

基因融合介导EGFR-TKI获得性耐药

邵宜 钟殿胜

【摘要】 具有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 敏感突变的非小细胞肺癌患者对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 反应良好, 但是最终会发生获得性耐药。近来发现EGFR-TKIs耐药机制除了EGFR二次突变、MET扩增、组织学转化等外, 基因融合的出现也可以介导TKIs耐药。TKIs耐药后可发生转染重排基因 (rearranged during transfection, *RET*), 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1 (*v-ras* murine sarcoma viral oncogene homolog B1, *BRAF*), 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 等多种基因融合, 发生率约为1%左右。临床病例及体内体外实验证实基因融合可以介导EGFR-TKI耐药, 联合使用EGFR抑制剂和基因融合抑制剂可能是一种有效的治疗方式。对基因融合介导EGFR-TKI耐药的理解有助于后续诊疗策略的制定。

【关键词】 肺肿瘤; 表皮生长因子受体; 基因融合; 获得性耐药

Gene Fusions as Acquired Resistance Mechanisms of EGFR-TKI

Yi SHAO, Diansheng ZHONG

Department of Medical Oncology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Diansheng ZHONG, E-mail: zhongdsh@hotmail.com

【Abstract】 Patients with sensitive epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations often respond to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), but acquired resistance will eventually develop. The most common mechanisms of acquired resistance include secondary *EGFR* mutation, *MET* amplification, and histologic transformation. Besides, gene fusions could also mediate the process of acquired resistance. Various gene fusions including rearranged during transfection (*RET*), *v-ras* murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) and anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) could take place after TKIs resistance, the incidence of which is around 1%. The clinical cases and experiments both in vitro and in vivo have proved the role of gene fusions in *EGFR*-TKI resistance. The combination of *EGFR* inhibitors and gene fusion inhibitors might be an effective therapeutic method. The understanding of gene fusions at *EGFR*-TKI resistance may contribute to the subsequent diagnosis and treatment strategy.

【Key words】 Lung neoplasms; Epidermal growth factor receptor; Gene fusion; Acquired resistance

This paper was supported by the grant from Tianjin Natural Science Foundation (to Yi SHAO)(No.18JJCQNJC12700).

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的肿瘤, 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的80%^[1]。具有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 敏感突变的患者对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 具有良好反应, 一代TKIs的总反应率为55%-80%, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为9个月-14个月^[2,3]。一代TKIs最常见的耐药机制是EGFR T790M突变, 三代TKI药物奥希替尼对此类突变具有良好疗效^[4]。随着耐药后再活检的广泛应用, 人们对于耐药机制的理解逐渐深入, EGFR-TKIs耐药机制除了EGFR突变 (一代药

物的T790M突变, 三代药物的C797S突变), 肝细胞生长因子受体MET扩增, 组织学转化等外^[5,6], 近来发现基因融合的出现也是一种少见但确切的耐药机制。本文将EGFR-TKIs耐药后各种基因融合现象综述如下。

1 耐药融合的发展和发生率

2015年, Klemperer等^[7]报道2例具有EGFR del19突变的肺癌患者, 分别使用厄洛替尼9个月和10个月耐药, 对于耐药前后的组织标本进行全面基因组测序 (comprehensive genomic profiling, CGP), 发现耐药后标本同时存在EGFR del19突变和卷曲螺旋结构域蛋白6 (coiled coil domain containing 6, *CCDC6*) -转染重排 (rearranged during transfection, *RET*) 原癌基因融合, 而

本文受天津市自然科学基金 (No.18JJCQNJC12700) 资助

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院肿瘤内科 (通讯作者:

钟殿胜, E-mail: zhongdsh@hotmail.com)

没有EGFR T790M突变、MET扩增等其他耐药机制。使用EGFR-TKI之前的标本没有RET融合。这是最早关于基因融合可能介导EGFR-TKI耐药的报道。

Piotrowska等^[8]使用锚定多重聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）方法回顾性分析起初具有EGFR突变、使用厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼耐药患者的肿瘤组织，发现1例阿法替尼耐药患者具有CCDC6-RET融合，1例化疗/奥希替尼进展后鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF）融合，还有1例阿法替尼/西妥昔单抗进展后二代测序（next generation sequencing, NGS）检测到核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4, NCOA4）-RET融合。

