

# 原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南(2024版)

中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会 国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会  
通信作者: 王洁, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院  
北京协和医学院肿瘤医院内科, 北京 100021, Email: zlhuxi@163.com; 赫捷,  
国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院  
胸外科, 北京 100021, Email: prof.jiehe@gmail.com

**【摘要】** 目前, 肺癌在中国恶性肿瘤中的发病率和死亡率均居首位。驱动基因突变的发现为精准医学提供了有力的治疗手段, 靶向治疗已成为肺癌诊疗指南中的重要部分, 越来越多的罕见突变靶向药物有效改善了肺癌患者的生存。根据世界卫生组织指南制定手册的原则和方法, 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会和国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会在整合罕见靶点检测方法、治疗药物临床研究新进展, 并结合国内外诊疗指南及中国实际国情和临床实践的基础上, 制定原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南, 旨在指导中国肺癌罕见靶点诊疗临床实践, 完善规范化诊疗体系, 提高中国肺癌诊疗水平。

**【关键词】** 肺肿瘤; 罕见突变; 靶向治疗; 指南

**DOI:** 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0127

## Clinical guidelines for targeted therapy of rare variants in primary lung cancer in China (2024 edition)

*Multidisciplinary Committee of Oncology, Chinese Physicians Association Lung Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center*

*Corresponding author: Wang Jie, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: zlhuxi@163.com; He Jie, Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: prof.jiehe@gmail.com*

**【Abstract】** Currently, lung cancer ranks first in both incidence and mortality rate among malignancies in China. The discovery of oncogenic driver mutations provides a powerful strategy for precision medicine. Targeted therapies have become an essential treatment in guidelines worldwide. Emerging rare variants-targeted drugs improve patient survival effectively. Following the World Health Organization's Handbook for Guidelines Development, this guide integrates rare variants detection assay and new progress in clinical research on therapeutic drugs, combines domestic and foreign diagnosis and treatment guidelines with China's national conditions and clinical practices, and formulates the guideline for the clinical diagnosis and treatment of primary lung cancer targeted therapy for

rare variants in China. This guideline aims to standardize the clinical practice of rare variants diagnosis and treatment of lung cancer, improve the standardized diagnosis and treatment system, and improve the level of lung cancer diagnosis and treatment in China.

**【Key words】** Lung neoplasms; Rare variants; Targeted therapy; Guideline

**DOI:** 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-2024-0127

## 一、前言

肺癌是目前全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率常年位居前列<sup>[1]</sup>。近年来,肺癌在我国持续位居发病率和死亡率之首<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%,在过去十余年的综合治疗发展历程中,精准医学理念在很大程度上改变了晚期NSCLC患者的治疗方案格局,针对驱动基因突变的小分子靶向药物在肺癌药物治疗中的重要性逐渐凸显。相对于传统化疗方案,靶向治疗显著提高了部分携带有敏感突变晚期NSCLC患者的客观缓解率(objective response rate, ORR),延长患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS),改善了患者的生存质量。目前,针对东亚NSCLC人群中最常见的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的靶向药物研发进展迅速,治疗成效显著,已有多种国内外研制的EGFR突变靶向药物在我国获批用于治疗EGFR敏感突变阳性的晚期NSCLC患者。近年来,随着检测技术、药物研发和临床试验的不断发展,如间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合、c-ros 癌基因1(c-ros oncogene 1, ROS1)融合、转染重排因子(rearranged during transfection, RET)融合、间质-上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition, MET)突变或扩增、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)突变、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)突变或扩增、鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat

sarcoma viral oncogene, KRAS)突变、神经营养性酪氨酸受体激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)融合等多种罕见靶点在全球范围内涌现出许多新型靶向治疗药物,在临床实际使用中取得良好的治疗效果。

驱动基因在西方国家与我国肺癌患者中的分布情况有所不同。我国肺腺癌患者最常见的驱动基因突变为EGFR突变(约50%),而西方国家人群肺腺癌中最常见的为KRAS基因突变(约25%~32%)。罕见突变东西方人群中发生率无明显差异,ALK融合、MET扩增、MET 14外显子跳跃突变、HER-2扩增等少见基因突变在肺癌患者中分别占3%~5%,其余罕见突变如ROS1融合、BRAF V600、RET融合等约占肺腺癌的1%~2%,NTRK融合基因在NSCLC中的发生率仅为0.2%,上述驱动基因突变通常不与其他驱动基因共存。

正确开展分子病理检测、获得准确分子靶向信息对于肿瘤精准治疗的开展至关重要。目前,国内外肺癌诊疗指南均建议对初诊的肺腺癌(包括含有腺癌成分的NSCLC或小标本送检)患者进行分子基因检测。常用分子病理检测方法包括Sanger测序、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、实时荧光聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)、免疫组织化学染色(immunohistochemistry staining, IHC)、二代测序技术(next generation sequencing, NGS)等,不同类型的靶分子基因存在优选的检测手段。目前,根据我国已获批适应证的靶向药物及美国食品药品监督管理局(Food and

Drug Administration, FDA) 获批的相关适应证,对晚期非鳞 NSCLC 建议确诊后进行 EGFR、ALK、ROS1 (证据级别:1类,推荐级别:强)、MET 14 外显子跳跃突变、RET 融合、BRAF V600 (2类,强) 基因检测;而在特定人群中,可考虑进一步开展对 MET 扩增、HER-2 突变、KRAS 突变、NTRK1、NTRK2、NTRK3 (2类、中) 等多种基因变异的扩展检测。鳞状 NSCLC,尤其小标本活检病理,也可考虑上述基因检测 (2类,中),证据级别及推荐级别见指南编写方法学。目前,多数建议检测的基因变异已有相应国内外获批药物适应证,可有效改善患者的生存和预后。

## 二、指南编写方法学

本指南在《中华医学会肺癌临床诊疗指南》《2024CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》《IV 期原发性肺癌中国治疗指南》《非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南 (2021)》《非小细胞肺癌融合基因检测临床实践中国专家共识 (2023 版)》《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南 2024.v2》等国内外最新指南与专家共识的基础上,结合本研究领域新发表的临床研究证据及实践经验,由专家组组长与执笔作者整理出初稿,其后由专家组成员对指南内容进行讨论、修改和投票,对指导意见进行推荐等级分类,制定出《原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南》,以期为肺癌领域各级临床医师提供具有循证依据的专业性、指导性意见,规范临床诊疗常规,为患者提供更优质、规范化的治疗策略。

通过 Pubmed、EMBASE、Web of Science 等 3 个国际文献数据库平台及万方医学中文数据库平台进行文献检索,检索出版时间为 2010 年 1 月 31 日至 2024 年 1 月 31 日。在 Pubmed、EMBASE、Web of Science 等数据库平台中检索关键词为“non-small cell lung cancer [Title/Abstract]” “Proto-Oncogene Proteins c-

met [MeSH Terms]” “c-met” “MET” “Anaplastic Lymphoma Kinase [MeSH Terms]” “anaplastic lymphoma kinase” “ROS1 protein, human [MeSH Terms]” “ros1” “Proto-Oncogene Proteins B-raf [MeSH Terms]” “B Raf kinase” “NTRK fusion” “NTRK fusion [Title/Abstract]” “ntrk” “protein ret” “Proto-Oncogene Proteins c-ret [MeSH Terms]” “KRAS [Title/Abstract]” “KRAS” “Receptor, ErbB-2 [MeSH Terms]” “epidermal growth factor receptor 2”, 文献类型为“Review” “Systematic Review” “Meta-Analysis” “Randomized Controlled Trial”。在万方医学中文数据库平台检索关键词为主题:(c-MET) (ALK) (ROS1) (BRAF) (NTRK) (RET) (KRAS) (HER2);题名或关键词:(肺癌);关键词:(综述)(荟萃分析)(随机对照)。检索文献类型限制为系统综述、荟萃分析、随机对照临床研究,除外重复文献、既往更新的临床研究、述评、来信、新闻报道、编辑点评等文献。基于上述检索策略,获得各类型罕见靶点相关英文文献 2 929 篇,中文文献 63 篇,总计 2 992 篇。证据级别及推荐级别分类见表 1、2。

