

· 综述 ·

精准医学下的非小细胞肺癌靶向药物及诊断标志物的研究进展

张颖, 胡艳平, 马中良, 李谦

[摘要] 肺癌发病率与致死率在恶性肿瘤中居于首位,且肺癌患者生存期短,复发率高。目前精准医疗对肺癌治疗的影响越来越大,常见精准医疗有靶向驱动突变的制剂、靶向参与信号通路相关基因的治疗以及利用 microRNAs(miRNA)作为潜在的治疗药物及诊断标志物。作者综述了近年来非小细胞肺癌精准治疗的现状与进展。

[关键词] 非小细胞肺癌;精准医疗;驱动突变;microRNA

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3097(2018)03-0182-06

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.03.015

Progress of targeted drugs and diagnostic markers for non-small-cell lung cancer in precision medicine

ZHANG Ying^{1,2}, HU Yanping^{1,2}, MA Zhongliang², LI Qian¹

(1. School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210009, China;

2. Lab for Noncoding RNA & Cancer, School of Life Science, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

[Abstract] Lung cancer is the most serious malignant tumor in incidence and lethality with short survival time and high recurrence rate. Delightfully, precision medicine has been a promising cure for lung cancer, including agents targeting driver mutations, treatments targeting genes involved in signaling pathway and microRNAs used as potential medicine along with diagnostic marker. We summarized the history and progress of precision medicine in non-small-cell lung cancer.

[Key words] Non-small-cell lung cancer (NSCLC); Precision medicine; Driver mutations; microRNA

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,2017年的最新调查数据表明,肺癌无论是在男性还是女性中都是致死率最高的癌症^[1]。其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的80%左右,且大多数NSCLC患者发现罹患癌症时已处于中晚期,因此患者生存率很低^[2]。肺癌目前主要的治疗方法是手术以及放化疗,与之相比,以基因组分析为代表的精准医疗则是一种“对症下药”的治疗方法。精准治疗是以个人基因组信息为基础,结合蛋白质组学、代谢组学等相关内环境信息所进行的个体化诊断和治疗策略^[3]。美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)定义它为“一种基于患者基因组个体差异的治疗方法”。目前,肺癌治疗的临床实践已经进入了精准医疗时代,肺癌精准医疗是精准诊断与靶向治疗的结合,精准医疗时

代的到来给肺癌的靶向治疗带来了希望。

1 NSCLC的精准治疗

2000年初,表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂 Gefitinib 获批上市,NSCLC的研究走入精准治疗快速发展通道^[4]。目前,NSCLC的精准治疗主要有根据驱动突变进行的治疗、针对血管生成进行的治疗、与免疫相关的治疗以及与其他基因有关的治疗等。下面主要对肿瘤驱动突变的相关治疗、其他参与信号通路基因的相关治疗以及癌症的相关诊断标志物进行介绍。

1.1 驱动突变的治疗 驱动基因能提供所在细胞的生长优势,而与癌症发生发展关系甚为密切。与肺癌有关的驱动基因主要有EGFR突变、鼠肉瘤病毒致癌基因同源物(v-ki-ras2 kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)易位、ROS1易位、鼠肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarco-

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81601887)
[作者单位] 210009 江苏 南京,中国药科大学生命科学与技术学院(张颖,胡艳平,李谦); 200444 上海,上海大学生命科学学院非编码RNA和癌症实验室(张颖,胡艳平,马中良)
[通讯作者] 李谦, E-mail: leqian@163.com

ma viral oncogene homolog B1, BRAF) 突变、人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)2 突变、肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, MET) 突变、转导重排基因 (rearranged during transfection, RET) 易位及其他易位等,同时肺鳞癌中近年来也发现多种新的驱动基因如成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 基因、DGR2 基因以及 SOX2 基因等^[5]。下面主要针对 EGFR 突变、KRAS 突变、ALK 易位和 ROS1 易位这 4 种对癌症造成影响的常见驱动突变进行介绍。

1.1.1 EGFR 靶向药物 EGFR 是 HER 家族成员之一,成员还包括 EGFR/HER1/erbB1、HER2/erbB2、HER3/erbB3 和 HER4/erbB4。EGFR 是一种糖蛋白,属于受体酪氨酸激酶,突变区域主要发生在 18~21 号外显子区,其中 19 号和 21 号外显子突变覆盖突变的 90%,19 号外显子非移码缺失突变约占 45%,21 号外显子的 Leu858Arg (L858R) 点突变占 40%~45%^[6]。

