



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.02

文章编号: 2095-1264(2023)04-0395-12

HER2 基因突变晚期非小细胞肺癌治疗进展

斯锦斐¹, 项菁², 宋正波^{2*}

(¹绍兴文理学院附属医院, 浙江绍兴, 312000; ²中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院, 浙江杭州, 310000)

摘要:肺癌是全球范围内一种高发病率和高死亡率的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的亚型,发生率约 85%。人表皮生长因子受体 2(HER2)是受体酪氨酸激酶(RTK)的重要成员之一,NSCLC 中 HER2 基因主要表现为 HER2 突变、HER2 扩增和 HER2 过表达三种形式。目前,靶向 HER2 突变的酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体和抗体偶联药物在 HER2 突变的 NSCLC 中显示出一定的临床疗效,但相关免疫治疗疗效有限。本文就 HER2 突变相关 NSCLC 的治疗进展进行综述,以期为进一步完善 HER2 突变晚期 NSCLC 临床诊疗策略提供理论依据。

关键词: 人表皮生长因子受体 2; 非小细胞肺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 抗体偶联药物; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Progress of treatment for HER2 mutation in advanced non-small cell lung cancer

SI Jinfei¹, XIANG Jing², SONG Zhengbo^{2*}

(¹The Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing, 312000, Zhejiang, China; ²Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences/Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310000, Zhejiang, China)

Abstract: Lung cancer is a kind of malignant tumor with high morbidity and mortality in the world. The most common subtype is non-small cell lung cancer (NSCLC) which accounts for 85% in lung cancer. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is one of the most important members of receptor tyrosine kinase (RTK). In NSCLC, HER2 gene is mainly expressed in three phenotypes: HER2 mutation, HER2 amplification and HER2 overexpression. At present, the drugs targeting HER2 mutation, including tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies and antibody-drugs conjugates, have shown clinical efficacy in HER2 mutation NSCLC patients. However, the clinical efficacy of immunotherapy is limited. In this review, we discussed the progress of treatment in HER2 mutation NSCLC, so as to provide a theoretical basis for further clinical treatment strategy of advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 mutation.

Keywords: Human epidermal growth factor receptor-2; Non-small cell lung cancer; Tyrosine kinase inhibitors; Antibody-drugs conjugate; Immune checkpoint inhibitors

前言

肺癌是目前常见癌症类型之一,也是导致癌症死亡的主要原因^[1]。肺癌根据组织学可分为两大类:小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)^[2-4]和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),

其中 NSCLC 在肺癌中的发生率约 85%^[5],是最常见的肺癌类型。近年来,随着驱动基因的发现,例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphomakine, ALK)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶-1(proto-oncogene tyrosine-protein kinase-1, ROS-1)等^[6],针对

作者简介:斯锦斐,女,硕士,住院医师,研究方向:肺癌的诊断与治疗。

*通信作者:宋正波,男,副主任医师,研究方向:肺癌的基础和临床。

相关驱动基因的靶向治疗迅速发展。随着检测技术^[7]的不断进步,越来越多的少见靶点被临床检测到。因此,研发针对少见靶点的靶向药物成为临床诊疗中的重要问题。

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)是受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)的重要成员之一。HER2 基因位于 17 号染色体长臂(17q21)上,是一种原癌基因,由 1 255 个氨基酸组成,相对分子量为 185 000 Da。HER2 蛋白由三部分组成:胞外配体结合结构域、 α 螺旋跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域,与配体结合后可促进受体二聚体化和胞内酪氨酸激酶结构域自磷酸化,从而诱导 HER2 激酶活性,最终导致一系列与细胞分化、增殖和转移有关的信号通路的激活,例如 RAS/MAPK、PI3K/AKT、PKC 和 STAT 通路(图 1)。然而,HER2 受体没有天然的配体,可通过与其他 ERBB 家族成员形成异源或同源二聚体而激活下游信号通路,从而发挥其与细胞增殖、分化、迁移和凋亡相关的功能。在 NSCLC 中,HER2 基因主要表现为 HER2 突变、HER2 扩增和 HER2 过表达三种形式,在肺癌中的发生率分别为 1%~4%^[8-9]、2%~5% 和 10%~15%^[10]。HER2 突变以酪氨酸激酶域的 18~21 外显子多见,HER2 20 外显子插入突变是其主要突变类型,且异质性较低。超过 83% 的病例含有 12 个碱基对的插入,导致 YVMA 氨基酸在密

码子 775 处重复,即 A775_G776insYVMA(HER2YVMA)插入突变,该突变亚型相对多见^[11]。其他突变亚型还包括 p.G776delinsVC、p.P780_Y781insGSP、p.G778_P780dup、p.V777_G778insCG、p.Y772_A77-5dup、p.M774delinsWLV、p.G776delinsLC、c.2326-2327insTGT 和点突变 p.L755S、p.G776C 以及 p.V777L。据报道,HER2 突变与其他致癌驱动因子如 EGFR、KRAS、NRAS、ALK、PI3KCA 和 BRAF 相互排斥^[4],与 TP53、LRP1B、EPHA5、MLL 和 RB1 可发生共突变,与 HER2 扩增很少发生共突变^[12-13]。在乳腺癌、胃癌和肺癌中,HER2 基因突变与生存期短和预后不良有关^[2-3, 14-16]。HER2 基因突变的肺癌患者发生脑转移的概率较其他突变更高。虽然针对 HER2 的靶向治疗在乳腺癌和胃癌患者中取得了不错的疗效,但 HER2 靶向治疗尚未获批应用于 NSCLC。这部分患者通常采用传统化疗或免疫疗法进行治疗,然而此类患者对化疗不敏感,效果不尽如人意,从而导致了 HER2 突变在肺癌患者中的不良预后。因此,临床需要在这部分人群中探索新的治疗药物,以延长其生存期及改善其预后。目前,基因检测技术方面尚未建立 HER2 基因突变检测金标准,HER2 突变可通过逆转录-聚合酶链反应(reverse-transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)和二代测序(next generation sequencing, NGS)进行检测。