对32例使用三代EGFR-TKI奥希替尼耐药后患者的35份组织标本、26份循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）进行检测，1例患者血浆中发现CCDC6-RET和原肌球蛋白3（tropomyosin 3, TPM3）-神经营养性酪氨酸受体激酶1（neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 gene, NTRK1）融合。锚定多重PCR方法对24例具有足够组织标本的患者进行检测，发现1例CCDC6-RET融合，1例PCBP2-BRAF融合，1例甘油酯激酶（acylglycerol kinase, AGK）-BRAF融合。值得注意的是，这3例同时都伴有T790M突变的丢失，这可能表明了新出现的融合代表了旁路机制的活化^[8]。

分析3,505例具有EGFR突变或接受过EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者肿瘤或血液标本，发现31例（0.88%）同时具有融合：包括10例（32%）BRAF，7例（23%）间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK），6例（19%）RET，6例（19%）成纤维细胞生长因子受体3（fibroblast growth factor receptor 1, FGFR3），1例（3.2%）EGFR，1例（3.2%）NTRK1。其中12例患者具有治疗前后配对标本，在TKI治疗前不存在融合。3例使用奥希替尼耐药者，融合出现的同时伴有T790M丢失，且具有获得性融合的肿瘤，肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）水平较低（中位，3.5突变/Mb）^[9]。

3,014例具有EGFR突变的NSCLC患者进行组织或ctDNA基因组测序，发现28例（0.9%）同时具有活化融合（BRAF 12例，FGFR3 5例，RET 5例，ALK 4例，NTRK1 1例，EGFR 1例），其中25例没有合并其他耐药机制，而21例可追溯病史的患者都使用过EGFR-TKI治疗。10例具有治疗前后配对标本发现TKI治疗

前不存在融合，因而确定为获得性融合[FGFR3-转化酸性含卷曲螺旋蛋白3（transforming, acidic coiled-coil containing protein 3, TACC3）4例，棘皮动物微管相关蛋白样4（echinoderm microtubule-associated protein-4, EML4）-ALK 2例，CCDC6-RET 2例，AGK-BRAF 1例，TPM3-NTRK1 1例]，其中3例（2例FGFR3和1例BRAF）配对的融合伴有T790M丢失^[10]。

综上，EGFR-TKI耐药后可出现RET、BRAF、ALK等多种基因融合。基因融合在EGFR-TKI获得性耐药机制中发生率不足1%，属于介导获得性耐药的少见事件。现将各种基因融合分述如下。

2 RET融合

2.1 原发性RET融合 RET基因是一种位于10号染色体长臂上的原癌基因（10q11.2），其编码的RET蛋白是一种酪氨酸激酶受体，结合配体后刺激胞内区域发生磷酸化，激活下游信号，进一步参与调节细胞的生长和分化^[11]。RET基因自身断裂后与其他基因接合发生重组，成为一个新的融合基因，使RET酪氨酸激酶的活化脱离配体的调控，发生自我磷酸化，从而促使原癌基因的转化，引发肿瘤生成^[12]。2011年，1例肺腺癌中发现驱动蛋白家族成员5B（kinesin family member 5B, KIF5B）-RET融合，由KIF5B基因的第16号外显子末端与RET的12外显子起始端融合而成，被认为是部分肺癌的驱动基因^[13]。

RET融合在肺癌患者中阳性率为1%-2%^[12]，并与EGFR、KRAS、ALK、BRAF等其他基因改变相排斥^[13,14]。Takeuchi等^[15]对1,114例肺腺癌患者进行检测，共发现14例（1.2%）患者具有RET融合，这些患者女性多见，不吸烟或轻吸烟，且EGFR和KRAS阴性。与RET基因发生融合突变的基因包括KIF5B^[13]、CCDC6^[16]、三基序蛋白33（tripartite motif containing 33, TRIM33）^[17]、NCOA4^[18]，其中在NSCLC中KIF5B-RET型最常见^[18]。