临床实验表明 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 作为 NSCLC 患者的一线疗法比传统化疗更高效、低毒以及能更好的改善患者生活质量^[7-12]。目前应用于临床治疗的 TKI 主要有 Gefitinib、Erlotinib 和 Afatinib 等,同时 TKI 制剂与其他药物如细胞毒性药物或 Bevacizumab 的联用也在研究当中 (图 1)。随着 TKI 制剂的持续使用,有些患者产生了获得性耐药^[13],耐药机制主要是 EGFR 基因突变,其中 20 号外显子上 Thr790Met (T790M) 突变的发生率高达 50%~65%^[14-15],针对这种突变,研究人员研发了如 Osimertinib 这一类的 TKI 制剂,Osimertinib 通过与 EGFR T790M 突变位点不可逆结合从而发挥作用^[16-18],目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 已批准该药物用于治疗这类患者^[19]。这类 TKI 制剂上同样出现了获得性耐药,其中一种常见的机制是 Cys797Ser (C797S) 突变^[20],值得注意的是,这种突变可以被早先出现的 TKI 药物 Gefitinib 所抑制^[21]。其他旁路信号通路的激活如 MET 扩增、HER2 扩增和 AXL 激活以及细胞表型的改变也都可能导致 TKI 治疗产生耐药^[22-25]。

1.1.2 KRAS 靶向药物 KRAS 突变是肺癌中常见的驱动突变,尤其是在腺癌中,但在过去的几十年里针对这类突变的研究却进展缓慢^[26]。

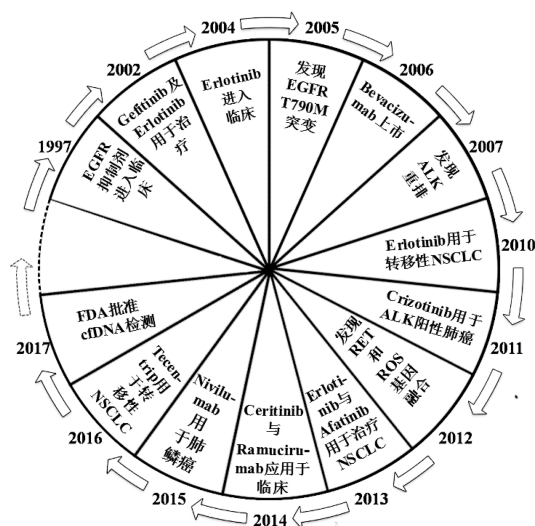


图 1 EGFR 靶向治疗的发展

NSCLC 患者中 97% 的 KRAS 突变发生在 2 号和 3 号外显子上,其中最常见点突变是 Gly12Cys (G12C)、Gly12Val (G12V) 和 Gly12Asp (G12D)^[27]。KRAS 突变在年轻女性以及肺腺癌患者尤其是侵入性粘液腺癌中突变率更高。同时 KRAS 突变与吸烟状况有关,有研究表明只有 6% 的 KRAS 突变的患者是不吸烟的^[26,28]。

靶向 KRAS 的药物有法尼基转移酶抑制剂,它通过抑制转录后 KRAS 上法尼基的添加而发挥作用。其他与 KRAS 直接靶向的制剂还有 SML-8-73-1 以及 ARS-853 等,SML-8-73-1 通过靶向鸟嘌呤核苷酸与 KRAS 的 G12C 突变的结合位点而发挥作用,ARS-853 则是通过与 KRAS/G12C 结合从而阻碍核苷酸交换因子的活性。尽管这些制剂目前尚处于临床早期试验,但都预示着通过靶向治疗 KRAS 突变的 NSCLC 患者有较好的前景。

Jänne 等^[29]的研究发现,Selumetinib 作为 KRAS 下游信号丝裂原活化细胞外调节酶 (mitogen-activated protein kinase, MEK) 1/MEK2 的抑制剂,在受过治疗的 KRAS 突变的晚期 NSCLC 患者体内联合使用 Selumetinib 与多西紫杉醇,同联合使用多西紫杉醇与安慰剂相比,Selumetinib 组患者的中位生存期 9.4 个月,而安慰剂组的则是 5.2 个月,Selumetinib 组 37% 的患者有客观的药物治疗效果,而安慰剂组则没有。但同时 Selumetinib 组也有较大的副作用,如中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少、呼吸困难以及虚弱无力等症状。