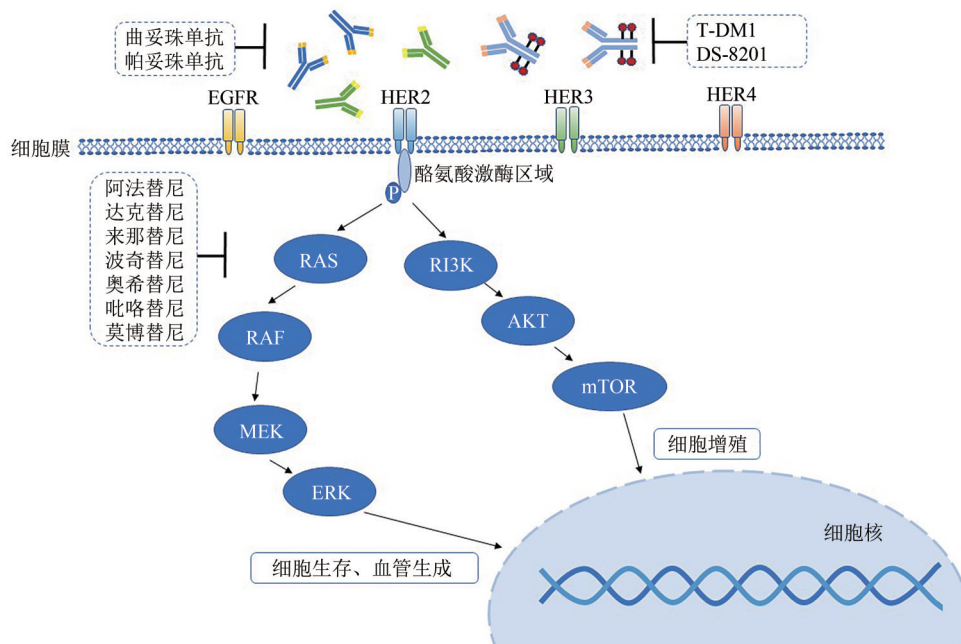


图 1 HER2 信号通路

Fig. 1 HER2 signaling pathway

在针对 HER2 突变的治疗药物方面,小分子酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体、抗体药物偶联物和免疫检查点抑制剂在 HER2 突变 NSCLC 中显示出不同的临床疗效。本文拟对 HER2 突变 NSCLC 相关药物的治疗进展及不良反应进行综述。

1 化疗

HER2 突变 NSCLC 患者的临床特征以女性、非吸烟和肺腺癌多见^[4,12,17]。Wang 等^[18]发现,HER2 突变 NSCLC 患者使用以培美曲塞为基础的化疗方案治疗,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 36.0%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 5.1 个月,其中,HER2 Y772_A775dup 突变的临床疗效劣于其他突变亚型(4.2 个月 *vs.* 7.2 个月, $P=0.085$)。

2 酪氨酸激酶抑制剂

2.1 阿法替尼 阿法替尼为不可逆的 ERBB 家族阻断剂。De Grève 等^[19]首次报道了阿法替尼在 7 例 HER2 突变 NSCLC 患者中的临床疗效,ORR 为 14.3%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 71.4%,中位 PFS 为 17 周,最常见的不良反应是腹泻(95%),其次是皮疹或痤疮(80%),因不良反应停止用药和剂量调整的患者分别占 20% 和 44%。EUHER2 临床研究^[20]也得到了类似结果。在 NICHE 临床研究^[21]中,13 例接受阿法替尼治疗的 HER2 突变 NSCLC 患者 ORR 为 7.7%,中位 PFS 为 15.9 周,中位总生存期(overall survival, OS)为 56 周,不良反应主要表现为腹泻、呕吐、腹痛和皮疹等,其中 ≥ 3 级不良反应主要为呼吸困难(15.3%),1 例出现 5 级肾损伤。Peters 等^[22]的研究纳入 28 例使用阿法替尼治疗的 HER2 突变 NSCLC 患者,治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)为 2.9 个月,ORR 为 19%,DCR 为 69%;HER2 A775_G776insYVMA 突变 10 例,TTF 为 9.6 个月,其中 4 例 TTF 超过 1 年,ORR 为 33%,DCR 为 100%;不良反应主要包括腹泻(35.7%)和皮损(28.6%)。Liu 等^[23]的研究纳入 19 例接受阿法替尼治疗的 HER2 20 插入突变中国 NSCLC 患者,ORR 为 15.8%,中位 PFS 和 OS 分别为 4.5 个月和 11.5 个月,其中 G778_P780dup 突变患者的中位 PFS 和 OS 优于其他突变亚型(PFS: 10.0 个月 *vs.* 3.3 个月, $P=0.32$; OS: 19.7 个月 *vs.* 7.0 个月, $P=0.16$)。Fang 等^[24]研究显示,32 例使用阿法替尼治

疗的 HER2 突变患者 ORR 为 16%,中位 PFS 为 3.2 个月;其中 HER2YVMA 突变患者的 ORR 为 0%,中位 PFS 为 1.2 个月;G778_P780dup 和 G776delinsVC 突变患者的 ORR 为 40%,中位 PFS 为 7.6 个月。以上研究提示,HER2 突变 NSCLC 患者使用阿法替尼疗效有限,为了提高阿法替尼的临床疗效,可能需要筛选靶点,例如 A775_G776insYVMA 突变、G778_P780dup 突变和 G776delinsVC 突变患者更可能从阿法替尼中受益。

2.2 达克替尼 达克替尼是一种不可逆结合 EGFR、HER2 和 HER4 的泛 HER 酪氨酸激酶抑制剂。在一项纳入接受达克替尼治疗的 26 例晚期经治 HER2 突变 NSCLC 患者的 II 期临床试验^[25]中,ORR 为 12%(3/26),中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月和 9 个月;在 3 例获得 PR 的 HER2 突变 NSCLC 中,有 2 例为 P780_Y781insGSP 突变、1 例为 M774delinsWLV 突变,A775_G776insYVMA 突变患者对达克替尼无客观反应;不良反应主要为腹泻(90%)和皮疹(73%),其中有 1 例患者出现 4 级腹泻。根据目前仅有的数据考虑,达克替尼在 P780_Y781insGSP 突变或 M774delinsWLV 突变的 NSCLC 患者中可能有一定获益,但整体疗效不佳。不良反应方面,最常见的是腹泻(90%),其次是皮疹(73%),因不良反应停止用药和剂量调整的患者分别占 13% 和 17%。