本指南项目组预先设定了罕见靶点检测、治疗相关问题,发给国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会及中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会专家代表进行投票,收集投票结果,并请每位专家提供支持问题答案的证据和相关材料。在随后进行的共识研讨会上,参会专家对上述问题和循证医学证据进行了充分讨论,并进行第二轮投票。

## 三、罕见靶点

### (一) ALK

ALK 是一种原癌基因,也是一种跨膜受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体超家族成员。ALK 信号通路在恶性肿瘤细胞中主要通过基

表1 证据级别分类

级别	说明
1类证据	基于高水平数据（严谨的Meta分析或大型Ⅲ期随机对照临床试验结果等）
2类证据	基于稍低水平证据（一般质量的Meta分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例对照研究等）
3类证据	基于较低水平证据（小型回顾性研究、非对照的单臂研究、病例报告或专家共识等）

表2 推荐级别分类

推荐级别	说明
强	主要基于1类证据，国内已商业上市，已获批NMPA适应证，专家组达成一致共识
中	主要基于1类、2类证据，国内已商业上市，目前尚未获批NMPA适应证，专家组基本达成一致共识
弱	基于任何级别证据，国内尚未商业上市，或专家组共识度低，争议较大

注：NMPA：国家药品监督管理局

因融合、基因扩增和激活点突变3种机制被激活<sup>[3]</sup>。ALK融合阳性在NSCLC中的发生率约为3%~7%，中国肺腺癌人群发生ALK融合的阳性率为5.1%。ALK基因重排导致ALK融合基因的表达。目前可用于检测ALK融合的方法有FISH、qRT-PCR、IHC和NGS。FISH为金标准，在DNA水平上检测ALK基因重排，结果判读直观，但费用高、对判读医师要求高、经济效益比不佳。IHC（特别是ALK Ventana D5F3 IHC检测方法）检测ALK融合蛋白表达是目前最快速、经济的方法。qRT-PCR可以检测ALK融合mRNA，但只能检测已知的ALK融合。NGS可以检测DNA水平上的重排序列或mRNA水平上的融合序列，其灵敏度和特异度均较高，也被强烈推荐用于ALK融合的检测<sup>[4]</sup>（表3）。

### 1. 治疗推荐

（1）ALK融合阳性患者一线治疗：对于ALK融合阳性患者一线治疗推荐使用克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼、伊鲁阿克（1类，强），见表4。

（2）ALK融合阳性患者后线治疗：对于

ALK融合阳性患者一线克唑替尼治疗耐药后推荐使用阿来替尼、塞瑞替尼（1类，强）、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼、伊鲁阿克（3类，强），见表4。第一代或第一、二代ALK-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）均治疗失败者可选择洛拉替尼（1类，强）。对于第一、二、三代ALK-TKI均治疗失败的患者，参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗策略，推荐含铂双药化疗联合或不联合贝伐珠单抗（1类，强）。对于靶向治疗及含铂双药治疗均失败的患者，可予以单药化疗、单药化疗+贝伐珠单抗或安罗替尼方案。

（3）ALK融合阳性患者辅助治疗：对于IB~ⅢA期根治性术后ALK融合阳性患者，推荐使用阿来替尼辅助治疗2年（1类，中）。

### 2. ALK融合阳性Ⅳ期NSCLC的治疗推荐证据

（1）ALK融合阳性晚期NSCLC的一线治疗：克唑替尼作为全球首个获批用于ALK融合阳性晚期NSCLC一线治疗的一代ALK-TKI药物，I期研究PROFILE 1001展现出克唑替尼良好的耐受性<sup>[5]</sup>。II期单臂多中心研究

表3 原发性肺癌罕见靶点检测方法及其优劣

基因	检测方法	检测对象	检测标本类型	推荐级别	优劣势
ALK	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	融合检测的金标准, 结果判读直观, 对样本质量要求较低, 但费用高、对判读医师要求高、经济效益比不佳, 对于临界信号、不典型信号等的判定需格外谨慎
	IHC (VENTANA D5F3)	蛋白	组织或细胞学样本	强	目前最快速、经济的方法, 简便易行, 但肺腺癌准确性高, 非腺癌判读时需谨慎
	NGS	DNA或RNA	组织、细胞学或体液样本	强	灵敏度和特异度高, 能够检测已知和未知ALK融合, 但准确性可能会受探针或引物覆盖区域、测序深度、标本质量以及生信分析等因素影响
	qRT-PCR	RNA	组织或细胞学样本	中	灵敏度和特异度高, 但只能检测已知ALK融合
ROS1	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	融合检测的金标准, 费用高、经济效益比不佳
	IHC	蛋白	组织或细胞学样本	弱	抗体特异性不佳, 仅可用于ROS1融合初筛
	NGS	DNA或RNA	组织、细胞学或体液样本	强	由于ROS1基因序列的特殊性, 基于DNA水平的检测敏感性受探针设计、捕获效率及生信分析的影响较大, 易出现假阴性
	qRT-PCR	RNA	组织或细胞学样本	中	灵敏度和特异度高, 检测周期短, 且可与其他靶点基因联合检测, 只能检测已知ROS1融合
BRAF V600	Sanger	DNA	组织或细胞学样本	弱	突变检测金标准, 检测通量低, 检测灵敏度低
	IHC	蛋白	组织或细胞学样本	弱	检测周期短, 费用低, 但仅针对V600E突变, 仅可用于初筛
	NGS	DNA	组织、细胞学或体液样本	强	灵敏度和特异度高, 可以检测所有的已知和未知BRAF突变
	qRT-PCR	DNA	组织或细胞学样本	中	灵敏度和特异度高, 主要针对V600E突变, 其他罕见V600突变可能会漏检
RET	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	基因融合检测的金标准, 但性价比低, 罕见变异类型可能漏检
	IHC	蛋白	组织或细胞学样本	弱	抗体准确性差, 易出现假阴性和假阳性
	NGS	DNA或RNA	组织、细胞学或体液样本	强	高通量检测(基因数量和变异类型), 灵敏度和特异度高
	qRT-PCR	RNA	组织或细胞学样本	中	灵敏度和特异度高, 但不能检测未知变异类型
MET	Sanger	DNA	组织或细胞学样本	弱	检测通量低, 检测灵敏度低, 不能检测MET扩增
	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	基因扩增检测的金标准, 但费用高、性价比低, 目前在肺癌中的判读标准尚无共识, 不能检测MET第14号外显子跳跃突变
	IHC	蛋白	组织或细胞学样本	弱	检测周期短, 费用低、快捷, 但与MET扩增及第14号外显子跳跃突变之间一致性差