2.2 EGFR-TKI获得性耐药后RET融合 对EGFR-TKIs发生获得性耐药后，RET融合的发生率为0.2%-4.2%^[8-10]。但是基因融合出现的确切机制还不清楚。由于未见治疗前EGFR突变和RET融合共存的报道，因此有可能在长期EGFR抑制的诱导下肺癌细胞出现了旁路机制的活化，但是也不能完全除外治疗前即存在RET融合的小克隆，在EGFR抑制后此部分克隆逐渐变成优势的

能。

Rich等^[19]分析176例使用EGFR-TKIs后出现RET改变患者中,发现del19比L858R突变患者的RET融合发生率高(0.8% vs 0.2%, $P=0.04$),在伴有T790M和/或C797S的患者中比没有这两个突变的患者发生率更高(1.1% vs 4.6% vs 0.6%)。RET融合在奥希替尼耐药后发生率(9/184, 4.9%)高于一二代TKI(13/1627, 0.8%, $P=0.0001$)。Offin等^[20]同样发现三代TKI后出现RET融合的频率更高。174例厄洛替尼或阿法替尼后未检测到融合,而14例奥希替尼后检出3例。但还不清楚是奥希替尼富集获得性融合的潜力更强,还是多线EGFR抑制后反复筛选的结果。

Piotrowska等^[8]检测41例奥希替尼耐药患者,发现2例获得性CCDC6-RET融合。在PC9和MGH134细胞(含有EGFR L858R/T790M突变)中表达CCDC6-RET后,细胞对阿法替尼和奥希替尼等EGFR-TKIs耐药,选择性RET抑制剂BLU-667和卡博替尼则可使之敏感性恢复。2例EGFR突变阳性患者使用阿法替尼和奥希替尼后耐药,分别获得CCDC6-RET和NCOA4-RET融合,接受奥希替尼+BLU-667治疗,耐受性良好且迅速反应。研究在细胞和临床层面证实RET融合介导EGFR抑制剂耐药,且这个旁路可被选择性RET抑制剂有效抑制。另有研究^[20]在PC9细胞中表达CCDC6-RET和KIF5B-RET融合,RET融合可以导致具有EGFR突变细胞系奥希替尼耐药,奥希替尼降低母代细胞的EGFR和ERK1/2,而不降低子代细胞的ERK1/2磷酸化。联合卡博替尼后对奥希替尼反应恢复。RET融合不改变奥希替尼抑制EGFR磷酸化,证实确实是旁路机制导致耐药。

3,505例EGFR突变患者组织活检,发现6例RET融合,包括1例阿法替尼耐药后出现L858R和NCOA4-RET融合患者,使用卡博替尼+阿法替尼稳定7个月,与前文所述细胞实验结果一致^[9]。综上,对于EGFR-TKI耐药后出现RET融合的患者,继续EGFR-TKI联合RET抑制剂可能是一种合理的治疗选择。

3 BRAF融合

3.1 原发性BRAF融合 BRAF基因是1988年由Ikawa等^[21]首先在人类尤文氏肉瘤中发现的,该基因位于染色体7q34,编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在恶性肿瘤形成、发展过程中发挥重要作用。BRAF蛋白

在丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路中起着关键作用,进而调节细胞内的生物学过程^[22]。2005年,首先在甲状腺癌中报道A型激酶锚定蛋白9(A-kinase anchoring protein9, AKAP9)-BRAF融合为一种激活MAPK信号通路的新机制^[23]。而NSCLC中BRAF融合的发生率为4.3%^[24]。2017年美国临床肿瘤学会上,有报道通过NGS在17,128例NSCLC患者中发现42例(0.25%)BRAF融合现象,其中32例(76.19%)为腺癌,融合伴侣以AGK最为常见,占7.14%,其他还包括TRIM24、细胞质分裂付出蛋白4(dedicator of cytokinesis 4, DOCK4)和犰狳重复含蛋白10(armadillo repeat containing 10, ARMC10)等^[25]。

未经治疗的肺癌患者同时存在BRAF融合和EGFR突变的报道不多,仅在AURA研究中报道1例使用奥希替尼前NGS发现BRAF融合^[26]。

3.2 EGFR-TKI获得性耐药后BRAF融合 Yu等^[27]检测136例经过TKI治疗的具有EGFR突变患者,发现2例BRAF融合。对比治疗前后标本,BRAF改变分别为1%和5.1%。但研究也只能证实TKI富集了BRAF改变,不能证实融合为获得性。