2.3 来那替尼 来那替尼是一种不可逆结合 EGFR、HER2 和 HER4 的酪氨酸激酶抑制剂。有关来那替尼针对 HER2 突变 NSCLC 患者的临床疗效分析甚少,原因在于其疗效甚微。Nagano 等^[11]发现,来那替尼对 HER2YVMA 突变亚型的 NSCLC 疗效较好,而对 L775P 和 L775S 突变耐药。在 SUMMIT 临床研究^[26]中,26 例接受来那替尼治疗的 HER2 突变 NSCLC 患者 ORR 仅为 3.8%,但中位 PFS 有 5.4 个月;52 例接受来那替尼联合西罗莫司治疗的患者 ORR 为 8%,中位 PFS 仅 4.1 个月。不良反应方面,最常见的是腹泻(73.8%),其次是恶心(43.3%)和呕吐(41.1%),其中 ≥ 3 级不良反应主要表现为腹泻(22%)。在一项随机 II 期研究^[27]中,14 例 HER2 突变 NSCLC 患者使用来那替尼联合西罗莫司(mTOR 抑制剂)治疗,ORR 为 21%,中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 未达到。随后,该研究的扩展队列^[28]招募了 43 例 HER2 突变 NSCLC 患者,使用来那替尼联合西罗莫司治疗,ORR 为 14%,中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 为 15.8 个月,不良反应主要表现为胃炎(49%)和腹泻(86%),

其中 ≥ 3 级不良反应主要为胃炎(7%)和腹泻(14%),提示来那替尼联合西罗莫司在一定程度上会增加胃炎和腹泻的发生率。

2.4 波奇替尼 波奇替尼是一种针对EGFR和HER2 20插入突变的小分子酪氨酸激酶抑制剂。Robichaux等^[29]发现,在细胞系和患者来源的异种移植模型临床前研究中,波奇替尼抑制EGFR、HER2和HER4的疗效优于其他靶向HER突变的酪氨酸激酶抑制剂;此外,采用波奇替尼联合T-DM1治疗HER2YVMA突变的小鼠,肿瘤平均缩小率为47%。在一项II期临床试验^[30]中,12例采用波奇替尼治疗的HER2 20突变NSCLC患者ORR为42%,中位PFS为5.6个月,不良反应主要表现为皮肤干燥(77%)、甲沟炎(77%)、黏膜炎(77%)、腹泻(69%)、皮疹(58%),其中 ≥ 3 级不良反应包括皮疹(58%)和腹泻(17%),因不良反应停药和剂量调整的患者分别占0%和67%。2020年国际肺癌会议公布的ZENITH20 II期临床试验^[31]结果显示,90例HER2突变复治的NSCLC患者使用波奇替尼治疗,ORR为27.8%,缓解持续时间(duration of overall response, DOR)为5.1个月,中位PFS为5.5个月;其中14例存在中枢神经系统病变,4例达到客观缓解、10例疾病稳定,中枢神经系统的DCR为100%;最常见的 ≥ 3 级不良反应包括皮疹(29%)、腹泻(26%)和胃炎(10%),导致停药和剂量调整的患者分别占14%和87%。2021年ESMO会议公布了ZENITH20-4 II期临床研究^[32]的结果,48例接受波奇替尼初治的HER2突变NSCLC患者ORR为44%,DCR为75%,DOR为5.4月,中位PFS为5.6个月, ≥ 3 级不良反应主要包括皮疹(35%)、腹泻(14%)、胃炎(20%)和甲沟炎(8%)。目前该研究仍在进行中。

2.5 奥希替尼 奥希替尼是第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂,对EGFR T790M突变的NSCLC患者显示出较好的疗效。早期临床数据显示,部分EGFR T790M突变阴性患者仍然可以从奥希替尼中获益,提示奥希替尼可能对HER2突变的NSCLC患者有效。Nagano等^[11]体外研究发现,奥希替尼对罕见L775P和L775S突变有效,而对Y772_A775dup突变的疗效劣于阿法替尼和来那替尼。Liu等^[33]通过体外研究发现,奥希替尼单药用于HER2突变NSCLC的疗效较差,而联合BET抑制剂JQ1时疗效较好,但目前尚缺乏有效的临床数据。

2.6 吡咯替尼 吡咯替尼是泛HER靶点小分子酪

氨酸激酶受体抑制剂,在HER2 20插入突变临床前模型中显示出比阿法替尼或曲妥珠单抗-美坦新更优的抗肿瘤疗效。吡咯替尼在血液中的浓度是阿法替尼的10倍,肿瘤缩小率为52.2%。在一项回顾性II期临床研究^[34]中,吡咯替尼在15例HER2突变NSCLC中显示出不错的临床疗效,ORR为53.3%,中位PFS为6.4个月,中位OS为12.9个月,不良反应主要包括腹泻(27%)、贫血(27%)和低钙血症(27%)。Zhou等^[35]报道的一项单臂、开放标签、多中心II期临床研究中,吡咯替尼用于60例HER2 20突变晚期NSCLC患者二线及以上治疗的ORR为30.0%,DOR为6.9个月,中位PFS为6.9个月,中位OS为14.4个月;不良反应方面,最常见的是腹泻(91.7%),其次是血肌酐升高(30%)和呕吐(28.3%),其中 ≥ 3 级不良反应主要表现为腹泻(28.3%),因不良反应导致停药和剂量调整的患者分别占1.7%和5.0%。Yang等^[36]的研究纳入14例接受吡咯替尼联合阿帕替尼治疗的HER2突变肺腺癌患者,ORR为35.7%,DOR、中位PFS和OS分别为5.3个月、8.0个月和12.9个月,与治疗相关的不良反应包括厌食(1级,57.1%)、高血压(1级,50%;2级,21.4%)和腹泻(2级,64.3%;3级,7.1%),其中 ≥ 3 级不良反应主要为腹泻(7.1%)。另一项II期单臂、开放标签临床研究^[37]拟探究吡咯替尼联合沙利度胺应用于HER2 20插入突变患者的临床疗效,目前已招募39人。

2.7 莫博替尼 莫博替尼(TAK-788)是一种口服EGFR/HER2抑制剂。在剂量探索研究(NCT02716116)^[38]中,莫博替尼在EGFR 20插入突变和HER2 20插入突变人群中的总体ORR为34.8%,最终II期研究推荐剂量为160 mg qd。2020年ESMO大会公布了一项开放标签、多中心研究^[39]结果,28例接受莫博替尼治疗的EGFR 20插入突变NSCLC患者ORR为43%(12/28),DCR为86%(24/28),中位PFS为7.3个月;不良反应方面,最常见的是腹泻(82%),其次是皮疹(46%)、恶心(39%)、厌食(39%)和呕吐(36%),其中 ≥ 3 级不良反应占比5%,腹泻最常见。Han等^[40]发现,HER2外显子20插入突变的细胞系、临床前小鼠模型和患者来源的异种移植模型可以被莫博替尼强力抑制,提示莫博替尼对HER2 20插入突变患者具有一定疗效。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已正式批准莫博替尼用于EGFR外显子20插入突变的NSCLC成人患者,而其