续表3

基因	检测方法	检测对象	检测标本类型	推荐级别	优劣势
HER-2突变	NGS	DNA或RNA	组织、细胞学或体液样本	强	高通量检测（基因数量和变异类型），可同时检测MET扩增和MET第14号外显子突变，但MET扩增准确性易受肿瘤细胞含量、肿瘤内异质性、核酸质量及生物信息分析方法的影响，且判读标准尚无共识。基于DNA水平检测MET第14号外显子突变受探针或引物设计及生信分析能力影响较大，需注意假阴性
	qRT-PCR	RNA	组织或细胞学样本	中	对MET第14号外显子突变检测具有较高的灵敏度和特异度，但不能检测MET扩增
	Sanger	DNA	组织或细胞学样本	弱	检测通量低，检测灵敏度低
	IHC	蛋白	组织	弱	HER-2 IHC阳性表达，在肺癌中与HER-2突变无相关性
HER-2扩增	NGS	DNA	组织、细胞学或体液样本	强	高通量检测（基因数量和变异类型），灵敏度和特异度高，检测范围广
	qRT-PCR	DNA	组织或细胞学样本	中	检测周期短，主要针对HER-2第20号外显子插入突变，不能检测罕见突变
	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	基因融合扩增检测的金标准，但性价比低，目前在肺癌中的判读标准尚无共识
	IHC	蛋白	组织	弱	肺癌中与HER-2扩增之间相关性差
KRAS	NGS	DNA	组织、细胞学或体液样本	中	高通量检测（基因数量和变异类型），灵敏度和特异度高，但HER-2扩增检测的准确性易受肿瘤细胞含量、肿瘤内异质性、核酸质量及生物信息分析的影响，且判读标准尚无共识
	Sanger	DNA	组织或细胞学样本	弱	检测通量低，检测灵敏度低
	NGS	DNA	组织、细胞学或体液样本	强	高通量检测（基因数量和变异类型），灵敏度和特异度高，常见和罕见突变均可检测
	qRT-PCR	DNA	组织或细胞学样本	中	检测周期短，灵敏度和特异度高，但不能检测罕见变异
NTRK	FISH	DNA	组织或细胞学样本	中	基因融合检测的金标准，但性价比低，每种探针仅能检测一种NTRK融合
	IHC	蛋白	组织或细胞学样本	弱	仅可用于NTRK基因融合初筛，阳性结果需其他平台验证
	NGS	DNA或RNA	组织、细胞学或体液样本	强	高通量检测，NTRK2或3基因内含子区大，探针较难完全覆盖，基于DNA水平检测需注意假阴性
	qRT-PCR	RNA	组织或细胞学样本	中	灵敏度和特异度高，但只能检测已知基因融合

注：ALK：间变性淋巴瘤激酶；ROS1：c-ros癌基因1；BRAF：鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1；RET：转染重排因子；MET：间质-上皮转化因子；HER-2：人表皮生长因子受体2；KRAS：鼠类肉瘤病毒癌基因；NTRK：神经源性酪氨酸受体激酶；FISH：荧光原位杂交；IHC：免疫组织化学；NGS：二代测序技术；qRT-PCR：实时荧光聚合酶链反应

表4 原发性肺癌罕见靶点靶向治疗药物适应证获批情况

治疗靶点	药物	NMPA 适应证 <sup>a</sup>
ALK 融合	克唑替尼	一线治疗 ALK 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC
	阿来替尼	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
	塞瑞替尼	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
	恩沙替尼	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
	布格替尼	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
	洛拉替尼	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
	伊鲁阿克	ALK 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC
ROS1 融合	克唑替尼	ROS1 融合阳性的晚期 NSCLC
	恩曲替尼	ROS1 融合阳性、局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者
	瑞普替尼	ROS1 融合阳性、局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者
	安奈克替尼	ROS1 融合阳性、局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者
BRAF V600E 突变	达拉非尼	联合曲美替尼治疗 BRAF V600E 突变的转移性 NSCLC
	曲美替尼	联合达拉非尼治疗 BRAF V600E 突变的转移性 NSCLC
RET 融合	塞普替尼	一线或后线治疗晚期 RET 融合阳性的晚期 NSCLC
	普拉替尼	既往接受过含铂化疗的 RET 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者
MET 14 外显子跳跃突变	谷美替尼	具有 MET 14 外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC
	伯瑞替尼	具有 MET 14 外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC
	赛沃替尼	用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗、具有 MET 14 外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者
NTRK 融合	恩曲替尼	携带 NTRK 融合基因且不包括已知获得性耐药突变的局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症、既往治疗失败或无满意替代疗法的 12 岁及以上儿童和成人实体瘤
	拉罗替尼	携带 NTRK 基因融合的局部晚期或转移性儿童和成人实体瘤

注：ALK：间变性淋巴瘤激酶；ROS1：c-ros 癌基因 1；BRAF：鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1；RET：转染重排因子；MET：间质-上皮转化因子；NTRK：神经营养性酪氨酸受体激酶；NMPA：国家药品监督管理局；NSCLC：非小细胞肺癌；<sup>a</sup>适应证截至 2024 年 4 月 1 日

PROFILE 1005 进一步确认克唑替尼的安全性和有效性，ORR 为 53%，中位 PFS 为 8.5 个月；最常见的不良反应 (adverse events, AE) 为视觉异常、胃肠道反应，大多为 1~2 级<sup>[6]</sup>。Ⅲ期随机对照研究 PROFILE 1014 证实了克唑替尼一线治疗的疗效优于含铂双药化疗，中

位 PFS 显著延长 (分别为 10.9 和 7.0 个月,  $P < 0.000 1$ ), ORR 显著提高 (分别为 74% 和 45%,  $P < 0.000 1$ )<sup>[7]</sup>。长期随访结果显示, PROFILE 1014 研究在允许交叉的情况下仍然观察到克唑替尼组 OS 的显著获益 (4 年总生存率分别为 56.6% 和 49.1%)<sup>[8]</sup>。针对 ALK 阳

性东亚患者的Ⅲ期 PROFILE-1029 研究也达到了主要研究终点<sup>[9]</sup>。

阿来替尼是一种具有高度选择性的第二代 ALK-TKI。Ⅲ期临床研究 ALEX 对比了阿来替尼和克唑替尼一线治疗 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 患者的疗效<sup>[10-11]</sup>,阿来替尼组和克唑替尼组患者的中位 PFS 分别为 34.8 和 10.9 个月 ( $HR=0.43, P<0.0001$ ), 5 年生存率分别为 62.5% 和 45.5%<sup>[12]</sup>。此外,日本 J-Alex 研究显示,阿来替尼组中位 PFS 显著优于克唑替尼组<sup>[13]</sup>。在亚洲人群中进行的一线治疗Ⅲ期 ALK 融合阳性 NSCLC 患者的 ALESIA 研究结果显示,阿来替尼组对比克唑替尼组的中位 PFS 显著延长(分别为 41.6 和 11.1 个月,  $HR=0.33, 95\%CI: 0.23\sim 0.49, P<0.0001$ ), ORR 亦显著优于克唑替尼组(分别为 91% 和 77%,  $P=0.0095$ )。对于基线中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 转移患者,阿来替尼相比克唑替尼可显著提高 CNS 转移的 ORR (分别为 94.1% 和 28.6%)。在安全性方面,阿来替尼组的 3~5 级 AE (分别为 48% 和 54.8%) 及严重 AE (分别为 28% 和 29%) 的发生率均低于克唑替尼组<sup>[14]</sup>。

ASCEND-4 研究显示,塞瑞替尼 (750 mg/d) 一线治疗 ALK 融合阳性 NSCLC 患者的中位 PFS 显著优于化疗组 (分别为 16.6 和 8.1 个月,  $HR=0.55, P<0.00001$ )<sup>[15]</sup>。值得注意的是,塞瑞替尼组中有 80.3% 的患者可能由于药物 AE 导致剂量调整、中断或延迟,这部分患者可能影响了塞瑞替尼的整体疗效结果。ASCEND-8 研究进一步设计了塞瑞替尼 450 mg/d 随餐、塞瑞替尼 600 mg/d 随餐、塞瑞替尼 750 mg/d 空腹治疗 3 个队列,结果显示,3 种剂量、服用方式组的稳态血药浓度相当,疗效相近,450 mg/d 组胃肠道 AE 最低,依从性和安全性更佳,目前我国说明书塞瑞替尼推荐剂量为 450 mg/d 随餐<sup>[16]</sup>。ASCEND-7 研究纳入 ALK 融合阳性的脑和 (或) 脑膜转