Vojnic等^[28]检测374例转移性EGFR突变肺癌患者,其中174例为TKI治疗后,其中38例有配对TKI前样本。研究共发现4例患者(2例厄洛替尼后,2例厄洛替尼序贯奥希替尼后)具有BRAF融合[3例AGK-BRAF,1例泛素蛋白连接酶Praj-1(praja ring finger ubiquitin ligase 2 gene, PJA2)-BRAF]。4例患者中2例有TKI前标本,都是BRAF融合阴性。而在200例TKI前的标本中没有检出同时性BRAF融合。

基因编辑将BRAF融合基因导入EGFR突变细胞系(H1975, HCC827, PC9)以及19del+PJA2-BRAF的原代细胞MSK-LX138cl后,细胞对奥希替尼耐药,BRAF、丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)1/2、ERK1/2和信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化增加,奥希替尼可以阻断母代细胞而不阻断子代细胞MEK1/2、ERK1/2和STAT3的磷酸化,BRAF敲除后奥希替尼敏感性恢复。MEK抑制剂曲美替尼和奥希替尼可以协同抑制细胞生长,泛RAF抑制剂单药也可抑制具有突变EGFR和BRAF融合细胞系的生长,因而从细胞水平证实了BRAF融合是

EGFR-TKI获得性耐药的机制,联合EGFR和MEK抑制或BRAF抑制可能可以克服耐药^[28]。因此,对于此类患者,联合抑制MEK和EGFR以及抑制BRAF融合可能是合适的治疗方案。

4 ALK融合

4.1 原发性ALK融合 ALK基因位于2p23.2,编码属于胰岛素受体超家族的I型跨膜酪氨酸激酶蛋白。2007年,1例27岁肺癌患者中发现ALK-EML4基因重排,患者2号染色体短臂中存在倒位,使EML4基因和ALK基因的外显子连接,从而形成融合基因ALK-EML4^[29]。重排后融合基因编码的嵌合蛋白含有ALK的酪氨酸激酶结构域,结构域的异常表达使得ALK下游信号通路异常活化而具有致癌性。ALK基因重排在NSCLC的总体发生率约为4%^[30]。肺癌患者中还存在其他融合伴侣,但以EML4-ALK最为常见^[31]。具有ALK融合的肺癌患者,使用克唑替尼、阿来替尼等ALK-TKI治疗有效^[32]。

Yang等^[33]对977例中国NSCLC患者进行基因检测,发现13例(1.3%)同时存在EGFR突变和ALK融合。Lee等^[34]对444例韩国肺癌患者进行检测,4例(0.9%)患者同时存在EGFR突变和ALK融合。Dana-Farber癌症研究院检测了50例NSCLC患者,发现3例(6%)同时具有EGFR突变和ALK融合^[35]。因此,存在原发性EGFR突变与ALK融合并存的现象,但非常少见。发生双重基因改变的患者多使用一代EGFR-TKI或ALK-TKI单药治疗,各个病例报道反应不一,有效率约为60%^[36]。

4.2 EGFR-TKI获得性耐药后ALK融合 2016年,Liang^[37]报道1例EGFR del19突变NSCLC患者,检测EML4-ALK阴性。先后使用厄洛替尼HY-15772两种EGFR-TKI治疗8个月后疾病进展。行ctDNA检测,血浆发现EGFR突变和EML4-ALK重排并存,对ALK抑制剂治疗有反应。

对3,505例使用EGFR-TKI治疗的患者进行检测,发现7例(0.20%)ALK融合^[9]。新发ALK的融合伴侣包括EML4($n=4$)、钙调素结合蛋白(striatin, STRN)($n=1$)、TRK融合基因(TRK-fused gene, TFG)($n=1$)、和含普列克底物同源物域家族A成员7(pleckstrin homology domain containing A7, PLEKHA7)($n=1$)。出现STRN-ALK融合的患者同时伴有T790M丢失,对单药克唑替尼无反应。而奥希替尼耐药后出现新的PLEKHA7-ALK融合患者对奥希替尼联合阿来