Trametinib 作为另一种 MEK 抑制剂,与多西紫杉醇联用于受过治疗的患者身上能够产生 30% 的总缓解率 (overall response rate, ORR) 及 61% 的疾病控制率 (disease control rate, DCR),且与 KRAS 的状

态无关^[30]。同时 Palbociclib 这种周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4/6) 抑制剂显示与 Trametinib 联用时有活性且对放疗敏感,这种药物联用方式尚在讨论中^[31]。

1.1.3 EML4-ALK 靶向药物 NSCLC 患者中 ALK 基因发生易位的概率是 3%~5%, ALK 融合基因的形式主要是 EML4-ALK 融合。EML4-ALK 是肺癌诱发基因之一, Soda 等^[32] 发现该融合基因有致癌性, 使细胞生长和增殖不受控制。目前 FDA 批准的 ALK 酪氨酸激酶抑制剂有 Crizotinib、Ceritinib 以及 Alectinib^[33], 但同时发现接受靶向治疗的患者普遍会产生耐药性^[34]。

目前为止, 已发现多种 ALK 获得性突变, 常见的有抗 Crizotinib 药物的 Leu1196Met (L1196M) 突变, 抗 Ceritinib 药物的 Gly1202Arg (G1202R) 突变和复合 ALK 基因突变, 以及 Alectinib 用药后的 G1202R 突变^[35-36]。针对这些二次突变, 研发出一种新的药物 Brigatinib (AP26113), Brigatinib 是对多种 ALK 突变有广谱临床活性的口服制剂, 能够介导对 ALK 的抑制^[37]。有实验显示, Brigatinib 治疗 ALK 突变的 NSCLC 患者时, 72% 的患者能够产生药物反应, 同时中位无进展生存期可达 13.2 个月^[38], 同时 Brigatinib 的毒性温和, 主要包含肠胃及肝脏功能异常。一项比较 Crizotinib 与 Brigatinib 在作为 ALK 抑制剂时作用的随机实验还在进行中, 进一步的临床实验, 可以更好地了解耐药性机制, 为 ALK 易位突变患者寻找更好的靶向治疗^[39]。

1.1.4 ROS1 靶向药物 ROS1 易位在 NSCLC 患者中有 1%~2% 的发生率, 在不吸烟的年轻人尤其是腺癌患者中率更高一些。现已在 NSCLC 中发现了 14 种 ROS1 融合变异^[40]。

Crizotinib 是近来用于治疗 ROS1 阳性的 NSCLC 患者的一种药物, 有研究发现该药物有 72% 的药物反应率, 且能够延长患者生存期^[41]。其他的 ROS1 抑制剂还有 Ceritinib、Cabozantinib、Entrectinib 以及 Lorlatinib, 但这些抑制剂目前还尚在评估之中^[5]。

1.2 LKB1-mTOR 信号通路靶向治疗 除了上述驱动突变的靶向治疗以及免疫治疗外, NSCLC 靶向药物的研究还包括其他方面, 如通过靶向信号通路而进行的治疗。肿瘤抑制基因例如 LKB1 (liver kinase B1) 或称 STK 11 (serine-threonine kinase 11, STK 11) 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 在 15%~30% 的 NSCLC 患者 (尤其是腺癌) 中有突变现象发生。LKB1 是 LKB1-mTOR 信号通路中的重要组成部分, LKB1 通过磷酸化 AMPK (AMP-activated protein kinase), 使 AMPK 激活, 进而抑制 mTORC1 (mammalian target of

rapamycin complex 1) 的活性, mTORC1 可促进细胞生长和细胞周期的进程^[42] (图 2)。有研究发现 LKB1 的缺失会影响细胞线粒体功能和代谢状况, 表明 LKB1 是适应性代谢重要的调节器, 这为 LKB1 缺失患者启示了一种新的治疗策略^[42]。