移 NSCLC 患者,根据患者既往是否接受过脑放疗或克唑替尼治疗进行分组,塞瑞替尼在各组中均有获益<sup>[17]</sup>。

eXalt3 研究显示,既往未接受 TKI 治疗的 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 患者,恩沙替尼组和克唑替尼组的中位 PFS 分别为 31.3 和 12.7 个月,ORR 分别为 74% 和 67%,恩沙替尼组最常见的 AE 为皮疹和肝功能损伤 (37.8%)<sup>[18]</sup>。

ALTA-1L 研究显示,布格替尼相比克唑替尼一线治疗 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 患者能显著延长中位 PFS (分别为 24.0 和 11.1 个月),3 年生存率分别为 71% 和 68%,4 年生存率分别为 66% 和 60%;对于基线脑转移的患者,布格替尼也显示出更佳的颅内控制效果,CNS 转移的 ORR 分别为 78% 和 26%<sup>[19-20]</sup>。

CROWN 研究纳入 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 初治患者,洛拉替尼组和克唑替尼组的 1 年无进展生存率分别为 78% 和 39% ( $HR=0.28, 95\%CI: 0.19\sim 0.41, P<0.0001$ ),洛拉替尼组的 ORR 和颅内病灶 ORR 均显著优于克唑替尼组<sup>[21]</sup>。

伊鲁阿克是一种新型 ALK 或 ROS1-TKI。INSPIRE 研究在既往未接受过 ALK-TKI 治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者中评价伊鲁阿克对比克唑替尼的疗效和安全性,结果显示,伊鲁阿克组和克唑替尼组的中位 PFS 分别为 27.7 月和 14.6 个月 ( $HR=0.34, P<0.0001$ ),耐受性良好<sup>[22]</sup>。

(2) ALK 融合阳性晚期 NSCLC 的后线治疗: ALK-TKI 靶向治疗耐药分为原发性耐药和获得性耐药。原发性耐药患者较少,潜在的耐药机制暂不明确。多数患者属于获得性耐药,获得性耐药机制主要分为药物靶点变异 (包括 ALK 激酶域二次突变和 ALK 拷贝数增加)、旁路激活及其他耐药机制。ALK 激酶结构域突变是最常见的 ALK-TKI 耐药机制之一。阿来替尼最常见的耐药激酶结构域突变为 G1202R,通过空间位阻限制 TKI 结合激酶

活性部位, 洛拉替尼可以克服 G1202R 耐药; 其次是 V1180L、L1196M、I1171N/S/T, 塞瑞替尼、洛拉替尼、布格替尼在小样本病例中报道对 V1180L、L1196M 突变有效<sup>[23]</sup>。旁路信号通路激活主要有 RAS/RAF/MEK/ERK-MEK 等通路激活, 针对此类耐药患者, 可考虑联合其他靶向药物。其他耐药机制还包括表型改变, 如腺癌向小细胞肺癌转化、腺癌向鳞癌转化、上皮间叶转化 (epithelial-mesenchymal transitions, EMT) 等<sup>[24]</sup>。对一、二代 ALK-TKI 均治疗失败的患者, 可进行活检评估耐药机制。

一线应用 ALK-TKI 进展后, 根据进展部位和是否寡进展划分为寡进展或 CNS 进展型和广泛进展型。对于寡进展或 CNS 进展患者, 可继续服用原 ALK-TKI, 并针对局部病灶进行治疗。对于广泛进展的患者, 建议更换治疗方案。

NP28673 研究显示, 对克唑替尼耐药的 ALK 融合阳性患者接受阿来替尼治疗的 ORR 为 50%, 中位持续缓解时间 (duration of response, DOR) 为 11.2 个月, 中位 PFS 为 8.9 个月; CNS 转移的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达 83%, CNS 转移的中位 DOR 为 10.3 个月; 大多数 AE 为 1~2 级 (便秘、乏力、外周水肿)<sup>[25]</sup>。Ⅲ期临床研究 ALUR 纳入克唑替尼及含铂化疗治疗失败的 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 患者<sup>[26]</sup>, 阿来替尼组和化疗组的中位 PFS 分别为 10.9 和 1.4 个月 ( $HR=0.20$ ,  $P<0.001$ ), ORR 分别为 50.6% 和 2.5%, CNS 转移的 ORR 分别为 66.7% 和 0。

ASCEND-5 研究纳入既往接受化疗、克唑替尼治疗后进展的 ALK 融合阳性晚期 NSCLC 患者, 塞瑞替尼组较化疗组的 PFS 和 ORR 显著获益<sup>[27]</sup>。ASCEND-2 研究显示, 对克唑替尼耐药的 ALK 融合阳性 NSCLC 患者, 接受塞瑞替尼治疗的 ORR 和 DCR 分别为 38.6% 和 77.1%, 中位 PFS 为 5.7 个月, CNS 转

移的 ORR 为 45.0%<sup>[28]</sup>。而对于阿来替尼治疗后耐药的患者, ASCEND-9 研究显示, 塞瑞替尼治疗的 ORR 和 DCR 分别为 25.0% 和 70.0%, 中位 PFS 达 3.7 个月, 1 年生存率为 75.6%<sup>[29]</sup>。

一项纳入 160 例经克唑替尼治疗后耐药患者的 II 期研究中, 克唑替尼治疗耐药后的患者接受恩沙替尼治疗的 ORR 为 52%, CNS 转移的 ORR 为 70%, 90% 的患者出现治疗相关 AE, 但大多为 1~2 级<sup>[30]</sup>。基于上述研究, 恩沙替尼在国内已获批上市。

II 期研究 ALTA 评价了 90 mg 和 180 mg 2 种剂量的布格替尼在克唑替尼治疗后耐药患者中的疗效, 两组的 ORR 分别为 45% 和 54%, 中位 PFS 分别为 9.2 和 12.9 个月, CNS 转移的 ORR 分别为 42% 和 67%, 常见的 AE 为恶心、腹泻、头痛和咳嗽, 大多为 1~2 级<sup>[31]</sup>。

此外, 洛拉替尼的 II 期研究显示, 在既往接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗的患者中, 洛拉替尼治疗的 ORR 为 47%, CNS 转移的 ORR 为 63%, 最常见的 3~4 级 AE 为高胆固醇血症和高甘油三酯血症<sup>[32]</sup>。

INTELLECT II 期临床研究评估了伊鲁阿克在 ALK 阳性 NSCLC 一线克唑替尼治疗失败患者中的疗效, 结果显示, 独立评审委员会 (Independent Review Committee, IRC) 评估的 ORR 为 69.9%, 中位 PFS 为 19.8 个月, 中位 OS 未达到; 在基线脑转移患者中, 伊鲁阿克的颅内缓解率达 64%<sup>[33]</sup>。

(3) ALK 融合阳性 NSCLC 患者术后辅助治疗: ALINA 研究是首个关注可切除 ALK 阳性 NSCLC 术后辅助治疗的 III 期研究, 纳入 I B~III A 期 ALK 阳性 NSCLC 患者, 接受阿来替尼或含铂化疗。2023 年欧洲肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 公布的数据显示, 在意向性分析 (intention to treat, ITT) 患者中, 与含铂化疗相比, 阿来替尼术后辅助治疗可显著延长无病生存时间

