

2024 CSCO 非小细胞肺癌指南(晚期部分)解读

王家乐^{1,2}, 邱天羽^{1,2}, 崔亚男^{1,2}, 任胜祥^{1,2}

(1. 同济大学医学院, 上海 200331; 2. 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科, 上海 200433)

【摘要】过去一年,晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)多个临床研究报道更新了研究结果,晚期NSCLC治疗迎来了更多治疗选择、更优疗效及安全性。基于2023年3月—2024年2月的证据,中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)更新指南为《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2024》。该版针对晚期部分的更新包括:EGFR敏感突变、EGFR20号外显子插入、ALK融合、ROS1融合、BRAF V600突变、MET 14外显子跳跃突变、RET融合、HER2突变的治理部分,以及无驱动基因晚期NSCLC免疫单药治疗及抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)部分。本文将对2024年CSCO NSCLC诊疗指南中有关晚期治疗的这些更新进行详细解读。

【关键词】晚期非小细胞肺癌; CSCO指南; 靶向治疗; 免疫治疗

【中图分类号】R734.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**2097-4345(2024)04-0465-06

Interpretation on updates of advanced diseases in CSCO non-small cell lung cancer guideline 2024

WANG Jiale^{1,2}, QIU Tianyu^{1,2}, CUI Yanan^{1,2}, REN Shengxiang^{1,2}

(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200331, China; 2. Department of Medical Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 During the past year, significant findings in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) have been reported or updated from various clinical studies, and the treatment of advanced NSCLC has ushered in more therapeutic options with better efficacy and safety. Based on the evidence during March 2023 to February 2024, the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) has updated the guideline to 2024 edition. The updates in this edition for the advanced NSCLC include sections of the treatment of EGFR-sensitive mutations, EGFR exon 20 insertions, ALK fusions, ROS1 fusions, BRAF V600 mutations, MET 14 exon jumping mutations, RET fusions, and HER2 mutations, as well as sections of the immune monotherapy and antibody-drug conjugate (ADC) for advanced NSCLC with no driver genes. This article will provide a detailed interpretation of these updates in CSCO NSCLC Guidelines regarding 2024.

【Key words】 advanced non-small cell lung cancer; CSCO guidelines; targeted therapy; immunotherapy

收稿日期: 2024-05-11 录用日期: 2024-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(82373319); 上海市优秀学术带头人项目(21XD1423200)

作者简介: 王家乐(2000—), 男, 博士研究生, E-mail: wangjiale200008@163.com

通信作者: 任胜祥(1979—), 男, 主任医师, 博士, 博士生导师, 《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南(2024版)》执笔人, 国际肺癌研究协会(IASLC)教育委员会委员、上海市医师协会肿瘤学分会(第三届)副主任委员、中国抗癌协会肿瘤药物临床研究青年委员会副主任委员, 上海市医学会肿瘤分子专委会青委会副主任委员、上海市抗癌协会肺癌分子靶向与免疫治疗专委会副主任委员、中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专委会常务委员/秘书长, E-mail: harry_ren@126.com

©同济大学(开放获取 CC BY-NC-ND 协议)

肺癌患者中约85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1],其中约70%的患者在确诊时已处于晚期,全球每年死于肺癌的患者高达180万^[2]。为改善晚期NSCLC的预后,提高诊疗效果,过去一年,涌现了诸多治疗进展,主要表现为免疫或靶向治疗对晚期人群的获益。作为国内肿瘤临床工作的重要参考和依据,《2024 CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》(以下简称《2024 CSCO指南》)兼顾国内外研究进展,结合中国诊疗现状,对晚期NSCLC患者的治疗作出了相应调整。针对驱动基因阳性患者,无论是EGFR、ALK、ROS1突变,还是METex14跳跃突变、RET突变、BRAF V600突变、HER-2突变等罕见靶点均作出了更新。针对驱动基因阴性的患者,阿替利珠单抗单药治疗也被上调为II级推荐。随着制药行业的不断发展,除了单抗、酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)外,目前双抗、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)等也在不断地探索中,相信未来会有更多用于晚期肺癌的有效治疗方案应用于临床,更好地造福患者。本文对《2024 CSCO指南》晚期NSCLC治疗部分进行更新要点的解读,以更好地指导临床实践。