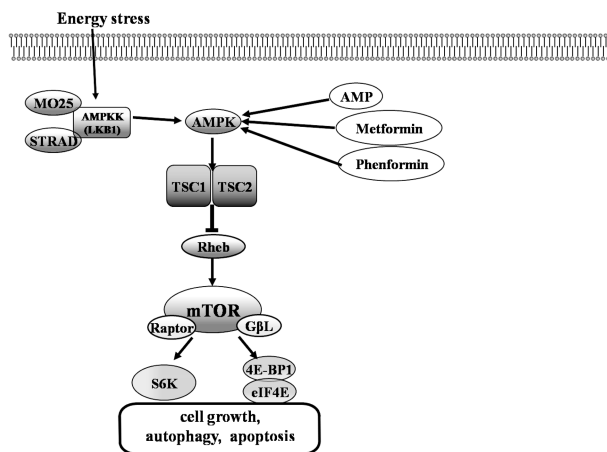


图 2 LKB1-mTOR 信号通路

Metformin 可以通过 AXIN/ LKB1-v-ATPase-Ragulator 通路激活 AMPK, 进而抑制 mTORC1, 有研究^[43] 对该药物的抗肿瘤效果进行了探索, 发现 Metformin 可以抑制 NSCLC 细胞增殖, 并诱导细胞周期停滞于 G₀~G₁ 期, 同时促使细胞凋亡。该药物的作用在 AMPK 基因沉默时消失, 这些都预示着 Metformin 可能成为 LKB1 缺失的 NSCLC 患者较好的靶向制剂。同时 Metformin 类似物也有重要作用, 实验发现, LKB1 缺失小鼠用 Metformin 一种更有前景的类似物 Phenformin 治疗时, 与 LKB1 野生型小鼠相比, Phenformin 能够明显扰乱肿瘤生长并改善 LKB1 缺失小鼠的生存状态^[44]。

1.3 Non-coding RNA 与肺癌的精准医疗 microRNAs (miRNA) 是近来研究的热点, miRNA 是大小约 20~23 nt, 通过与靶基因特异性结合从而调节靶基因的转录后水平的单链非编码 RNA^[45]。最新研究发现 miR-93 能够靶向抑制上述肿瘤抑制基因 LKB1 从而促进 NSCLC 肿瘤发生和转移^[46], 证明了 LKB1 在监控肿瘤发生发展中的重要作用, 我们实验室针对 miRNA 对 NSCLC 的影响也做出了相关的研究 (表 1)。

除了上述表格已经确定的 miRNA, 我们实验室目前正在研究的还有 miR-296、miR-411、miR-183 以及 miR-96 等对肺癌的影响, 同时发现 tRFs (tRNA-derived RNA fragments)、LNC (long non-coding) RNA 等对 NSCLC 细胞也有调控作用。miRNA 在体内对癌症的调控是个很复杂的过程, 不单是通过靶向调控一定的基因, 同时也参与复杂的信号通路网络, 并通

过复杂的的机制,从而对肿瘤的发生发展产生作用。目前为止,对 miRNA 的众多研究都显示 miRNA 可以成为很有前景的治疗靶点,接下来我们将继续深入对 miRNA、tRFs 及 LNC 等非编码 RNA 的机制进行研究,以更好的了解癌症的发病机理,为未来的治疗方法提供新的思路。

表 1 miRNA 在 NSCLC 中的作用

microRNA	靶基因	作用方式
miR-150	p53	↑ 促进细胞周期 ^[47]
miR-143	ATG2B	↓ 抑制细胞增殖 ^[48]
miR-34a	TGFβR2	↓ 抑制细胞增殖与凋亡 ^[49]
miR-32	AURKA	↓ 抑制细胞增殖、凋亡与周期 ^[50]
miR-181a-5p	Kras	↓ 促进细胞增殖与迁移 ^[51]
丹参酮上调 miR-137		↑ 抑制细胞增殖与周期 ^[52]
miR-146a-5p	CCND1 & CCND2	↓ 抑制细胞增殖与周期 ^[53]
miR-486-5p	CDK4	↓ 抑制细胞增殖和周期 ^[45]
miR-18a-5p	IRF2	↑ 促进细胞增殖、凋亡与迁移 ^[54]
miR-107-5p	EGFR	↓ 抑制细胞增殖、迁移和周期 ^[55]