(diseasefree survival, DFS), 3年无病生存率分别为54.0%和88.7%( $HR=0.24, P<0.0001$ )<sup>[34]</sup>。

## (二) ROS1

ROS1 基因位于 6 号染色体长臂上的 6q22, 编码胰岛素受体家族亚类的受体酪氨酸激酶<sup>[35]</sup>。ROS1 融合基因的表达导致 ROS1 酪氨酸激酶的自磷酸化, 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路和 RAS 的磷酸化启动信号级联。这种组成性激活的酪氨酸激酶成为驱使细胞恶性增殖的驱动因子之一。ROS1 融合基因在 NSCLC 中的阳性率为 1.0%~3.4%, 以 CD74-ROS 最为常见<sup>[36]</sup>。推荐使用的 ROS1 融合检测方法有 FISH、qRT-PCR、NGS 和 IHC。其中 FISH 检测是检测 ROS1 重排的金标准, 但费用高, 经济效益比不佳; 基于 qRT-PCR 方法的 ROS1 融合基因检测具有较高的灵敏度和特异度, 可以与其他靶点联合检测, 但只能检测已知的 ROS1 融合基因; NGS 检测 ROS1 基因变异同样可在 DNA 水平上检测重排序列或 mRNA 水平上检测融合转录本; 而 IHC 检测不可直接用于 ROS1 基因重排的检测, 只可用于初筛<sup>[41]</sup>(表 3)。

### 1. 治疗推荐

(1) ROS1 融合阳性患者一线治疗: 对于 ROS1 融合阳性患者一线治疗推荐使用克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼、安奈克替尼 (3 类, 强) 和塞瑞替尼 (3 类, 中), 见表 4。若靶向治疗不可及, 也可考虑使用含铂双药化疗联合或不联合贝伐珠单抗 (1 类, 强)。

(2) ROS1 融合阳性患者后线治疗: 对于 ROS1 融合阳性患者克唑替尼治疗耐药后推荐使用含铂双药化疗联合或不联合贝伐珠单抗 (1 类, 强), 或瑞普替尼 (3 类, 中), 或入组临床研究, 见表 4。

2. ROS1 融合阳性 IV 期 NSCLC 的治疗推荐证据

(1) ROS1 融合阳性晚期 NSCLC 的一线治

疗: I 期研究 PROFILE 1001 扩展队列入组了 50 例 ROS1 融合阳性晚期 NSCLC 患者, 接受克唑替尼治疗的 ORR 为 72%, 中位 PFS 为 19.2 个月, 中位 DOR 为 24.7 个月, 中位 OS 为 51.4 个月, 4 年生存率为 51%, 大多数治疗相关 AE 为 1~2 级, 无 4 级以上和导致永久停药的治疗相关 AE<sup>[37-38]</sup>。在东亚患者中的研究达到相近的疗效<sup>[34]</sup>。3 项 II 期临床研究 AcSe'、METROS 和 EUCROSS 中, 接受克唑替尼治疗的 ORR 分别为 47.2%、65% 和 70%, 发生的 AE 与 ALK 融合阳性患者接受克唑替尼治疗发生的 AE 相似<sup>[39-41]</sup>。

STARTRK-2、STARTRK-1 和 ALKA-372-001 3 项 I~II 期临床研究的汇总结果报道了 172 例未经 ROS1-TKI 治疗的局部晚期或转移性 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者接受恩曲替尼治疗的疗效, ORR 为 67.4%, 中位 DOR 为 20.4 个月, 中位 PFS 为 16.8 个月, 中位 OS 为 44.1 个月, 脑转移患者颅内 ORR 为 63.3%, 颅内中位 PFS 为 11.8 个月, 证实了恩曲替尼良好的全身疗效及颅内抗肿瘤活性<sup>[42]</sup>。另一项回顾性队列研究比较了来自 Flatiron 数据库的克唑替尼真实世界数据与 STARTRK-2、STARTRK-1 和 ALKA-372-001 研究中恩曲替尼的疗效, 结果显示, 恩曲替尼较克唑替尼具有更长的中位 PFS (分别为 19.0 和 8.5 个月)<sup>[43]</sup>。

一项开放标签、多中心 II 期临床研究报道了塞瑞替尼治疗 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者的 ORR 和 DCR 分别为 62% 和 81%, 中位 PFS、OS 和 DOR 分别为 9.3、24 和 21.0 个月; 最常见的 AE 为腹泻、恶心和厌食, 可能与药物相关的严重 AE 发生率为 22%<sup>[44]</sup>。

瑞普替尼是新一代大环类 ROS1 或 NTRK-TKI, I~II 期临床研究 TRIDENT-1 报道了 71 例未经 ROS1-TKI 治疗的局部晚期或转移性 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者接受瑞普替尼治疗的疗效, ORR 为 79%, 中位 DOR 为 34.1 个月, 中位 PFS 为 35.7 个月, 1 年无进

展生存率为77%,中位OS未达到,1年生存率为91%;基线伴可测量脑转移患者颅内ORR为89%,1年颅内持续缓解率为83%;最常见的治疗相关AE为1~2级头晕<sup>[45]</sup>。

安奈克替尼是新型ALK、ROS1、MET多靶点TKI,Ⅱ期单臂研究报道了111例未经ROS1-TKI治疗的ROS1融合阳性NSCLC患者接受安奈克替尼治疗的ORR为80.2%,中位PFS为16.5个月,中位DOR为20.3个月,基线伴脑转移患者的颅内ORR为72.7%<sup>[46]</sup>。

(2)ROS1融合阳性晚期NSCLC的后线治疗:TRIDENT-1研究纳入100例既往接受过ROS1-TKI治疗的ROS1融合阳性NSCLC患者接受瑞普替尼治疗,其中56例患者仅接受过1种TKI而未接受化疗(队列4),26例患者接受过1种TKI和化疗(队列2),18例患者接受过2种TKI但未接受化疗(队列3)。结果显示,队列4患者的ORR为38%,中位PFS为9.0个月,中位OS为25.1个月;队列2和队列3患者的ORR分别为42%和28%,中位DOR均为7.4个月<sup>[45]</sup>。在18例既往接受克唑替尼治疗后仅出现脑转移进展的ROS1融合阳性肺癌患者中,接受恩曲替尼治疗后,2例达部分缓解(11%),4例为疾病稳定(22%),中位PFS为4.7个月,中位OS为43.5个月<sup>[42]</sup>。

治疗ROS1融合阳性肺癌的靶向药物还包括恩沙替尼、洛拉替尼和Taletrectinib<sup>[47-49]</sup>,但在国内外均未获批适应证。一项Ⅱ期单臂、多中心研究纳入既往化疗≤1线的ROS1融合阳性晚期NSCLC患者接受恩沙替尼治疗,ORR为27.0%,中位DOR和PFS分别为4.8和4.6个月<sup>[47]</sup>。一项Ⅰ~Ⅱ期临床研究评估了洛拉替尼治疗ROS1融合阳性晚期NSCLC的疗效,共入组69例患者,克唑替尼耐药组( $n=40$ )和初治组( $n=21$ )患者的ORR分别为35%和62%,CNS转移的ORR分别为50%和64%<sup>[48]</sup>。Taletrectinib是新型ROS1或NTRK-TKI,Ⅰ期研究入组8例NSCLC患者,6例经克

唑替尼治疗耐药的ROS1阳性NSCLC患者的ORR为33%,中位PFS为4.1个月<sup>[49]</sup>。Ⅱ期研究入组67例未经TKI治疗和42例克唑替尼耐药的ROS1融合阳性晚期NSCLC患者,ORR分别为92.5%和52.6%,DCR分别为95.5%和81.6%<sup>[50]</sup>。