HER2 20 插入突变的疗效还未可知。

3 单克隆抗体

3.1 曲妥珠单抗 曲妥珠单抗是一种单克隆抗体,可结合到 HER2 受体的细胞外结构域,阻断信号转导,抑制 HER2 活性,促进免疫系统识别和杀死肿瘤细胞。一项 II 期临床研究^[41]评估了曲妥珠单抗单药治疗 7 例 HER2 突变 NSCLC 患者的临床疗效,ORR 未达到,DCR 为 70%,中位 PFS 为 5.2 个月,≥3 级不良反应主要表现为肺炎,并被判定为与肿瘤进展相关的组织性肺炎。Cappuzzo 等^[42]报道 1 例 HER2 20 突变 NSCLC 女性患者,在曲妥珠单抗联合紫杉醇的方案中获得持久反应。EUHER 临床研究^[20]中,57 例 HER2 突变 NSCLC 患者使用曲妥珠单抗联合化疗的有效率为 50%,DCR 为 75%,中位 PFS 为 5.1 个月。在一项 II a 期 Mypathway 篮子试验^[43]中,14 例 HER2 突变晚期 NSCLC 患者使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的 ORR 为 21%,疗效有限。目前,还没有相关研究将曲妥珠单抗联合化疗与曲妥珠单抗单药或含铂双药化疗进行对比。

3.2 帕妥珠单抗 帕妥珠单抗是另一种可结合 HER2 胞外结构域的人源化单克隆抗体,通过抑制 HER2 与其他受体之间形成异二聚体复合物抑制下游信号转导。Hainsworth 等^[43]在一项篮子试验中招募了 14 例 HER2 突变 NSCLC 患者,发现帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的 ORR 为 21%。

4 抗体药物偶联物

4.1 T-DM1 (Trastuzumab Emtasine) T-DM1 由 HER2 单克隆抗体曲妥珠单抗和美坦新组成,HER2 受体与 T-DM1 组成复合物后在溶酶体内被降解,释放出细胞毒性抗微管药物,从而杀伤肿瘤细胞。一项 II 期临床研究^[44]纳入 15 例二线及以上 HER2 突变、HER2 扩增和 HER2 蛋白过表达的 NSCLC 患者,T-DM1 的总体 ORR 达到 6.7%,中位 PFS 为 2.0 个月,中位 OS 为 10.9 个月,亚组分析显示 7 例 HER2 突变患者的 ORR 达到 14.3%,≥3 级不良反应主要表现为血小板减少(40%)和肝脏毒性(20%),未发现治疗相关致死事件,然而此项研究因疗效有限被提前终止。另一项 II 期篮子试验^[45]招募了 18 例 HER2 突变晚期肺腺癌患者,T-DM1 单药治疗的 ORR 为 44%,DOR 达 4 个月,中位 PFS 为 5 个月。2020 年更新的数据显示,28 例 HER2 突变 NSCLC 患者使用 T-DM1

治疗的 ORR 为 50%;不良反应方面,主要表现为转氨酶升高(63%),其次是血小板减少(31%)和恶心(29%),暂未出现因不良反应停药或调整剂量者。目前,NCCN 指南(2021.V2)推荐 T-DM1 用于治疗 HER2 突变 NSCLC。为了克服耐药和延长反应时间,Li 等^[46]将 T-DM1 与不可逆泛 HER 抑制剂(阿法替尼、来那替尼)联合使用,结果显示联合治疗可提高抗肿瘤疗效。此外,Robichaux 等^[29]发现,波奇替尼联合 T-DM1 在 HER2 突变 NSCLC 的病人来源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型中有类似的抗肿瘤疗效。

4.2 DS-8201 (trastuzumab deruxtecan) DS-8201 是一种新的抗体药物偶联物,由人源化单克隆抗体曲妥珠单抗和拓扑异构酶 I 抑制剂德鲁替康(deruxtecan)组成,在 HER2 低表达肿瘤中也显示出一定的临床疗效。一项 I 期临床研究(DS-8201-a-J01)^[47]共纳入 59 例接受 DS-8201 治疗的 HER2 表达实体瘤(乳腺癌、胃癌除外)患者,其中 NSCLC 患者 18 例,这部分患者中位年龄 58 岁,女性为主(72.2%),PS 评分 0~1 分,中位治疗线数 4.0,其中≥5 线的 5 例,HER2 IHC 3+者 2 例(11.1%)、HER2 IHC 2+者 1 例(5.6%)、HER2 IHC 1+者 8 例(44.4%)、HER2 IHC 0+者 5 例(27.8%),HER2 突变 11 例(61.1%),其中激酶区域突变 8 例(44.4%)、跨膜区域突变 2 例(11.1%)、胞外区域突变 1 例(5.6%);总体 ORR 为 72.7%,DOR 为 9.9 个月,中位 PFS 为 11.3 个月。在总人群中,所有患者至少经历 1 次治疗相关不良反应,最常见的是胃肠道反应和血液学毒性;37 例(62.7%)患者发生≥3 级不良反应,其中最常见的是贫血(25.4%)、中性粒细胞减少(20.3%)、白细胞减少(18.6%)、血小板减少(15.3%)、食欲下降(6.8%)、天冬氨酸转氨酶升高(5.1%)、粒缺性发热(5.1%)和低钠血症(5.1%);出现严重不良反应 18 例(30.5%),其中包括 2 例(11.1%)NSCLC;因不良反应停药 5 例(8.5%),最常见的是肺炎(3.4%)和间质性肺病(1.7%);因不良反应调整剂量 14 例(23.7%),最常见的是血小板减少(10.2%)和贫血(6.8%);因不良反应剂量中断 22 例(37.3%),最常见的是中性粒细胞减少(16.9%)和贫血(10.2%);研究者报告由药物相关不良反应引起死亡 2 例,其中 1 例发生呼吸衰竭,另 1 例发生肝功能异常、弥散性血管内凝血和发热性中性粒细胞减少等事件。2020 年 ASCO 会议公布了 DS-8201 在 HER2 突变 NSCLC 中的 II 期临床试验(Destiny-

