutation [EB/OL]. (2017-06-22). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-dabrafenib-and-trametinib-combination-metastatic-nscle-braf-v600e>.

- [28] LIU S, SUN, ZHOU J, et al. Clinical characteristics and prognostic value of the KRAS G12C mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. Biomark Res, 2020, 8:22.
- [29] FDA. FDA grants accelerated approval to sotorasib for KRAS G12C mutated NSCLC[EB/OL]. (2021-05-28). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sotorasib-kras-g12c-mutated-nsclc>.
- [30] FDA. FDA grants accelerated approval to adagrasib for KRAS G12C-mutated NSCLC[EB/OL]. (2022-12-12). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-adagrasib-kras-g12c-mutated-nsclc>.
- [31] KE H, SHEN W, HU A, et al. Distribution of NRG1 gene fusions in a large population of Chinese patients with NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(12):e263-e266.
- [32] YUAN S, CHEN H, WANG L, et al. The landscape of NRG1 fusions based on NGS in Chinese solid tumor patients[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16S): Abstr e15073.
- [33] CARRIZOSA D R, BURKARD M E, ELAMIN Y Y, et al. CRESTONE: Initial efficacy and safety of seribantumab in solid tumors harboring NRG1 fusions[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16S): Abstr 3006.
- [34] SCHRAM A M, GOTO K, KIM D-W, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab, a HER2 x HER3 bispecific antibody, across advanced NRG1 fusion (NRG1+) cancers[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16S): Abstr 105.
- [35] BONNEVILLE R, KROOK M A, KAUTTO E A, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types[J]. JCO Precis Oncol, 2017; PO.17.00073.
- [36] NGUYEN L, W M MARTENS J, VAN HOECK A, et al. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5584.
- [37] ZHOU Z, DING Z, YUAN J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) can predict the therapeutic outcomes of immuno-neoadjuvant therapy in NSCLC patients[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):62.
- [38] FANG W, JIN H, ZHOU H, et al. Intratumoral heterogeneity as a predictive biomarker in anti-PD-(L)1 therapies for non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1):37.
- [39] ZHOU J, BAO M, GAO G, et al. Increased blood-based intratumor heterogeneity (bITH) is associated with unfavorable outcomes of immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. BMC Med, 2022, 20(1):256.
- [40] SPURR L F, MARTINEZ C A, KANG W, et al. Highly aneuploid non-small cell lung cancer shows enhanced responsiveness to concurrent radiation and immune checkpoint blockade[J]. Nat Cancer, 2022, 3(12):1498-1512.
- [41] SPURR L F, WEICHSELBAUM R R, PITRODA S P. Tumor aneuploidy predicts survival following immunotherapy across multiple cancers[J]. Nat Genet, 2022, 54(12):1782-1785.
- [42] LYU Y, XIAO Y Q. Quality control of laboratory developed test [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Management (Electronic Edition), 2016, 4(2):65-68. [吕元, 肖艳群. 实验室自建项目的质量管理[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2016, 4(2):65-68.]
- [43] Decree of the State Council of the People's Republic of China. Regulations on the supervision and administration of medical devices[EB/OL]. (2021-03-18). http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-03/18/content_5593739.htm. [中华人民共和国国务院. 医疗器械监督管理条例. [EB/OL]. (2021-03-18). http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-03/18/content_5593739.htm.]
- [44] The People's Government of Guangzhou Municipality. The 14th Five-Year Plan for the development of strategic emerging industries in Guangzhou[EB/OL]. (2022-04-08). https://www.gz.gov.cn/zwgk/fggw/wyzzc/content/post_8300595.html. [广州市人民政府. 广州市战略性新兴产业发展“十四五”规划[EB/OL]. (2022-04-08). https://www.gz.gov.cn/zwgk/fggw/wyzzc/content/post_8300595.html.]
- [45] Hangzhou Municipal Government. Some measures to speed up the high-quality development of biomedicine[EB/OL]. (2022-10-15). http://www.hangzhou.gov.cn/art/2022/10/15/art_1229063382_1826569.html. [杭州市人民政府. 关于加快生物医药高质量发展的若干措施[EB/OL]. (2022-10-15). http://www.hangzhou.gov.cn/art/2022/10/15/art_1229063382_1826569.html.]