与EGFR或ALK-TKI耐药机制类似,ROS1-TKI耐药的机制主要有:①ROS1基因的继发突变,如克唑替尼耐药的点突变包括E1935G、L1947R、L1951R、G1971E、L1982F、S1986F/Y、L2026M、G2032R、D2033N、C2060G、V2098I和L2155S,塞瑞替尼耐药的点突变包括E1990G和F1994L,恩曲替尼耐药的点突变包括F2004C/I和G2032R。②RAS、EGFR、HER-2、MET、KIT、BRAF和MEK旁路或下游通路的激活<sup>[51]</sup>。

### (三)BRAF

BRAF是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路中发挥相关作用,参与细胞生长、增殖、存活和分化。NSCLC中BRAF突变率约为1.5%~5.5%,其中以BRAF V600突变最为常见,占有所有BRAF突变类型的30%~50%<sup>[52-53]</sup>。针对BRAF突变的检测方法包括Sanger测序法、IHC、qRT-PCR和NGS等<sup>[3]</sup>。Sanger测序法是突变检测金标准,但其检测敏感性较低;IHC法检测周期短,费用较低,但仅可针对V600E突变进行初筛;qRT-PCR的灵敏度和特异度均较高,但主要针对V600E突变,其他罕见V600突变可能会漏检;DNA-NGS检测是目前最推荐用于BRAF突变的检测方法,其同样具有较高的灵敏度和特异度,且可同时检测已知和未知的BRAF突变(表3)。

#### 1. 治疗推荐

(1)BRAF V600突变阳性患者一线治疗:

对于 BRAF V600 突变阳性患者一线治疗,推荐应用达拉非尼联合曲美替尼(3类,强),见表4。

(2) BRAF V600 突变阳性患者后线治疗:对于 BRAF V600 突变阳性患者后线治疗,若一线未使用靶向治疗,可选择达拉非尼联合曲美替尼方案靶向治疗(3类,强)。如一线靶向治疗进展后,可参考驱动基因阴性 NSCLC 的后线治疗方案(1类,强)。

2. BRAF V600 突变阳性 IV 期 NSCLC 的治疗推荐证据

BRAF 113928 研究是一项达拉非尼单药或联合用于晚期 BRAF V600E 突变 NSCLC 的 II 期试验,分为3个队列,在达拉非尼单药队列中,ORR 和 DCR 分别为 33% 和 58%,中位 DOR 和 PFS 分别为 9.6 和 5.5 个月;35 例(42%)患者出现 3 级以上 AE<sup>[54]</sup>。在联合治疗的经治患者队列中,达拉非尼联合曲美替尼的 ORR 和 DCR 分别为 63.2% 和 78.9%,中位 PFS 和 DOR 分别为 9.7 和 9.0 个月;32 例(56%)患者出现 3 级以上 AE<sup>[55]</sup>。在联合治疗的初治患者队列中,达拉非尼联合曲美替尼的 ORR 和 DCR 分别为 64% 和 75%,中位 PFS 和 OS 分别为 14.6 和 24.6 个月<sup>[56]</sup>。最新的 5 年随访数据展示了双药联合治疗的 5 年生存率达 22%<sup>[57]</sup>。达拉非尼联合曲美替尼的中国注册临床研究纳入 20 例初治或经治 BRAF V600 突变阳性 NSCLC 患者,全线 ORR 高达 75% (95%CI: 50.9%~91.3%),其中 1 例患者实现完全病理缓解,DCR 为 95% (95%CI: 75.1%~99.9%)<sup>[58]</sup>。中国真实世界研究结果显示,38 例 BRAF 突变 NSCLC 患者一线治疗使用达拉非尼联合曲美替尼的中位 PFS 达 25 个月,1 年无进展生存率为 67%,2 年无进展生存率达 52%<sup>[59]</sup>。

Encorafenib 是一种口服、选择性、可逆性小分子 RAF 激酶抑制剂,Binimetinib 是一种口服、可逆性 MEK 抑制剂。PHAROS 研究是

一项开放标签、多中心、单臂 II 期临床研究,纳入 98 例伴有 BRAF V600E 突变且既往未使用 BRAF 或 MEK 抑制剂的转移性 NSCLC 患者,评估 Encorafenib 联合 Binimetinib 的疗效和安全性。59 例一线治疗患者中,ORR 为 75% (95%CI: 62%~85%);中位 DOR 不可估计 (NE) (95%CI: 23.1 个月至 NE);39 例后线治疗患者中,ORR 为 46% (95%CI: 30%~63%),中位 DOR 为 16.7 个月 (95%CI: 7.4 个月至 NE)。最常见的 AE ( $\geq 25\%$ ) 为疲劳、恶心、腹泻、肌肉骨骼疼痛、呕吐、腹痛、视力障碍、便秘、呼吸困难、皮疹和咳嗽<sup>[60]</sup>。2023 年 10 月 11 日,FDA 批准了 Enorafenib 联合 Binimetinib 用于 BRAF V600E 突变转移性成人 NSCLC。目前,上述药物适应证尚未获得国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准。

#### (四) RET

RET 原癌基因位于染色体 10q11.2,编码一种跨膜受体酪氨酸激酶,在胚胎发育期对器官生成、神经发育等起重要作用<sup>[61]</sup>。当发生致癌变异时,RET 激酶结构或功能发生改变,使其在没有配体结合的情况下也能被过度激活。这种不依赖配体的激活方式会导致细胞内信号通路的持续激活,从而促进细胞增殖,减少细胞凋亡<sup>[62]</sup>。点突变和基因融合或重排是其常见的两种变异形式,在 NSCLC 中以后者多见。RET 基因融合在 NSCLC 中的发生率为 1%~2%,以 KIF5B-RET 和 CCDC6-RET 融合最为常见。对不可手术的 III~IV 期或复发性 NSCLC 患者及对 EGFR-TKI 或 ALK-TKI 耐药的患者,建议行 RET 融合基因检测。但目前没有针对 RET 融合基因的标准检测方法,推荐的检测手段包括 IHC、FISH、qRT-PCR 和基于 DNA 或 RNA 的 NGS。FISH 是融合基因检测的金标准,但对于罕见变异类型可能漏检;强烈推荐使用 NGS 检测;目前暂不推荐 IHC 检测

(表3)。

### 1. 治疗推荐

(1) RET 融合阳性患者一线治疗: 对于 RET 融合阳性的晚期 NSCLC 一线治疗, 推荐使用塞普替尼(1类, 强)、普拉替尼治疗(3类, 强), 见表4; 或参照驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗(1类, 强)。

(2) RET 融合阳性患者后线治疗: 对于 RET 融合阳性的晚期 NSCLC, 若一线未使用靶向治疗, 后线优先推荐使用塞普替尼(1类, 强)和普拉替尼(3类, 强), 见表4; 或参照驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗策略; 若一线已使用靶向治疗, 后线推荐参照驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗。