Lung-01)^[48]中期临床结果。该研究共纳入 42 例患者,中位年龄 63 岁,PS 评分 0~1 分,神经系统转移灶 19 例(45.2%),化疗后进展 38 例(90.5%),PD-1 或 PD-L1 治疗后进展 23 例(54.8%),激酶区域突变 38 例(90.5%);整体 ORR 为 61.9%,中位 PFS 为 14 个月,DOR 和 OS 数据尚不可用;不良反应方面,所有患者均出现治疗相关不良事件,≥3 级不良反应 27 例(64.3%),包括中性粒细胞减少(26.2%)和贫血(16.7%),5 例(11.9%)出现经独立委员会判定的 2 级药物相关间质性肺疾病,因不良反应导致停药、调整剂量和中断剂量者分别为 10 例(23.8%)、16 例(38.1%)和 25 例(59.5%)。2021 年 ESMO 会议公布了 DS-8201 在 91 例 HER2 突变 NSCLC 患者中的 II 期临床试验^[49]结果,患者中位年龄 60 岁,神经系统转移灶 33 例(36.3%),中位治疗线数 2.0,包括化疗及 PD-1 或 PD-L1 治疗后进展,激酶区域突变 85 例(93.4%);ORR 为 50%,DCR 为 84%,DOR 为 9.3 个月,中位 PFS 为 8.2 个月,中位 OS 为 17.8 个月,治疗相关不良事件 88 例(96.7%),24 例出现药物相关间质性肺病,其中≥3 级 6 例(4 例 3 级、2 例 5 级)。目前,NCCN 指南新增了靶向 HER2 的抗体药物偶联物 DS-8201,为 HER2 突变 NSCLC 患者带来了更多选择。除此之外,有研究表明,DS-8201 在乳腺癌细胞中可以增加肿瘤浸润 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润,提高主要组织相容性复合体 I 的 PD-L1 表达量^[50]。在该研究的基础上,DESTINY-Lung03 Ib 期临床研究探索 DS-8201 联合德瓦鲁单抗和化疗用于初治 HER2 阳性晚期 NSCLC 患者的临床疗效分析正在进行中。另一项探究 DS-8201 联合帕博利珠单抗用于 HER2 突变晚期 NSCLC 的 I 期临床研究也正在开展。

5 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂对 HER2 突变 NSCLC 患者的疗效甚微。Lai 等^[51]首次报道 26 例接受免疫检查点抑制剂治疗的 HER2 突变 NSCLC 患者(A775_G776 insYVMA 插入突变除外),ORR 为 12%,DOR 为 3.4 个月,中位 PFS 为 1.9 个月,中位 OS 为 10.4 个月。Mazieres 等^[52]进行了一项探究免疫检查点抑制剂对驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者的临床疗效的回顾性研究,共纳入 551 例肺癌患者,其中 29 例为 HER2 突变 NSCLC,ORR 为 7.4%,中位 PFS 为 2.5 个月,6 个月和 12 个月 PFS 率分别为 22.7% 和 13.6%;在总人群中,≥3 级不良反应 50 例(10.8%),其中 3 级 36 例

(7.8%)、4 级 13 例(2.8%)、5 级 1 例(0.2%),共 13 例(2.8%)发生肺炎,其中 3 级 8 例、4 级 5 例;此外,HER2 突变患者 PD-L1 平均表达量为 0%。法国肺癌组织^[53]报道了 107 例使用免疫检查点抑制剂的 NSCLC 患者,HER2 突变患者共 23 例,其中 PD-L1 阳性患者仅 4 例,且仅有 1 例 PD-L1 表达量>50%;整体 ORR 为 27.3%,DOR 为 15.2 个月,中位 PFS 为 2.2 个月,中位 OS 为 20.4 个月;不良反应方面,26 例(26%)出现治疗相关不良反应,其中≥3 级不良反应 11 例(10%),包括结肠炎 5 例、肺炎 2 例、下垂体炎 1 例、肾炎 1 例、肝炎 1 例和贫血 1 例。然而,Felix 等^[54]回顾性分析 61 例使用免疫检查点抑制剂治疗的 HER2 突变 NSCLC 所得出的最新数据显示,22 例接受一线免疫检查点抑制剂联合化疗的 HER2 突变 NSCLC 患者 ORR 为 52%,中位 PFS 为 6 个月,1 年 OS 率为 88%;34 例接受二线及后线免疫检查点抑制剂单药治疗的患者 ORR 为 16%,中位 PFS 为 4 个月,中位 OS 为 10 个月。Chu 等^[55]报道了 26 例接受免疫检查点抑制剂治疗的 HER2 突变肺癌患者,ORR 为 38.5%,DCR 为 84.6%,中位 PFS 为 7.4 个月,其中 16 例为联合化疗方案,中位 PFS 为 8.4 个月;不良反应方面,7 例(26.9%)患者出现治疗相关不良反应,其中≥3 级不良反应 3 例(11.5%),包括中性粒细胞减少 1 例、血小板减少 1 例和肝功能异常 1 例。就目前的临床数据来看,免疫检查点抑制剂能否使 HER2 突变 NSCLC 患者获益还未可知,尚需前瞻性研究来评估其在 HER2 突变 NSCLC 患者中的真实疗效。

6 结语

目前,针对 HER2 突变 NSCLC 患者,临床上一线使用含铂双药化疗或化疗联合抗血管治疗,而对于化疗后进展患者,如何选择有效的治疗方式是当前亟待解决的问题。此外,在精准靶向治疗的背景下,尚无针对 HER2 的靶向治疗药物被批准应用于 NSCLC 的临床实践中。随着基因检测技术的提升,将会有越来越多的 HER2 突变肺癌患者被检出。

相较于 EGFR、ALK 等,酪氨酸激酶抑制剂对 HER2 突变的疗效有限,而波奇替尼和吡咯替尼相较于其他酪氨酸激酶抑制剂显示出更优的临床疗效,有关酪氨酸激酶抑制剂的临床疗效尚需更多前瞻性研究及大样本量真实世界研究数据进一步验证。单克隆抗体中,曲妥珠单抗单药治疗显示出一定的疗效,但联合化疗并未延长患者的生存时间,