替尼的治疗有反应。因此,对于EGFR-TKI耐药后出现ALK融合的患者,继续EGFR-TKI联合ALK-TKI可能是一种较好的治疗选择。

5 FGFR3融合

FGFR3-TACC3融合是膀胱癌等多种肿瘤的常见驱动基因^[38],肺腺癌、肺鳞癌和未分类NSCLC中也报道过。576例肺腺癌患者行NGS检测,发现FGFR3-TACC3融合的总发生率为0.5%。FGFR3-TACC3融合导致Ba/F3细胞白介素-3非依赖性生长,细胞对泛FGFR和选择性FGFR抑制剂敏感,但是对EGFR抑制剂吉非替尼耐药^[39]。

FGFR3-TACC3可能介导EGFR-TKI的耐药。一项研究比较136例EGFR-TKI治疗患者耐药前后的标本,发现FGFR3改变在治疗后更为常见(0.5% vs 3.7%, $P=0.042$)^[27]。对17,319例肺癌组织(141,701例腺癌,3,149例非特指型)行CGP分析,发现5例EGFR-TKI耐药后存在FGFR3-TACC3融合并伴有原活化EGFR突变,包括1例使用厄洛替尼后,1例使用阿法替尼后,1例使用奥希替尼后和1例使用三代药物ASP8273后^[40]。

细胞和动物实验证实,FGFR3-TACC3融合可以在头颈部鳞癌移植模型中活化ERK信号通路,逃避EGFR/红白血病病毒癌基因同源物3(erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2, ERBB3)阻滞。联合使用阻滞EGFR和ERBB3的抗体时,EGFR阻滞优先抑制ERK活化,而ERBB3阻滞抑制蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)活化。此外,肺癌细胞系NCI-H1975中(EGFR L858R+T790M突变),引入FGFR3-TACC3可导致奥希替尼耐药,而不导致磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3'-kinase, PI3K)突变细胞系的PI3K抑制剂耐药^[41]。但是现在还没有获批的抑制FGFR3融合的药物,因此出现FGFR3-TACC3融合后的最佳治疗仍在探索中。

6 NTRK1融合

之前研究报道结直肠癌和甲状腺癌中出现NTRK1和肌凝蛋白磷酸酶Rho相互作用蛋白(myosin phosphatase Rho-interacting protein, MPRIP)、CD74、TPM3或TFG的融合^[42]。融合导致结构性TRKA激酶活性增加,可作为癌基因介导肿瘤产生。在3种常用于

评估致癌性的非癌细胞系293T细胞、NIH3T3纤维母细胞和Ba/F3细胞中表达MPRIIP-NTRK1和CD74-NTRK1的cDNA,发现表达嵌合蛋白和TRKA自身磷酸化,肿瘤发生锚定非依赖性生长,并导致裸鼠成瘤。而在非肿瘤细胞或对照样本中不存在此种融合。3/91例(3.3%)没有已知癌基因改变的肺癌患者使用NGS或荧光原位杂交检测存在NTRK1基因融合^[43]。一些靶向药物,如拉罗替尼、恩曲替尼和Loxo-195等已经获得FDA批准或试验证实对NTRK1融合有效。

3,505例具有EGFR突变的NSCLC患者,发现1例(0.03%)同时具有NTRK1融合,但不确定融合是使用TKI之前还是耐药后出现^[9]。EGFR-TKI耐药后也可出现NTRK融合。32例TKI耐药患者,1例血检发现同时具有CCDC6-RET和TPM3-NTRK1融合^[8]。由于报道例数较少,NTRK1介导EGFR的具体机制还未证实,TKI耐药后发生NTRK1融合的最佳治疗也未可知。

7 结论

之前未发现融合是介导EGFR-TKI耐药的机制,可能是由于当时使用的基因检测平台未包括融合的检测,而易位断裂点经常发生在内含子区域,聚焦的NGS只检测外显子,因而可能错过这些异常。因此,推荐EGFR-TKI耐药后再活检和使用能够发现激酶融合的基因组测序平台。