1 晚期驱动基因阳性患者

1.1 常见靶点

1.1.1 EGFR突变 作为中国NSCLC患者中最常见的驱动基因,中国研究者对EGFR突变的临床证据作出了诸多贡献。目前,国内已上市3个第三代EGFR-TKI,今年也将迎来第四个EGFR三代靶向药——贝福替尼。2023年发表的IBIO-103研究显示,相较于埃克替尼,贝福替尼在延长PFS方面展现出更显著疗效(22.1个月 vs 13.8个月,HR=0.49, $P<0.0001$)^[3]。此外,对于T790M突变的既往患者,IBIO-102研究中贝福替尼的ORR可达66.2%,中位OS可达31.5个月^[4],也因此获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于治疗EGFR敏感突变或T790M突变的晚期NSCLC,并被《2024 CSCO指南》新增为EGFR突变一线及后线治疗的I级推荐。

除单药治疗之外,联合治疗方案也展现出较好的疗效。2023年发表的III期FLAURA2研究表明,奥希替尼联合化疗能显著延长患者的PFS(25.5个月 vs 16.7个月,HR=0.62, $P<0.001$),且其产生的不良反应也多与化疗有关^[5],已获美国食品药品监督管理局

(FDA)批准用于临床。然而,这一联合治疗方案在国内尚未获得批准,因此《2024 CSCO指南》仅将奥希替尼联合化疗作为II级推荐。此外,MARIPOSA研究联合了第三代EGFR-TKI Lazertinib及EGFR-MET双特异性抗体Amivantamab,与传统奥希替尼相比,患者PFS显著延长(23.7个月 vs 16.6个月,HR=0.70, $P<0.001$)^[6]。由于上述两款药物在中国均未上市,因此《2024 CSCO指南》仅在文字描述部分进行了说明。此外同时靶向EGFR与HER3的ADC药物BL-B01D1后线治疗晚期NSCLC的I期结果也已于2023 ASCO大会公布,ORR为63.2%,显示了一定的抗肿瘤活性。

对于EGFR exon20ins,同样也涌现出众多治疗方案。传统EGFR ex20ins的一线治疗方案为含铂双药化疗或联合抗血管新生药物。随着III期PAPILLON研究结果的公布,与含铂双药化疗相比,EGFR-MET双特异性抗体Amivantamab联合含铂双药化疗能显著改善患者的PFS(11.4个月 vs 6.7个月,HR=0.395, $P<0.0001$)及ORR(73% vs 47%)^[7]。基于这一数据,FDA也批准了其一线治疗的适应证。然而,该药物在中国尚未获批且不可及。因此《2024 CSCO指南》新增“Amivantamab联合含铂双药化疗”为III级推荐。

在EGFR ex20ins的后线治疗领域,由于莫博赛替尼在III期EXCLAIM-2中结果阴性,FDA撤销了该药物针对EGFR ex20ins的适应证^[8]。相应的,《2024 CSCO指南》也移除了莫博赛替尼的I级推荐。令人鼓舞的是,国产舒沃替尼在WONKONG-6研究中展现出良好疗效,ORR可达61%,在中国获批作为二线治疗选择^[9]。因此,在《2024 CSCO指南》中,舒沃替尼被列为I级推荐治疗方案。

1.1.2 ALK融合 在晚期NSCLC患者中,ALK融合阳性因为发病率低且预后良好被称为“钻石突变”,随着靶向药物的迭代研发和获批上市,患者PFS和OS不断延长,获益不断增加。目前已有多种ALK融合靶向药获NMPA批准上市,且阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼均显示出与克唑替尼相比更好的PFS,在一线治疗时被优先推荐。此外,基于INSPIRE研究,伊鲁阿克于2024年1月16日获NMPA批准用于ALK融合晚期NSCLC的一线治疗。与克唑替尼相比,伊鲁阿克治疗组中位PFS显著获益(27.7个月 vs 14.6个月,HR=0.34, $P<0.0001$)^[10]。依奉阿克在一项III期临床研究(NCT04009317)中也表现出良