且联合帕妥珠单抗疗效欠佳,但由于临床数据有限,真实情况如何尚待进一步验证。目前,以抗体药物偶联物为基础的治疗在 HER2 突变晚期 NSCLC 患者中显示出最佳的生存获益,疗效最好的是 DS-8201,更有相关转化研究证实抗体药物偶联物可以克服 HER2 靶向药物耐药问题,这也进一步支持抗体药物偶联物在这部分人群中的应用。然而,获得性耐药问题接踵而至。抗体药物偶联物联合不可逆泛 HER 抑制剂或免疫检查点抑制剂有一定疗效,

但尚在初期临床研究阶段,其在真实世界中的临床疗效还未可知。如何进一步提高抗体药物偶联物的疗效,并进一步实现其结构优化,明确其耐药机制以及研发新的抗体药物偶联物是未来的发展方向。在免疫治疗新时代背景下,免疫检查点抑制剂单药应用于 HER2 突变 NSCLC 患者疗效欠佳,然而联合化疗有一定获益,未来期待更多研究进一步验证免疫治疗的作用。

表 1 HER2 突变非小细胞肺癌的药物治疗进展

Tab. 1 Advance in therapy for HER2-mutated non-small cell lung cancer

治疗药物	研究名称	治疗线数	HER2 突变亚型	样本量	ORR	中位 PFS (95% CI)	中位 OS (95% CI)	主要不良反应	≥3 级不良反应	剂量调整
非选择性 HER2 酪氨酸激酶抑制剂										
阿法替尼	II 期篮子试验 (EudraCT:2008-001546-67)	≥1 线	HER2 突变	7	14.3%	17 周(未报道)	—	腹泻(95%) 皮疹/痤疮(80%) 胃炎(46%)	—	剂量减少:20%; 剂量暂停:44%
	II 期 NICHE 临床研究 (NCT02369484)	≥2 线	HER2 20 插入突变	13	7.7%	15.9 周 (6.0~35.4)	56 周 (16~未达 到)	腹泻、呕吐、腹痛、皮疹、甲沟炎、疲 劳、黏膜炎、 呼吸困难	呼吸困 难 (15.3%); 1 例出现 5 级急性 肾损伤	—
	全球 NPU 项目	≥1 线	HER2 突变	28	19%	TTF:2.9 个月	—	腹泻/消化 道毒性 (35.7%)、 皮损 (28.6%)	—	—
	回顾性研究	≥1 线	HER2 20 插入突变	19	15.8%	4.5 个月 (未报道)	11.5 个月 (未报道)	—	—	—
	回顾性研究	≥1 线	HER2 突变	32	16%	3.2 个月 (2.0~4.5)	—	—	—	—
达克替尼	II 期临床研究 (NCT00818441)	≥2 线	HER2 突变	26	12%	3 个月 (2.0~4.0)	9 个月 (7.0~1.0)	腹泻 (90%)、皮 疹(73%)	1 例 4 级腹 泻	剂量减少: 17%;剂量 暂停:13%
来那替尼	II 期 SUMMIT 临床研究 (NCT01953926): 来那替尼± 西罗莫司	≥2 线	HER2 突变	来那替尼 vs. 来那替 尼+西罗 莫司(26 vs. 52)	3.8% vs. 8%	5.4 个月(1.9~ 10.9)vs. 4.1 个 月(2.9~6.7)	—	腹泻 (73.8%)、 恶心 (43.3%)、 呕吐 (41.1%)	腹泻 (22%)	剂量暂停: 2.8%
	II 期 PUMA- NER-420 临床研 究(NCT0182726): 来那替尼± 西罗莫司	≥1 线	HER2 突变	来那替尼 vs. 来那替 尼+西罗 莫司(17 vs. 43)	0% vs. 14%	2.9 个月(1.4~ 9.8)vs. 4 个月 (2.9~5.4)	10 个月 (4.9~ 19.0)vs. 15.8 个月 (10.8~ 19.5)	胃炎 (49%)、腹 泻(86%)	胃炎 (7%)、腹 泻(14%)	—

续表

治疗药物	研究名称	治疗线数	HER2 突变亚型	样本量	ORR	中位 PFS (95% CI)	中位 OS (95% CI)	主要不良反应	≥3 级不良反应	剂量调整
选择性 HER2 酪氨酸激酶抑制剂										
波奇替尼	II 期临床研究 (NCT03066206)	—	HER2 20 插入突变	12	42%	5.6 个月 (未报道)	—	皮肤干燥 (77%)、甲沟炎 (77%)、黏膜炎 (77%)、腹泻 (69%)、皮疹 (58%)	腹泻 (17%)、皮疹 (58%)	剂量减少: 67%; 剂量暂停: 0%
	II 期 ZENITH20 临床研究 (NCT03318939)	≥2 线	HER2 突变	90	27.8%	5.5 个月 (3.9~5.8)	—	—	皮疹 (29%)、腹泻 (26%)、胃炎 (10%)	剂量减少: 87%; 剂量暂停: 14%
	II 期 ZENITH20-4 临床研究 (NCT03318939)	1 线	HER2 突变	48	44%	5.6 个月 (0~20.2)	—	—	皮疹 (35%)、腹泻 (14%)、胃炎 (20%)、甲沟炎 (8%)	—
吡咯替尼	II 期临床研究 (NCT02535507)	≥1 线	HER2 突变	15	53.3%	6.4 个月 (1.6~11.2)	12.9 个月 (2.1~23.8)	腹泻 (27%)、贫血 (27%)、低钙血症 (27%)	—	—
	II 期临床研究 (NCT02834936)	≥2 线	HER2 突变	60	30.0%	6.9 个月 (5.5~8.2)	14.4 个月 (12.3~21.3)	腹泻 (91.7%)、血肌酐升高 (30%)、呕吐 (28.3%)	腹泻 (20%)	剂量减少: 5%; 剂量暂停: 7%
	回顾性分析: 吡咯替尼联合阿帕替尼	≥2 线	HER2 突变	14	35.7%	8.0 个月 (5.8~10.2)	12.9 个月 (3.8~22.0)	高血压 (71.4%)、腹泻 (2 级, 71.4%)、厌食 (57.1%)	腹泻 (7.1%)	—
单克隆抗体										
曲妥珠单抗	HOT1303-B trial II 期临床研究 (UMIN000012551)	≥3 线	HER2 突变	7	未达到	5.2 个月 (1.4~6.3)	—	—	肺炎 (14.3%)	—
	欧洲 EUHER 队列研究: 曲妥珠单抗联合化疗	≥2 线	HER2 突变	57	50%	5.1 个月	—	—	—	—