一代TKI和三代TKI获得性耐药后基因融合的检出率似有不同,三代药物耐药后融合的发生率高于一代药物(二者分别是3.1%-12.5%和不足1%)^[8,9,19,20],但是不能确定是由于三代药物对于基因融合的诱导能力更强,还是EGFR-TKIs序贯使用反复筛选的结果。大部分时候,T790M突变丢失和替代途径耐药机制相关,因此三代TKI耐药后出现T790M丢失的患者应格外注意融合的检测。另外发生获得性融合后TMB水平较低,因此免疫治疗不一定具有良好效果,而无论对于一代还是三代药物来说,联合使用EGFR-TKI和融合抑制剂可能是合理的治疗选择,但是应注意联合用药的毒性。

总之,获得性激酶融合是EGFR-TKIs罕见但是肯定的获得性耐药机制。在EGFR抑制过程中,需要在进展时使用能够检测包括融合在内的各种基因变化,以明确耐药机制,提供治疗决策。

参 考 文 献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- 2 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361: 958-967. doi: 10.1056/NEJMoa0904554
- 3 Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699
- 4 Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1288-1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223
- 5 Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 75ra26. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003
- 6 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. *Nat Med*, 2015, 21(6): 560-562. doi: 10.1038/nm.3854
- 7 Klempner SJ, Bazhenova LA, Braithe FS, et al. Emergence of RET rearrangement co-existing with activated EGFR mutation in EGFR-mutated NSCLC patients who had progressed on first- or second-generation EGFR-TKI. *Lung Cancer*, 2015, 89(3): 357-359. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.021
- 8 Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, et al. Landscape of acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with osimertinib and BLU-667 for acquired RET fusion. *Cancer Discov*, 2018, 8(12): 1529-1539. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1022
- 9 Schrock AB, Zhu VW, Hsieh WS, et al. Receptor tyrosine kinase fusions and BRAF kinase fusions are rare but actionable resistance mechanisms to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1312-1323. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.027
- 10 Ou S, Klempner S, Creelan B, et al. Kinase fusions as recurrent mechanisms of acquired resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1848. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.553
- 11 Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 322(1-2): 2-7. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.012
- 12 Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*, 2012, 18(3): 375-377. doi: 10.1038/nm.2644
- 13 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): 436-445. doi: 10.1101/gr.133645.111
- 14 Okamoto I, Sakai K, Morita S, *et al.* Multiplex genomic profiling of non-small cell lung cancers from the LETS phase III trial of first-line S-1/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin: results of a West Japan Oncology Group study. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2293-2304. doi: 10.18632/oncotarget.1906
- 15 Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, *et al.* *RET*, *ROS1* and *ALK* fusions in lung cancer. *Nat Med*, 2012, 18(3): 378-381. doi: 10.1038/nm.2658
- 16 Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, *et al.* Identification of *CCDC6-RET* fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12): 1872-1876. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182721ed1
- 17 Drilon A, Wang L, Hasanovic A, *et al.* Response to cabozantinib in patients with *RET* fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov*, 2013, 3(6): 630-635. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0035
- 18 Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: *ROS1* and *RET* fusions. *Oncologist*, 2013, 18(7): 865-875. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095
- 19 Rich TA, Reckamp KL, Chae YK, *et al.* Analysis of cell-free DNA from 32,989 advanced cancers reveals novel co-occurring activating *RET* alterations and oncogenic signaling pathway aberrations. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5832-5842. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4049
- 20 Offin M, Somwar R, Rekhtman N, *et al.* Acquired *ALK* and *RET* gene fusions as mechanisms of resistance to osimertinib in *EGFR*-mutant lung cancers. *JCO Precis Oncol*, 2018; 2. doi: 10.1200/PO.18.00126
- 21 Ikawa S, Fukui M, Ueyama Y, *et al.* B-raf, a new member of the RAF family, is activated by DNA rearrangement. *Mol Cell Biol*, 1988, 8(6): 2651-2654. doi: 10.1128/mcb.8.6.2651
- 22 Ji H, Wang Z, Perera SA, *et al.* Mutations in *BRAF* and *KRAS* converge on activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in lung cancer mouse models. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4933-4939. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4592
- 23 Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, *et al.* Oncogenic *AKAP9-BRAF* fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 94-101. doi: 10.1172/JCI23237
- 24 Ross JS, Wang K, Chmielecki J, *et al.* The distribution of *BRAF* gene fusions in solid tumors and response to targeted therapy. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 881-890. doi: 10.1002/ijc.29825
- 25 Reddy VP, Gay LM, Elvin JA, *et al.* *BRAF* fusions in clinically advanced non-small cell lung cancer: An emerging target for anti-*BRAF* therapies. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15suppl): Abstr 9072.
- 26 Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, *et al.* Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with *EGFR* T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1527-1534. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2969
- 27 Yu HA, Suzawa K, Jordan E, *et al.* Concurrent alterations in *EGFR*-mutant lung cancers associated with resistance to *EGFR* kinase inhibitors and characterization of *MTOR* as a mediator of resistance. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3108-3118. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2961
- 28 Vojnic M, Kubota D, Kurzatkowski C, *et al.* Acquired *BRAF* rearrangements induce secondary resistance to *EGFR* therapy in *EGFR*-mutated lung cancers. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 802-815. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.038
- 29 Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566. doi: 10.1038/nature05945
- 30 Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, *et al.* *EML4-ALK* testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch*, 2012, 461(3): 245-257. doi: 10.1007/s00428-012-1281-4
- 31 Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, *et al.* *KIF5B-ALK*, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for *ALK*-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9): 3143-3149. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3248
- 32 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, *et al.* Alectinib versus crizotinib in untreated *ALK*-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795
- 33 Yang JJ, Zhang XC, Su J, *et al.* Lung cancers with concomitant *EGFR* mutations and *ALK* rearrangements: diverse responses to *EGFR*-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1383-1392. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0699
- 34 Lee JK, Kim TM, Koh Y, *et al.* Differential sensitivities to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC harboring *EGFR* mutation and *ALK* translocation. *Lung Cancer*, 2012, 77(2): 460-463. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.04.012
- 35 Sasaki T1, Koivunen J, Ogino A, *et al.* A novel *ALK* secondary mutation and *EGFR* signaling cause resistance to *ALK* kinase inhibitors. *Cancer Res*, 2011, 71(18): 6051-6060. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1340
- 36 Wang X, Zhong DS. Advances in double mutations of *EGFR* and *ALK* gene in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(9): 686-691. [王鑫, 钟殿胜. 非小细胞肺癌*EGFR*和*ALK*基因双突变研究进展. 中国肺癌杂志, 2018, 21(9): 686-691.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.09.07
- 37 Liang W, He Q, Chen Y, *et al.* Metastatic *EML4-ALK* fusion detected by circulating DNA genotyping in an *EGFR*-mutated NSCLC patient and successful management by adding *ALK* inhibitors: a case report. *BMC Cancer*, 2016, 16: 62. doi: 10.1186/s12885-016-2088-5
- 38 Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, *et al.* Identification of targetable *FGFR* gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov*, 2013, 3(6): 636-647. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050
- 39 Capelletti M, Dodge ME, Ercan D, *et al.* Identification of recurrent *FGFR3-TACC3* fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24): 6551-6558. doi: 10.1158/1078-0432.