- [46] Office of Shanghai Leading Group for Deepening the Reform of Medicine and Health System. Notice of the Office of Shanghai Leading Group for Deepening Medical Reform on launching the pilot work of high-quality development of public hospitals in Shanghai[EB/OL]. (2022-10-10). <https://www.shanghai.gov.cn/nw12344/20221010/6560d08894304210bed02ffa835568b.html>. [上海市深化医药卫生体制改革领导小组办公室. 上海市深化医改领导小组办公室关于开展上海市公立医院高质量发展试点工作的通知[EB/OL]. (2022-10-10). <https://www.shanghai.gov.cn/nw12344/20221010/6560d08894304210bed02ffa835568b.html>.]
- [47] FDA. Enhancing the diversity of clinical trial populations — eligibility criteria, enrollment practices, and trial designs guidance for industry[EB/OL]. (2020-11-09). <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [48] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical data collection of anti-tumor drug marketing application[EB/OL]. (2012-05-15) <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=900d075abb7f7b3a9b2a43a6f6077512>. [国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物上市申请临床数据收集技术指导原则[EB/OL]. (2012-05-15)] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=900d075abb7f7b3a9b2a43a6f6077512>.
- [49] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding principles for multiple problems in clinical trials (for trial implementation)[EB/OL]. (2020-12-

- 31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a1fd04ab94ffa83aadee4bd1c0327a7f>. [国家药品监督管理局药品审评中心(NMPA). 临床试验多重性问题指导原则(试行) [EB/OL]. (2020 - 12 - 31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1fd04ab94ffa83aadee4bd1c0327a7f>.]
- [50] Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guiding principles for statistical design of clinical trials of antitumor drugs (for trial implementation) [EB/OL]. (2020 - 12 - 31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>. [国家药品监督管理局药品审评中心(NMPA). 抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行) [EB/OL]. (2020 - 12 - 31). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>.]
- [51] PATNAIK A, KANG S P, RASCO D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4286-4293.
- [52] HOBBS B P, BARATA P C, KANJANAPAN Y, et al. Seamless designs: current practice and considerations for early-phase drug development in oncology [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(2):118-128.
- [53] FAN Y, DRILON A, CHIU C - H, et al. MA13.04 - Entrectinib in patients with ROS1 fusion - positive NSCLC: updated efficacy and safety analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9S):S89-S90.
- [54] PARK J J H, HSU G, SIDEN E G, et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2):125-137.
- [55] KIM E S, HERBST R S, WISTUBA I I, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(1):44-53.
- [56] RASHDAN S, GERBER D E. Going into BATTLE: umbrella and basket clinical trials to accelerate the study of biomarker-based therapies [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(24):529.
- [57] PAPADIMITRAKOPOULOU V, LEE J J, WISTUBA I I, et al. The BATTLE - 2 study: a biomarker - integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(30):3638-3647.
- [58] FERRAROTTO R, REDMAN M W, GANDARA D R, et al. Lung-MAP--framework, overview, and design principles [J]. *Chin Clin Oncol*, 4(3):36.
- [59] HERBST R S, GANDARA D R, HIRSCH F R, et al. Lung master protocol (Lung-MAP)-a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400 [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7):1514-1524.
- [60] MIDDLETON G, CRACK L R, POPAT S, et al. The National Lung Matrix Trial: translating the biology of stratification in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(12):2464-2469.
- [61] MIDDLETON G, FLETCHER P, POPAT S, et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer [J]. *Nature*, 2020, 583(7818):807-812.
- [62] 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.
- [63] PETERS S GSM, MOK T S K, et al. Efficacy/safety of entrectinib in patients (pts) with ROS1 - positive (ROS1 +) advanced/metastatic NSCLC from the Blood First Assay Screening Trial (BFAST) [J]. 2022, 40(17S):Abstr LBA9023.
- [64] BENBOW J H, RIVERA D R, LUND J L, et al. Increasing inclusiveness of patient-centric clinical evidence generation in oncology: real-world data and clinical trials [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42:1-11.
- [65] LI B T, DALY B, GOSPODAROWICZ M, et al. Reimagining patient - centric cancer clinical trials: a multi - stakeholder international coalition [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4):620-626.
- [66] BIANKIN A V, PIANTADOSI S, HOLLINGSWORTH S J. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology [J]. *Nature*, 2015, 526(7573):361-370.
- [67] LIU S M, YAN H, WEI X, et al. Biomarker-driven studies with multi - targets and multi - drugs by next - generation sequencing for patients with non-small-cell lung cancer: an open-label, multi-center, phase II adaptive umbrella trial and a real-world observational study (CTONG1702&CTONG1705) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(7):e395-e399.