2 展望

2.1 耐药性的克服 目前为止,已发现的与 NSCLC 有关的驱动突变越来越多,已成药的主要还是针对 EGFR 突变的酪氨酸激酶抑制剂,但这类药物出现了比较棘手的耐药性问题,目前针对耐药性问题已研发出第三代药物,沮丧的是获得性耐药同样也出现在第三代药物上。未来针对 EGFR 的精准治疗是否还会有新的耐药性出现,我们不得而知。

2.2 免疫检查点分子 肿瘤细胞与免疫微环境之间的关系近年来引起人们关注,肿瘤细胞逃避免疫监视的分子机制也逐渐被阐明,针对这些免疫逃逸机制的靶向治疗有很好的前景,目前最相关的制剂是免疫检查点分子抑制剂^[56],免疫检查点分子有细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白 (programmed death 1, PD-1) 以及细胞程序性死亡配体-1 (programmed death ligand 1, PD-L1)。靶向 PD-1/PD-L1 的抗体可以阻滞免疫检查点, FDA 已经批准 2 种针对 PD-1 的抗体 Nivolumab (Opdivo)、Pembrolizumab (Keytruda)^[57] 以及 1 种针对 PD-L1 的抗体 Atezolizumab (Tecentriq)^[58] 用于 NSCLC 的治疗。

除了 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 之外,还有许多潜在的 T 细胞靶向制剂,包括抑制免疫信号的如:LAG-3、TIM-3、WISTA 和 BTLA,以及刺激免疫信号的如 ICOS、OX40 和 41BB^[59]。同时药物联用效果也在研究之中,联合使用多种制剂,如 PD-1 抑制剂

或 PD-L1 抑制剂 (Nivolumab) 以及 CTLA-4 抑制剂 (Ipilimumab), 在一线治疗中显示有很好的前景^[60]。

2.3 非编码 RNA 与 NSCLC 其他针对 NSCLC 的精准治疗也在研究当中,如 miRNA 及其他非编码 RNA 对 NSCLC 细胞进程的影响,目前已发现多种 miRNA 可以特异性调控肿瘤的生长增殖,预示着 miRNA 也可能成为 NSCLC 的诊断标志物或潜在治疗靶点, tRFs 也被发现在 NSCLC 中发挥其影响,为癌症治疗提供新的思路^[61]。我们相信,在不久的将来 NSCLC 甚至肺癌终将被人类征服。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Thakur MK, Wozniak AJ. Spotlight on necitumumab in the treatment of non-small-cell lung carcinoma [J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8; 13-19.
- [3] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795.
- [4] Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(10): 2958-2970.
- [5] Hirsch FR, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10048): 1012-1024.
- [6] Liu X, Wang P, Zhang C, et al. Pidermal growth factor receptor (EGFR): a rising star in the era of precision medicine of lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(30): 50209-50220.
- [7] Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer; status in 2016 [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(7): 946-963.
- [8] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [9] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.
- [10] Zhou CC, Wu YL, Chen GY, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.

- [11] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3327-3334.
- [12] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213-222.
- [13] Suda K, Mizuuchi H, Maehara Y, et al. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation-diversity, ductility, and destiny [J]. *Cancer Metast Rev*, 2012, 31(3-4):807-814.
- [14] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26.
- [15] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):2240-2247.
- [16] Jänne PA, Yang JCH, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18):1689-1699.
- [17] Sequist LV, Rolfe L, Allen AR. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(6):578-579.
- [18] Park K, Lee JS, Lee KH, et al. Updated safety and efficacy results from phase I/II study of HM61713 in patients (pts) with EGFR mutation positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who failed previous EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl 15):8084.
- [19] Yang JCH, Kim DW, Kim SW, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 15):9002-9002.
- [20] Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6):560-562.
- [21] Ercan D, Choi HG, Yun CH, et al. EGFR mutations and resistance to irreversible pyrimidine-based EGFR inhibitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):3913-3923.
- [22] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. *Science*, 2007, 316(5827):1039-1043.
- [23] Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR (T790M) mutation [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(10):922-933.
- [24] Zhang ZF, Lee JC, Lin LP, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8):852-860.
- [25] Suda K, Murakami I, Sakai K, et al. Small cell lung cancer transformation and T790M mutation: complimentary roles in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14447.
- [26] Matikas A, Mistriotis D, Georgoulas V, et al. Targeting KRAS mutated non-small cell lung cancer: a history of failures and a future of hope for a diverse entity [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 110:1-12.
- [27] Wood K, Hensing T, Malik R, et al. Prognostic and predictive value in KRAS in non-small-cell lung cancer a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6):805-812.
- [28] Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026):1415-1426.
- [29] Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):38-47.
- [30] Gandara DR, Hirt S, Blumenschein GR, et al. Oral MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in combination with docetaxel in KRAS-mutant and wild-type (WT) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I/Ib trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15).
- [31] Tao Z, Le Blanc JM, Wang C, et al. Coadministration of trametinib and palbociclib radiosensitizes KRAS-mutant non-small cell lung cancers in vitro and in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1):122-133.
- [32] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448(7153):561-566.
- [33] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18):1693-1703.
- [34] Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5):1472-1482.
- [35] Tchekmedyian N, Ali SM, Miller VA, et al. Acquired ALK L1152R mutation confers resistance to ceritinib and predicts response to alectinib [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):e87-88.