### 2. RET 融合阳性的 IV 期 NSCLC 的治疗推荐证据

塞普替尼是一种口服的高选择性小分子 RET 激酶抑制剂, I ~ II 期研究 LIBRETTO-001 显示, 塞普替尼治疗 RET 融合阳性晚期 NSCLC 的一线 ORR 为 85%, 后线为 64%; 一线中位 PFS 未达到, 后线为 19.3 个月; 一线 1 年无进展生存率为 68%, 后线为 66%; 一线 2 年生存率为 88%, 后线为 68%。其中基线合并脑转移患者的颅内 ORR 达 91%。 $\geq 3$  级 AE 主要为高血压(12%)、ALT 升高(8%)和 AST 升高(7%)等<sup>[63-64]</sup>。III 期 LIBRETTO-431 研究比较了塞普替尼对比化疗联合帕博利珠单抗一线治疗 RET 融合阳性晚期 NSCLC 的疗效, 结果显示, 塞普替尼较化疗联合帕博利珠单抗可以显著改善患者的 PFS(分别为 24.8 和 11.2 个月,  $HR=0.46$ ,  $P < 0.001$ )<sup>[65]</sup>。基于上述结果, 塞普替尼被 NMPA 批准用于一线或后线治疗晚期 RET 融合阳性的晚期 NSCLC(1类, 强)。

普拉替尼是一种口服的高选择性小分子 RET 激酶抑制剂。ARROW I ~ II 期研究结果显示, 普拉替尼治疗 RET 融合阳性晚期 NSCLC 的一线 ORR 为 79%, 后线为 62%; 中位

PFS 一线为 13.0 个月, 后线为 16.5 个月; 中位 OS 均未达到。脑转移患者也可获益, 颅内 ORR 为 56%(5/9), 包括完全缓解(complete response, CR)3 例(33%), 6 个月颅内持续缓解率为 80%, 12 个月颅内持续缓解率为 53%。 $\geq 3$  级 AE 主要为中性粒细胞减少症(19%)、高血压(12%)和贫血(13%)<sup>[66]</sup>。目前, 普拉替尼已被 NMPA 批准用于既往含铂化疗后进展 RET 融合阳性局部晚期或转移性 NSCLC 的治疗。

卡博替尼和凡德他尼均为非选择性 RET 激酶抑制剂。II 期研究显示, 卡博替尼用于不可手术切除或转移性 RET 融合阳性 NSCLC 的 ORR 为 28%, 但 73% 的患者因严重 AE 减量<sup>[67]</sup>。凡德他尼在一项治疗 RET 融合阳性晚期 NSCLC 的 II 期研究中效果不理想, ORR 仅为 18%, 中位 PFS 仅为 4.5 个月, 中位 OS 为 11.1 个月<sup>[68]</sup>。

RET 融合阳性晚期 NSCLC 对化疗方案敏感, 特别是铂类联合培美曲塞方案, 患者的 ORR 约为 44.4%~52%, 中位 PFS 约为 6.6~9.2 个月<sup>[69]</sup>。因此, 在靶向治疗无法获益的情况下, 可以考虑全身治疗。免疫检查点阻断剂(immune checkpoint blockade, ICB)治疗 RET 融合阳性晚期 NSCLC 疗效有限, 且均为小样本、回顾性研究。一项注册研究显示, ICB 单药治疗 RET 基因融合晚期 NSCLC 的 ORR 仅为 6%, 中位 PFS 为 2.1 个月<sup>[70]</sup>。

目前针对特异性 RET 融合靶向治疗 NSCLC 的耐药机制的报道较少, 基于 RET 靶点的耐药突变主要为溶剂前沿突变(G810X)<sup>[71-72]</sup>, 此外还有 MET 和 KRAS 扩增<sup>[71]</sup>; 多激酶抑制剂主要耐药机制为 RET 门卫基因突变(V804X)及 RET 激酶区突变(S904F)<sup>[72-74]</sup>。

### (五) MET

MET 又称细胞间质上皮转化因子(cellular-mesenchymal-epithelial transition, c-MET), 编码的产物肝细胞生长因子受体

(hepatocyte growth factor receptor, HGFR) 是一种受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK), 与其配体结合后可以激活 PI3K-AKT、MAPK、STAT 和核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等多个信号通路, 促进细胞生长、增殖、迁移和侵袭<sup>[75]</sup>。MET 异常主要包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 基因扩增、MET 基因点突变(主要是激酶区突变)、MET 基因融合和 MET 蛋白过表达等。

针对 MET 基因变异检测常用的检测手段有以下 3 种。(1) MET 14 外显子跳跃突变: 在 NSCLC 患者中发生率约为 3%~4%, 在肺肉瘤样癌患者中的发生率为 9%~22%<sup>[76]</sup>。目前常用的检测方法有: ① RNA NGS 或 RT-PCR 方法, 是通过在 RNA 水平上检测 MET 13 或 15 外显子融合来直接检测是否发生 MET 14 外显子跳跃突变; ② 基于 DNA 水平的 NGS 方法需覆盖 MET 14 外显子跳跃突变主要发生区域(包括 MET 基因 14 外显子和 13 或 14 内含子区域), 否则会造成漏检<sup>[4]</sup>。组织样本优先, 液体活检样本可作为补充。不推荐 IHC 用于筛查 MET 14 外显子跳跃突变。(2) MET 扩增: MET 原发性扩增在 NSCLC 中的发生率约为 1%~5%<sup>[76]</sup>, MET 继发扩增是 EGFR-TKIs、ALK-TKI、ROS1-TKI 和 RET-TKI 重要的耐药机制之一。在接受一、二代 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 中, 约 5%~22% 的患者会继发 MET 扩增; 在接受三代 EGFR-TKI 奥希替尼作为一线和二线治疗中, 约 7%~15% 和 5%~50% 的患者会继发 MET 扩增; 二、三代 ALK-TKI 耐药后也约有 13% 的患者会出现继发 MET 扩增<sup>[75]</sup>。MET 扩增检测方法的金标准为 FISH 检测。NGS 也可用于检测 MET 扩增, 但其准确性易受包括肿瘤细胞含量、肿瘤内异质性、DNA 质量及生信分析等多种因素的影响, 建议临床选用经 NMPA 批准或经充分验证的二代测序产品对 MET 基因扩增进行检测。当 NGS 检测 MET

扩增阴性时, 可考虑 FISH 补充检测。优先考虑组织样本进行检测, 血液检测阴性不能排除 MET 扩增, 必要时考虑二次活检, FISH 复核。(3) MET 蛋白过表达: 在 NSCLC 患者中的发生率约为 30.4%~37%<sup>[77-78]</sup>。MET 过表达可使用 IHC 法进行检测, 推荐使用组织样本, 在组织样本不可获得的情况下, 可尝试使用细胞学蜡块。在 2023 年 11 月发表的《非小细胞肺癌 MET 免疫组织化学检测和判读标准中国专家共识》中, 对 MET IHC 检测流程、判读标准及检测报告形式进行了统一和规范, 但目前不同患者人群的获益阈值, 仍需进一步研究(表 3)。

### 1. 治疗推荐

(1) MET 14 外显子跳跃突变阳性患者一线治疗: 对于 MET 14 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC 患者一线治疗, 推荐使用谷美替尼(3 类, 强)、伯瑞替尼(3 类, 强)、赛沃替尼(3 类, 中), 见表 4。

(2) MET 14 外显子跳跃突变阳性患者后线治疗: 对于 MET 14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 患者, 若一线未使用靶向治疗, 后线推荐赛沃替尼(3 类, 强, 表 4)、谷美替尼(3 类, 强)、伯瑞替尼(3 类, 强), 某些情况下可考虑克唑替尼治疗(3 类, 弱); 若一线已使用靶向治疗, 后线推荐参照驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗。

### 2. MET 变异晚期 NSCLC 治疗推荐证据

(1) MET 14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 的一线治疗: II 期 GLORY 研究显示, 谷美替尼一线治疗 MET 14 跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的 ORR 为 66.7%<sup>[79]</sup>。II 期 KUNPENG 研究显示, 伯瑞替尼一线治疗 MET 14 跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 的 ORR 为 77.1%, 中位 PFS 为 14.4 个月, 中位 OS 为 20.7 个月; 该研究还纳入 5 例脑转移患者, ORR 为 100%, 中位 PFS 为 17.9 个月<sup>[80]</sup>。III b 期临床研究显示, 赛沃替尼一线治疗