续表

治疗药物	研究名称	治疗线数	HER2 突变亚型	样本量	ORR	中位 PFS (95% CI)	中位 OS (95% CI)	主要不良反应	≥3 级不良反应	剂量调整
	My pathway 篮子试验 II a 期临床研究 (NCT02091141): 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗	≥1 线	HER2 突变	14	21%	—	—	—	—	—
抗体药物偶联物										
T-DM1	II 期临床研究 (UMIN000017709)	≥2 线	HER2 改变	15	6.7%	2.0 个月 (1.4~4.0)	10.9 个月 (4.4~12.0)	—	血小板减少 (40%)、肝脏毒性 (20%)	—
	II 期篮子试验 (NCT02675829)	≥1 线	HER2 突变	18	44% (2020 数据更新: 50%)	5.0 个月 (3.0~9.0)	—	转氨酶升高 (63%)、血小板减少 (31%)、恶	贫血 (6%)	暂未发现
DS-8201	I 期临床研究 (NCT02564900)	≥1 线	HER2 改变	18	72.7%	11.3 个月 (8.1~14.3)	—	胃肠道反	贫血 (25.4%)、中性粒细胞减少 (20.3%)、白细胞减少 (18.6%)、血小板减少 (15.3%)	剂量减少: 23.7%; 剂
	Destiny-Lung-01 II 期临床研究 (NCT03505710)	≥1 线	HER2 突变	42	61.9%	14.0 个月 (6.4~14.0)	—	—	中性粒	剂量减少: 38.1%; 剂
	48 Destiny-Lung-01 II 期临床研究更新结果 (NCT03505710)	≥1 线	HER2 突变	91	50%	8.2 个月 (6.0~11.9)	17.8 个月 (13.8~22.1)	—	间质性肺	剂量减少: 34.1%; 剂
									疾病 (6.6%)	量暂停: 31.9%; 停
									药: 25.3%	
免疫检查点抑制剂										
免疫检查点抑制剂	回顾性分析	≥1 线	HER2 突变	26	12%	1.9 个月 (1.5~4.0)	10.4 个月 (5.9~未达到)	—	—	—
	回顾性分析	≥1 线	HER2 突变	29	7.4%	2.5 个月 (1.8~3.5)	—	—	—	—

续表

治疗药物	研究名称	治疗线数	HER2 突变亚型	样本量	ORR	中位 PFS (95% CI)	中位 OS (95% CI)	主要不良反应	≥3 级不良反应	剂量调整
	回顾性分析	≥1 线	HER2 突变	23	27.3%	2.2 个月 (1.7~15.2)	20.4 个月 (9.3~未达到)	—	结肠炎 (4.7%)、肺炎 (1.9%)	—
	回顾性分析	≥1 线	HER2 突变	一线联合化疗:22; 二线及以上单药: 34	一线: 42%; 二线及以上: 16%	一线:6.0 个月 (6.0~14.0); 二线及以上: 4.0 个月 (4.0~6.0)	二线及以上: 10.0 个月 (6.0~未达到)	—	—	—
	回顾性分析	≥1 线	HER2 突变	26	38.5%	7.4 个月 (4.4~10.4)	—	—	中性粒细胞减少 (3.8%)、血小板减少 (3.8%)、肝功能异常 (3.8%)	—

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] FIGUEROA-MAGALHÃES M C, JELOVAC D, CONNOLLY R M, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer [J]. *Breast*, 2014, 23(2): 128-136. DOI: 10.1016/j.breast.2013.11.011.
- [3] BOKU N. HER2-positive gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 1-12. DOI: 10.1007/s10120-013-0252-z.
- [4] ARCILA M E, CHAFT J E, NAFA K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 4910-4918. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0912.
- [5] NOVELLO S, BARLESI F, CALIFANO R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v1-v27. DOI: 10.1093/annonc/mdw326.
- [6] TSOULOS N, PAPAPOPOULOU E, METAXA-MARIATOU V, et al. Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing [J]. *Oncol Rep*, 2017: 3419-3429. DOI: 10.3892/or.2017.6051.
- [7] MORGANTI S, TARANTINO P, FERRARO E, et al. Next generation sequencing (NGS): a revolutionary technology in pharmacogenomics and personalized medicine in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1168: 9-30. DOI: 10.1007/978-3-030-24100-1_2.
- [8] JING C W, MAO X H, WANG Z, et al. Next-generation sequencing-based detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her-2 and TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Mol Med Report*, 2018: 2191-2197. DOI: 10.3892/mmr.2018.9210.
- [9] PILLAI R N, BEHERA M, BERRY L D, et al. *HER2* mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium [J]. *Cancer*, 2017, 123(21): 4099-4105. DOI: 10.1002/cncr.30869.
- [10] HIRSCH F R, VARELLA-GARCIA M, FRANKLIN W A, et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(9): 1449-1456. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600286.
- [11] NAGANO M, KOHSAKA S, UENO T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(20): 5112-5122. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0991.
- [12] CHEN R, ZHAO J, LIN G, et al. JCES 01.28 NGS sequencing based liquid/tissue biopsy identified coexistence of HER2 amplification and mutation in advanced NSCLC patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1740. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.09.315.
- [13] MAZIÈRES J, PETERS S, LEPAGE B, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1997-2003. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6095.
- [14] LIU L X, SHAO X Y, GAO W, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 1922-1932. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f26266.
- [15] TOMIZAWA K, SUDA K, ONOZATO R, et al. Prognostic and predictive implications of *HER2/ERBB2/neu* gene mutations in lung cancers [J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 139-144. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.014.
- [16] KIM E K, KIM K A, LEE C Y, et al. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171280. DOI: 10.1371/journal.pone.0171280.
- [17] LI C G, SUN Y H, FANG R, et al. Lung adenocarcinomas with *HER2*-activating mutations are associated with distinct clinical features and *HER2/EGFR* copy number gains [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1): 85-89. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318234f0a2.