好的疗效,对比克唑替尼显著提升了中位 PFS(24.9 个月 vs 11.6 个月,HR=0.47, $P<0.0001$)^[11],目前已获国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)受理,尚未获批,因此仅将其写入文字描述部分。此外,INTELLECT 研究显示,克唑替尼治疗失败后伊鲁阿克后线治疗可使 ORR 达 69.9%^[12]。基于该研究,伊鲁阿克于 2023 年 6 月 28 日获 NMPA 批准用于既往接受过克唑替尼治疗后疾病进展或对克唑替尼不耐受的 ALK 融合阳性晚期 NSCLC。

1.1.3 ROS1 融合 在 NSCLC 中,ROS1 融合主要发生在不吸烟的年轻肺腺癌患者中,肺鳞癌和大细胞癌中 ROS1 融合相对罕见。因 ROS1 的进化过程与 ALK 密切相关,两者在激酶结构域内有 70%氨基酸序列的同源性,因此大多数 ALK 抑制剂对 ROS1 基因融合阳性的 NSCLC 有效。从临床研究数据来看,TRIDENT-1 研究中 ROS1/NTRK1-3 靶向药 Repotrectinib 治疗晚期 NSCLC 初治患者时,ORR 可达 79%,中位 PFS 为 35.7 个月,治疗既往患者时,ORR 为 38%,中位 PFS 为 9.0 个月,中位 OS 为 25.1 个月^[13]。据此,2023 年 Repotrectinib 获 FDA 批准用于一线或后线治疗 ROS1 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。但因国内尚未上市,《2024 CSCO 指南》仅将其作为一线治疗及后线治疗的 III 级推荐。此外,另一 ROS1 靶向药物安奈克替尼后线治疗时,患者 ORR 为 80.2%,中位 PFS 可达 16.5 个月^[14]。因此,《2024 CSCO 指南》将安奈克替尼写入文字描述部分,期待其之后可以展现更优数据。

1.2 少见/罕见靶点

1.2.1 BRAF V600 突变 BRAF 突变的 NSCLC 患者接受传统化疗或免疫治疗的临床获益有限,仍以达拉非尼联合曲美替尼作为首选治疗方案,2023 年,PHAROS 的研究结果为 BRAF V600 突变的患者带来了新的治疗方案,BRAF 激酶抑制剂 Encorafenib 联合 MEK 抑制剂 Binimetinib 一线治疗 BRAF V600 突变的晚期 NSCLC 时,ORR 可达 75%,治疗相关不良反应以恶心(50%)、腹泻(43%)为主,仅 15%的患者因无法耐受而停药^[15]。基于此,Encorafenib 联合 Binimetinib 于 2023 年 10 月 11 日获 FDA 批准用于治疗 BRAF V600 突变的晚期 NSCLC 患者。因此,《2024 CSCO 指南》新增“Encorafenib+Binimetinib 一线治疗 BRAF V600 突变晚期 NSCLC”并作为 III 级推荐。

1.2.2 METex14 突变 作为肺癌罕见靶点之一,

METex14 突变在临床中仍存挑战,包括如何准确筛选 METex14 突变患者,传统检测方法往往难以覆盖全人群,对于该靶点,应优先采取 NGS 检测方法,尤其是敏感性更高的 RNA-NGS,以便更加全面地检测出 METex14 跳跃突变。临床检测的重要性提高与此次 CSCO 指南更新也密不可分,在少见/罕见靶点领域,特别是 METex14 跳跃突变的药物推荐,《2024 CSCO 指南》更新显著,上调了特泊替尼为 I 级推荐;新增伯瑞替尼、谷美替尼作为 I 级推荐,赛沃替尼作为 II 级推荐;卡马替尼仍作为 III 级推荐。后线治疗同样有以上药物可以选择,这为中国 METex14 突变患者带来了更好的治疗机会,可显著延长患者的总体生存时间。