- CCR-14-1337
- 40 Ou SI, Horn L, Cruz M, *et al.* Emergence of *FGFR3-TACC3* fusions as a potential by-pass resistance mechanism to EGFR tyrosine kinase inhibitors in *EGFR* mutated NSCLC patients. *Lung Cancer*, 2017, 111: 61-64. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.006
- 41 Daly C, Castanaro C, Zhang W, *et al.* *FGFR3-TACC3* fusion proteins act as naturally occurring drivers of tumor resistance by functionally substituting for EGFR/ERK signaling. *Oncogene*, 2017, 36(4): 471-481. doi: 10.1038/onc.2016.216
- 42 Alberti L, Carniti C, Miranda C, *et al.* *RET* and *NTRK1* proto-oncogenes in human diseases. *J Cell Physiol*, 2003, 195(2): 168-186. doi: 10.1002/jcp.10252
- 43 Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, *et al.* Oncogenic and drug-sensitive *NTRK1* rearrangements in lung cancer. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1469-1472. doi: 10.1038/nm.3352
- (收稿: 2019-11-11 修回: 2020-01-13 接受: 2020-01-16)
(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Shao Y, Zhong DS. Gene Fusions as Acquired Resistance Mechanisms of EGFR-TKI. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(5): 381-387. [邵宜, 钟殿胜. 基因融合介导EGFR-TKI获得性耐药. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(5): 381-387.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.04