- [36] Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2227-2235.
- [37] Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in preclinical models [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5527-5538.
- [38] Langer CJ, Gettinger SN, Bazhenova L, et al. Activity and safety of brigatinib (BRG) in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Phase (ph) 1/2 trial results [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_Suppl): 9057-9057.
- [39] Sabari JK, Santini FC, Schram AM, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1983-1992.
- [40] Zhu VW, Upadhyay D, Schrock AB, et al. TPD52L1-ROS1, a new ROS1 fusion variant in lung adenocarcinoma identified by comprehensive genomic profiling [J]. *Lung Cancer*, 2016, 97: 48-50.
- [41] Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1963-1971.
- [42] Parker SJ, Svensson RU, Divakaruni AS, et al. LKB1 promotes metabolic flexibility in response to energy stress [J]. *Metab Eng*, 2017, 43(Pt B): 208-217.
- [43] Guo Q, Liu Z, Jiang L, et al. Metformin inhibits growth of human non-small cell lung cancer cells via liver kinase B-1-independent activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2590-2596.
- [44] Shackelford DB, Abt E, Gerken L, et al. LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(2): 143-158.
- [45] Shao Y, Shen YQ, Li YL, et al. Direct repression of the oncogene CDK4 by the tumor suppressor miR-486-5p in non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 34011-34021.
- [46] Li C, Lyu J, Meng QH. MiR-93 promotes tumorigenesis and metastasis of non-small cell lung cancer cells by activating the PI3K/Akt pathway via inhibition of LKB1/PTEN/CDKN1A [J]. *J Cancer*, 2017, 8(5): 870-879.
- [47] Wang DT, Ma ZL, Li YL, et al. miR-150, p53 protein and relevant miRNAs consist of a regulatory network in NSCLC tumorigenesis [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1): 492-498.
- [48] Wei J, Ma Z, Li Y, et al. miR-143 inhibits cell proliferation by targeting autophagy-related 2B in non-small cell lung cancer H1299 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 571-576.
- [49] Ma ZL, Hou PP, Li YL, et al. MicroRNA-34a inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of non-small cell lung cancer H1299 cell line by targeting TGF beta R2 [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2481-2490.
- [50] Ma ZL, Zhang BJ, Wang DT, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20111-20120.
- [51] Ma ZL, Qiu X, Wang DT, et al. MiR-181a-5p inhibits cell proliferation and migration by targeting Kras in non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47(8): 630-638.
- [52] Zhang B, Ma Z, Li X, et al. Tanshinones suppress non-small cell lung cancer through up-regulating miR-137 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(8): 768-770.
- [53] Li YL, Wang J, Zhang CY, et al. MiR-146a-5p inhibits cell proliferation and cell cycle progression in NSCLC cell lines by targeting CCND1 and CCND2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59287-59298.
- [54] Liang C, Zhang X, Wang HM, et al. MicroRNA-18a-5p functions as an oncogene by directly targeting IRF2 in lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2764.
- [55] Wang P, Liu XM, Shao Y, et al. MicroRNA-107-5p suppresses non-small cell lung cancer by directly targeting oncogene epidermal growth factor receptor [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57012-57023.
- [56] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Wolchok, immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [57] Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1 [J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 643-650.
- [58] First anti-PD-L1 drug approved for NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(12): OF1. Epub 2016 Nov 14.
- [59] Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 56-61.
- [60] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31-41.
- [61] Shao Y, Sun Q, Liu X, et al. tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 90(5): 730-738.