从具体的临床疗效来看,在 2023 年发表的相关研究中,VISION 研究显示,特泊替尼一线治疗的 ORR 为 57.3%,中位 PFS 为 12.6 个月,中位 OS 为 21.3 个月;后线治疗的 ORR 为 45.0%,中位 PFS 为 11.0 个月,中位 OS 为 19.3 个月^[16]。GLORY 研究中,谷美替尼一线 ORR 为 71%,中位 PFS 为 11.7 个月;二线 ORR 为 60%,PFS 为 7.6 个月,OS 为 16.2 个月^[17]。KUNPENG 研究中的伯瑞替尼一线治疗 ORR 为 77.1%,中位 PFS 为 14.5 个月,中位 OS 为 20.3 个月;二线治疗 ORR 为 70.6%,中位 PFS 为 7.7 个月,中位 OS 为 20.7 个月^[18],三者均获 NMPA 批准用于治疗 METex14 突变的晚期 NSCLC,因此被《2024 CSCO 指南》作为 I 级推荐。此外,2023 WCLC 报道了赛沃替尼的一线结果,ORR 为 59.5%,中位 PFS 为 12.6 个月^[19],因仍在 NMPA 受理中,故《2024 CSCO 指南》仅新增其为 II 级推荐。

在众多 METex14 跳跃突变 I 级推荐药物中,伯瑞替尼在一线及后线治疗中,对脑转移患者展现了较好的治疗效果。期待未来看到更多 METex14 突变脑转移患者使用伯瑞替尼的疗效数据;同样也期待前瞻性临床研究进一步探索伯瑞替尼是否为 METex14 突变脑转移患者的最优选择。

1.2.3 RET 融合 晚期 RET 融合阳性 NSCLC 患者的传统治疗方案多参考驱动基因阴性 NSCLC 的含铂双药化疗。新型 RET 靶向抑制剂普拉替尼和塞普替尼进入临床应用后,RET 融合阳性 NSCLC 的诊疗有了突破性进展。《2024 CSCO 指南》将塞普替尼 I 级推荐的证据类型由 3 类改为 1 类,同时上调了普拉替尼作为 I 级推荐。

LIBRETTO-001 研究中,塞普替尼用于经治患者

的 ORR 为 64%, 一线治疗 ORR 更是高达 85%^[20], 2023 年 ESMO 大会公布了 LIBRETTO-431 研究, 无论 PFS (24.8 个月 vs 11.2 个月, HR = 0.46, $P < 0.001$), DoR (24.2 个月 vs 11.5 个月), 还是脑转移疾病 (缓解率: 82% vs 58%; 进展率: 6% vs 20%), 塞普替尼均表现优异, 进一步证实了塞普替尼一线治疗 RET 融合阳性 NSCLC 患者的疗效^[21]。因此, 《2024 CSCO 指南》将塞普替尼的 I 级推荐的证据类型由 3 类改为 1 类。此外, 针对 RET 融合的晚期 NSCLC, ARROW 研究更新的中国队列显示, 中国患者的 ORR 为 83%, 中位 PFS 为 12.7 个月^[22], 基于此, 2023 年 6 月 26 日普拉替尼被 NMPA 批准上市, 用于 RET 基因融合 NSCLC 患者的一线治疗, 因此上调“普拉替尼一线治疗 RET 融合晚期 NSCLC”至 I 级推荐。

1.2.4 HER-2 突变 尽管吡咯替尼在 HER2 突变 NSCLC 的临床实践中已有一定的治疗地位, 但其疗效差强人意。在《2024 CSCO 指南》中, 基于 DESTINY-Lung02 的研究结果, 抗 HER-2 ADC 德曲妥珠单抗 (T-DXd, DS8201) 用于后线治疗的推荐级别被上调为 II 级。5.4 mg/kg 和 6.4 mg/kg 剂量在既治患者中的 ORR 分别为 50.8% 和 73.3%, PFS 分别为 10.8、15.4 个月^[23]。基于此, 德曲妥珠单抗于 2022 年 8 月获 FDA 加速批准用于 HER-2 突变 NSCLC 患者的后线治疗, 并于 2024 年 1 月获 CDE 授予突破性治疗药物的认定, 药物在中国已经实现临床可及。期待德曲妥珠单抗能够尽快获得 NMPA 批准, 真正惠及中国肺癌患者。