- [68] WOODCOCK J, LAVANGE L M. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1):62-70.
- [69] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349):409-413.
- [70] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509-2520.
- [71] Merck. Highlights of prescribing information: Keytruda [EB/OL]. [2023-02-09]. www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf.
- [72] DRILON A, SIENA S, OU S I, 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) [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):400-409.
- [73] DRILON A, LAETSCH T W, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion - positive cancers in adults and children [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739.
- [74] Debiopharm International SA. Basket trial in solid tumors harboring a fusion of FGFR1, FGFR2 or FGFR3 - (FUZE clinical trial) [EB/OL]. (2019-02-07). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834220>.

- [75] Taiho Oncology, Inc. A study of TAS-120 in patients with advanced solid tumors [EB/OL]. (2014-02-03). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052778>.
- [76] FAKIH M, O'NEIL B, PRICE T J, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRASG12C inhibitor, in advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15S): Abstr 3003.
- [77] FELL J B, FISCHER J P, BAER B R, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRAS G12C inhibitor for the treatment of cancer[J]. J Med Chem, 2020, 63(13): 6679-6693.
- [78] Merus N.V. A study of zenocutuzumab (MCLA-128) in patients with solid tumors harboring an NRG1 fusion (eNRGy) [EB/OL]. (2016-09-23). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912949>.
- [79] Rain Oncology Inc. Study of tarloxotinib in pts with NSCLC (EGFR exon 20 insertion, HER2-activating mutations) & other solid tumors with NRG1/ERBB gene fusions (RAIN) [EB/OL]. (2019-01-16). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805841>.
- [80] PHOTOPOULOS J. A hopeful revolution in cancer care[J]. Nature, 2020, 585: S16-S18.
- [81] Federal Register. Tissue agnostic drug development in oncology guidance for Industry (draft) [EB/OL]. (2022-10-18). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2022-10-18/pdf/2022-22616.pdf>.
- [82] MUTHUSAMY B, PATIL P D, PENNELL N A. Perioperative systemic therapy for resectable non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 953-961.
- [83] LIU S, ZHANG J, ZENG K, et al. Perioperative targeted therapy for oncogene-driven NSCLC[J]. Lung Cancer, 2022, 172: 160-169.
- [84] ZHANG C, LI S L, NIE Q, et al. Neoadjuvant crizotinib in resectable locally advanced non-small cell lung cancer with ALK rearrangement[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(4): 726-731.
- [85] ZENKE Y, YOH K, SAKAKIBARA-KONISHI J, et al. P1.18-04 Neoadjuvant ceritinib for locally advanced non-small cell lung cancer with ALK rearrangement: SAKULA trial[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10S): S626-S627.
- [86] SOLOMON B J, AHN J S, BARLESI F, et al. ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage I B-III A anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell cancer (NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15S): TPS8569.
- [87] TSUBOI M, GOLDMAN J W, WU Y, et al. LIBRETTO-432, a phase III study of adjuvant selpercatinib or placebo in stage I B-III A RET fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2022, 18(28): 3133-3141.
- [88] LEONETTI A, MINARI R, BONI I, et al. EP02.04-001 Alectinib as neoadjuvant treatment in surgically resectable stage III ALK-positive NSCLC: ALNEO phase II trial (GOIRC-01-2020)[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9S): S231.
- [89] LEE J M, AWAD M M, SALIBA T, et al. Abstract CT547: Neoadjuvant and adjuvant capmatinib in resectable non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutation or high MET amplification: GEOMETRY-N trial[J]. Cancer Res, 2022, 82(12S): CT547.
- [90] PENNELL N A, ZHANG L, LOFGREN K T, et al. A real-world (rw) evidence study quantifying the clinical value of multi-gene testing in early-stage lung adenocarcinoma (LUAD)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16S): Abstr8525.
- [91] BLUMENTHAL G M, BUNN P A JR, CHAFT J E, et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1818-1831.
- [92] LEE J M, SEPESI B, TOLOZA E M, et al. EP02.04-005 Phase II NAUTIKA1 study of targeted therapies in stage II-III NSCLC: preliminary data of neoadjuvant alectinib for ALK+ NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9S): S233-S234.
- [93] FELIP E, ALTORKI N, ZHOU C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1344-1357.
- [94] PROVENCIO M, NADAL E, INSA A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11): 1413-1422.
- [95] LIU S, BAO H, WANG Q, MAO W, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6450.

[收稿日期] 2023-02-10