- [18] WANG Y, ZHANG S J, WU F Y, et al. Outcomes of Pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1-7. DOI: 10.1186/s12885-018-4277-x.
- [19] DE GRÈVE J, MORAN T, GRAAS M P, et al. Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in demographically and genotypically defined lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 63-69. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.013.
- [20] MAZIÈRES 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 [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 281-286. DOI: 10.1093/annonc/mdv573.
- [21] DZIADZIUSZKO R, SMIT E F, 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]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 1086-1094. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.017.
- [22] 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]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(12): 1897-1905. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.093.
- [23] LIU Z F, WU L, CAO J, et al. Clinical characterization of *ERBB2* exon 20 insertions and heterogeneity of outcomes responding to afatinib in Chinese lung cancer patients [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 7323-7331. DOI: 10.2147/OTT.S173391.
- [24] FANG W F, ZHAO S, LIANG Y, et al. Mutation variants and co-mutations as genomic modifiers of response to afatinib in HER2-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e545-e554. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0547.
- [25] KRIS M G, CAMIDGE D R, 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 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7): 1421-1427. DOI: 10.1093/annonc/mdv186.
- [26] HYMAN D M, PIHA-PAUL S A, WON H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 189-194. DOI: 10.1038/nature25475.
- [27] BESSE B, SORIA J C, YAO B, et al. Neratinib (N) with or without temsirolimus (TEM) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) carrying HER2 somatic mutations: an international randomized phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25: v1. DOI: 10.1093/annonc/mdu438.47.
- [28] GANDHI L, BESSE B, MAZIERES J, et al. MA04.02 neratinib ± temsirolimus in HER2-mutant lung cancers: an international, randomized phase II study [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): S358-S359. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.398.
- [29] ROBICHAUX J P, ELAMIN Y Y, TAN Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 638-646. DOI: 10.1038/s41591-018-0007-9.
- [30] ROBICHAUX J P, ELAMIN Y Y, VIJAYAN R S K, et al. Pan-cancer landscape and analysis of *ERBB2* mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4): 444-457. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.001.
- [31] CORNELISSEN R, GARASSINO M C, LE X, et al. MA11.04 updated efficacy, safety and dosing management of poziotinib in previously treated EGFR and HER2 exon 20 NSCLC patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S173-S174. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.249.
- [32] CORNELISSEN R, SUN S, WOLLNER M, et al. LBA46 Efficacy and safety of poziotinib in treatment-naïve NSCLC harboring HER2 exon 20 mutations: a multinational phase II study (ZENITH20-4) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1324. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2125.
- [33] LIU S W, LI S, HAI J, et al. Targeting *HER2* aberrations in non-small cell lung cancer with osimertinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2594-2604. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1875.
- [34] 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 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 447-455. DOI: 10.1093/annonc/mdy542.
- [35] ZHOU C C, LI X Y, WANG Q M, et al. Pyrotinib in *HER2*-mutant advanced lung adenocarcinoma after platinum-based chemotherapy: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(24): 2753-2761. DOI: 10.1200/JCO.20.00297.
- [36] YANG G, XU H, XU F, et al. P86.02 pyrotinib combined with apatinib for HER2-mutant non-small cell lung cancer: interim analysis from a phase II clinical study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S672-S673. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.1231.
- [37] AI X H, SONG Z B, JIAN H, et al. Pyrotinib combined with thalidomide in advanced non-small-cell lung cancer patients harboring HER2 exon 20 insertions (PRIDE): protocol of an open-label, single-arm phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1033. DOI: 10.1186/s12885-021-08759-8.
- [38] RIELY G J, NEAL J W, CAMIDGE D R, et al. Activity and safety of mobocertinib (TAK-788) in previously treated non-small cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertion mutations from a phase I/II trial [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1688-1699. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1598.
- [39] HORN L, LIN H M, PADDAS S K, et al. Indirect comparison of TAK-788 vs real-world data outcomes in refractory non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertions [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 9580-9580. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9580.
- [40] HAN H, LI S, CHEN T, et al. Targeting *HER2* exon 20 insertion-mutant lung adenocarcinoma with a novel tyrosine kinase inhibitor mobocertinib [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5311-5324. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1526.
- [41] KINOSHITA I, GODA T, WATANABE K, et al. A phase II study of trastuzumab monotherapy in pretreated patients with non-small cell lung cancers (NSCLCs) harboring HER2 alterations: HOT1303-B trial [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: viii540. DOI: 10.1093/annonc/mdy292.112.
- [42] CAPPUZZO F, BEMIS L, VARELLA-GARCIA M. *HER2* mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2619-2621. DOI: 10.1056/nejmc060020.
- [43] HAINSWORTH J D, MERIC-BERNSTAM F, SWANTON C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label,

- phase IIa multiple basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6): 536–542. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3780.
- [44] HOTTA K, AOE K, KOZUKI T, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in HER2-positive non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2): 273–279. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.032.
- [45] LI B T, SHEN R L, BUONOCORE D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2532–2537. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9777.
- [46] LI B T, MICHELINI F, MISALE S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in *ERBB2* amplified or mutant lung cancers [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 674–687. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0215.
- [47] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688–701. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014.
- [48] SMIT E, NAKAGAWA K, NAGASAKA M, et al. MA11.03 trastuzumab deruxtecan in HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): interim results of DESTINY-Lung01 [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): S173. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.248.
- [49] LI B T, SMIT E F F, GOTO Y, et al. LBA45 Primary data from DESTINY-Lung01: a phase II trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-mutated (HER2m) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1323–S1324. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2124.
- [50] D'AMICO L, MENZEL U, PRUMMER M, et al. A novel anti-HER2 anthracycline-based antibody-drug conjugate induces adaptive anti-tumor immunity and potentiates PD-1 blockade in breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 16. DOI: 10.1186/s40425-018-0464-1.
- [51] LAI W C V, FELDMAN D L, BUONOCORE D J, et al. PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with *HER2*-mutant lung cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 9060. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9060.
- [52] 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 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321–1328. DOI: 10.1093/annonc/mdz167.
- [53] GUISIER F, DUBOS-ARVIS C, VIÑAS 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]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 628–636. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
- [54] SAALFELD F C, WENZEL C, CHRISTOPOULOS P, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in NSCLC harboring ERBB2 mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1952–1958. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.025.
- [55] CHU X L, QIANG H P, XIE M Q, et al. Treatment efficacy of HER2-mutant lung adenocarcinoma by immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(7): 1625–1631. DOI: 10.1007/s00262-021-03100-5.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 斯锦斐, 项菁, 宋正波. HER2 基因突变晚期非小细胞肺癌治疗进展[J]. 肿瘤药理学, 2023, 13(4): 395–406. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.02.

Cite this article as: SI Jinfei, XIANG Jing, SONG Zhengbo. Progress of treatment for HER2 mutation in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 395–406. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.02.