2 晚期驱动基因阴性患者

2.1 免疫治疗

纵观全球, 免疫治疗已改变 NSCLC 的整体治疗格局^[24]。目前, 《2024 CSCO 指南》对 NSCLC 免疫治疗的适应证, 主要聚焦于晚期驱动基因阴性 NSCLC 患者的一线治疗, 包括一线免疫单药治疗及免疫联合化疗。在免疫单药治疗方面, 临床上有许多晚期 NSCLC 患者, 因年龄偏大、存在合并症或禁忌证等原因, 不适合使用化疗, 对于此类人群, 基于 2023 年 IPSOS 研究, 《2024 CSCO 指南》将“阿替利珠单抗治疗 PS=2 的 IV 期驱动基因阴性 NSCLC”由文字描述上调为 II 级推荐。与单药化疗相比, 阿替利珠单抗可显著提高 OS (10.3 个月 vs 9.2 个月, HR = 0.78, $P = 0.028$), 使两年生存率提高 1 倍

(24.3% vs 12.4%), ORR 分别为 16.9% 和 7.9%, 并具有良好的安全性, 3 级以上治疗相关不良事件发生率为 16% 和 33%^[25]。因此, 对于存在 ECOG PS 评分差 (≥ 2)、年龄 ≥ 70 岁并伴有大量合并症、有其他化疗禁忌证等情况的晚期 NSCLC 患者, 可以考虑阿替利珠单抗免疫治疗, 腺癌或鳞癌均可选择。

为了最大限度地提高患者的长期生存获益、延缓疾病进展, 免疫联合化疗的方案已成为主流选择。2024 年的 ELCC 大会公布了 CameL 的 5 年随访数据, 其中, 卡瑞利珠单抗联合化疗组可使晚期 NSCLC 腺癌患者获得 31.2% 的 5 年生存率, OS 延长 7.2 个月 (27.1 个月 vs 19.8 个月)。对于晚期鳞癌患者, CameL-sq 研究的 4 年数据也进行了更新, 卡瑞利珠单抗联合化疗显著改善患者生存, 4 年 OS 为 33.9%。

2.2 ADC

目前, 免疫联合化疗出现进展或靶向治疗耐药后的患者常常缺乏新型治疗方案, 抗体偶联药物应运而生, 已经掀起了肺癌领域抗肿瘤治疗的新浪潮。而 TROP2 具有促进细胞增殖、侵袭和迁移的功能, 且在 NSCLC 腺癌和鳞癌中的表达率分别为 64% 与 75%, 与患者的不良预后密切相关^[26], 成为极具潜力的靶点。因此, 靶向 TROP2 的 ADC, 如 Dato-DXd (DS-1062)、戈沙妥珠单抗 (IMMU-132/SG) 和 SKB 264 纷纷被研发, 而 Dato-DXd 是首个且唯一取得阳性结果的 ADC。因此, 《2024 CSCO 指南》在文字注释部分收录了 TROPION-Lung01 的研究结果。该研究同时入组了经靶向/免疫及化疗治疗后进展的人群, 更广泛地探索可以从 Dato-DXd 中获益的后线 NSCLC 患者, 结果显示, Dato-DXd 能有效克服既往靶向或免疫治疗耐药, 并且伴或不伴有 AGA 人群均能获益。非鳞 NSCLC 中 Dato-DXd 治疗组的 PFS 获益更长 (5.6 个月 vs 3.7 个月), 两组 ORR 分别为 26.4% 及 12.8%, 疾病进展或死亡风险降低 37%^[27], Dato-DXd 的安全性良好, 3 级以上的治疗相关不良反应和剂量减少或停药的发生率均低于多西他赛组。不过, 因 Dato-DXd 暂未上市, 《2024 CSCO 指南》暂时将其写入文字注释部分。目前, 相应的适应证已向 FDA 和 NMPA 申请。期待这些在临床需求上尚未得到满足的患者群体, 能够尽快受益于新批准的治疗方案。同时, 也期待更多的临床研究, 以丰富治疗方案的选择。

3 展 望

近年来,针对晚期 NSCLC 的临床研究呈现出井喷式的爆发,化疗和免疫仍然是晚期 NSCLC 的主要治疗方式之一,靶向治疗药物层出不穷,双抗和 ADC 也逐步显示出治疗实力,受到越来越多地关注,并在《2024 CSCO 指南》中占据了重要地位。《2024 CSCO 指南》紧跟肺癌领域的最新研究进展,在结合最新临床循证证据的基础上,充分考虑不同治疗方案的可及性以及不同患者的临床治疗需求,提供了全面而具有针对性的治疗推荐,帮助医生在临床实践过程中可以在更加规范化的前提下为患者提供更为精准的个体化诊疗,为中国肺癌的临床诊疗提供了极具价值的指导和参考。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献说明 王家乐:文献收集、文稿撰写、论文构思;崔亚男、邱天羽:文献收集、文稿撰写;任胜祥:总体策划、论文构思及文稿撰写、修改与审校。

【参考文献】

- [1] LEITER A, VELUSWAMY R R, WISNIVESKY J P. The global burden of lung cancer: current status and future trends [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-639.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] LU S, ZHOU J Y, JIAN H, et al. Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(10): 905-915.
- [4] LU S, ZHANG Y P, ZHANG G J, et al. Efficacy and safety of befotertinib (D-0316) in patients with EGFR T790M-mutated NSCLC that had progressed after prior EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a phase 2, multicenter, single-arm, open-label study [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10): 1192-1204.
- [5] PLANCHARD D, JÄNNE P A, CHENG Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1935-1948.
- [6] LU S, CHO B C, LEE J S, et al. LBA10 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment among Asian patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): MARIPOSA subgroup analysis [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1661.
- [7] GIRARD N, PARK K, TANG K, et al. LBA5 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR Exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from PAPILLON, a randomized phase III global study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1304.
- [8] JÄNNE P A, WANG B C, CHO B C, et al. 5070 EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins) + locally advanced/metastatic NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1663-S1664.
- [9] WANG M Z, FAN Y, SUN M L, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(3): 217-224.
- [10] SHI Y K, CHEN J H, YANG R X, et al. Iruplinkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naive locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC: interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 study (INSPIRE) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(6): 912-927.
- [11] YANG Y P, MIN J, YANG N, et al. Envonalkib versus crizotinib for treatment-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter, open-label, phase III trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 301.
- [12] SHI Y K, CHEN J H, ZHANG H L, et al. Efficacy and safety of iruplinkib (WX-0593) in ALK-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: a single-arm, multicenter phase II study (INTELLECT) [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 72.
- [13] DRILON A, CAMIDGE D R, LIN J J, et al. Reproterectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131.
- [14] LU S, PAN H M, WU L, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of Unecritinib (TQ-B3101) for patients with ROS1 positive advanced non-small cell lung

- cancer: a Phase I/II Trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1): 249.
- [15] RIELY G J, SMIT E F, AHN M J, et al. Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF^{V600}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(21): 3700-3711.
- [16] MAZIERES J, PAIK P K, GARASSINO M C, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023,9(9): 1260-1266.
- [17] YU Y F, ZHOU J Y, LI X Y, et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring MET exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial [J]. *EclinicalMedicine*, 2023,59: 101952.
- [18] YANG J J, ZHANG Y, WU L, et al. 1379P Preliminary results of phase II KUNPENG study of vebreltinib in patients (Pts) with advanced NSCLC harboring c-MET alterations[J]. *Ann Oncol*, 2023,34: S791.
- [19] LU S, YU Y, GUO Q, et al. OA21.03 A phase 3b study of 1L savolitinib in patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring MET exon 14 mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2023,18(11): S92-S93.
- [20] DRILON A, OXNARD G R, TAN D S W, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020,383(9): 813-824.
- [21] ZHOU C C, SOLOMON B, LOONG H H, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023,389(20): 1839-1850.
- [22] GRIESINGER F, CURIGLIANO G, THOMAS M, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial[J]. *Ann Oncol*, 2022,33(11): 1168-1178.
- [23] GOTO K, GOTO Y, KUBO T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(31): 4852-4863.
- [24] SHIELDS M D, MARIN-ACEVEDO J A, PELLINI B. Immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a decade of progress[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2021,41: 1-23.
- [25] LEE S M, SCHULZ C, PRABHASH K, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2023,402(10400): 451-463.
- [26] INAMURA K, YOKOUCHI Y, KOBAYASHI M, et al. Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes[J]. *Oncotarget*, 2017,8(17): 28725-28735.
- [27] GIRARD N, OKAMOTO I, LISBERG A E, et al. 59P Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): Nonsquamous(NSQ) histology in the phase III TROPION-Lung01 trial [J]. *ESMO Open*, 2024,9: 102638.