MET 14 外显子跳跃突变 NSCLC 的 ORR 为 62.1%, DCR 为 92%, 中位 PFS 为 13.7 个月, 中位 OS 未达到<sup>[81]</sup>。II 期研究显示, 卡马替尼治疗 MET 14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 的一线 ORR 为 68%, 后线 ORR 为 41%; 一线 DOR 为 12.6 个月, 后线为 9.7 个月; 一线中位 PFS 为 12.4 个月, 后线为 5.4 个月; 最常见的 AE 为外周水肿(51%)和恶心(45%), 且多为 1~2 级<sup>[82]</sup>。II 期研究显示, 特泊替尼一线治疗 MET 14 外显子跳跃突变(组织和液体活检阳性)晚期 NSCLC 的 ORR 为 57.3%, DCR 为 78.7%, 中位 PFS 为 12.6 个月, 中位 OS 为 21.3 个月, 其中组织活检阳性患者的 ORR 为 58.6%, DCR 为 83.8%, 中位 PFS 为 15.9 个月, 中位 OS 为 29.7 个月; 亚洲人群的 ORR 达 64%, 中位 PFS 达 16.5 个月, 中位 OS 达 32.7 个月,  $\geq 3$  级 AE 的发生率为 25.1%, 主要有外周水肿、呼吸困难和疲劳等<sup>[83-85]</sup>。

克唑替尼是一种靶向 ALK、ROS1 和 c-MET 的多靶点、多激酶的小分子抑制剂。2 项 II 期研究 AcS6 和 PROFILE 1001 均评估了克唑替尼治疗 MET 14 外显子跳跃突变治疗晚期 NSCLC 的疗效, 主要终点 ORR 分别为 12% 和 32%, 中位 PFS 为 3.6 和 7.3 个月<sup>[39, 86]</sup>。目前该药物仍缺乏中国人群数据, 尚未获批相关适应证。

(2) MET 14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 的后线治疗: 赛沃替尼的 II 期注册临床研究入组 70 例患者, 初治患者 28 例(40%), 后线治疗 42 例(60%), 脑转移患者 15 例(21%)。结果显示, 赛沃替尼治疗 MET 14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 的 ORR 和 DCR 分别为 49.2% 和 93.4%, 中位 PFS 为 6.8 个月, 常见的 AE 有转氨酶升高和外周水肿等<sup>[87]</sup>。赛沃替尼已被 NMPA 批准用于标准含铂化疗后疾病进展或不能耐受标准含铂化疗的具有 MET 14 外显子跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。III b 期临床研究显示, 赛沃替尼后线

治疗 MET 14 外显子跳跃突变 NSCLC 的 ORR 为 39.2%, DCR 为 92.4%, 中位 PFS 为 11 个月, 中位 OS 为 20.5 个月<sup>[81]</sup>。

II 期 GLORY 研究显示, 谷美替尼后线治疗 MET 14 跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 的 ORR 为 51.9%<sup>[79]</sup>。II 期 KUNPENG 研究显示, 伯瑞替尼后线治疗 MET 14 跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 的 ORR 为 70.6%<sup>[80]</sup>。

特泊替尼后线治疗 MET 14 外显子跳跃突变(组织或液体活检阳性)晚期 NSCLC 的 ORR 为 45%, DCR 为 73.8%, 中位 PFS 为 11 个月, 中位 OS 为 19.3 个月, 其中组织活检阳性患者的 ORR 为 49.5%, DCR 为 78.4%, 中位 PFS 为 11.5 个月, 中位 OS 为 20.4 个月<sup>[85]</sup>。

目前针对 MET 抑制剂治疗晚期 NSCLC 的耐药机制主要是关于 MET 抑制剂治疗 MET 14 外显子跳跃突变患者耐药的数据报道, 主要包括 MET 激酶结构域突变、MET 14 外显子扩增, 由 ERBB 家族、BRAF、KRAS 扩增和 KRAS 突变引起的旁路激活以及 PI3K 信号通路激活等<sup>[88-89]</sup>。

### 3. 其他 MET 变异类型的治疗

(1) MET 扩增晚期 NSCLC 的治疗: ① MET 原发扩增: MET 抑制剂可能为原发 MET 高度扩增晚期 NSCLC 患者带来获益, 仍需要进一步探索。不同研究界定 MET 扩增的阈值存在差异, 如特泊替尼, MET 基因拷贝数(gene copy number, GCN)  $\geq 2.5$ , 初治 ORR 为 71.4% (5/7)<sup>[90]</sup>; 卡马替尼, MET GCN  $\geq 10$ , 初治 ORR 为 40% (6/15), 中位 PFS 为 4.2 个月<sup>[91]</sup>; 克唑替尼, MET/CEP7  $\geq 4$ , ORR 为 40% (8/20), 中位 PFS 为 6.7 个月<sup>[92]</sup>。② MET 继发扩增: 目前针对 EGFR-TKI 治疗耐药后继发 MET 扩增患者的主要治疗方式是采用靶向药物联合治疗, 如特泊替尼+吉非替尼、特泊替尼+奥希替尼、卡马替尼+吉非替尼或赛沃替尼+奥希替尼等, 联合治疗的 ORR 约为 8%~48%, 中位

PFS 约为 4.9~7.6 个月<sup>[93-96]</sup>。此外,在接受 ALK-TKI 治疗的患者中,约 13% 的患者会继发 MET 扩增,个案报道显示,克唑替尼可能克服耐药<sup>[97]</sup>。继发于 RET 或 ROS1 的 TKI 耐药的 MET 扩增均来自小样本或个案报道,缺乏高水平证据。整体而言,基于 EGFR、ALK、RET、ROS1 的 TKI 耐药后继发 MET 扩增靶向联合治疗的相关研究正在开展,目前缺乏高水平证据。

(2) MET 过表达晚期 NSCLC 的治疗:有研究显示, MET 抗体偶联药物 (antibody drug conjugate, ADC) Telisotuzumab vedotin 在 EGFR 野生型、MET 蛋白过表达 MET IHC 3+ 的晚期经治 NSCLC 患者中 ORR 达到 53.8%, 展示出有临床意义的肿瘤应答<sup>[98]</sup>。基于此项 II 期研究, Telisotuzumab vedotin 获得了 FDA 突破性疗法认证, 相应的 III 期临床研究 (NCT04928846) 正在进行中。

INSIGHT 和 TATTON 研究显示, EGFR-TKI 耐药后 MET IHC 3+ 的患者可能从 EGFR-TKI 联合 MET-TKI 治疗中获益, 而 IHC 2+ 亚组对双靶治疗反应不佳, 提示 MET 蛋白过表达可能作为 NSCLC 靶向治疗的生物标志物, 亟需进一步探索和研究<sup>[96,99]</sup>。

(3) 其他治疗: 埃万妥单抗 (Amivantamab) 是首个靶向 EGFR 和 c-MET 的人源化双特异性抗体, 目前已被美国 FDA 批准用于治疗既往接受含铂治疗后疾病进展的 EGFR 20 外显子突变阳性的晚期 NSCLC。I 期 CHRYSALIS 研究显示, 埃万妥单抗联合第三代 EGFR-TKI (Lazertinib) 治疗奥希替尼耐药 (包括继发 MET 扩增的患者)、未经化疗的晚期 EGFR 突变型 NSCLC 患者具有良好的抗肿瘤活性, 45 例接受联合治疗的患者中, ORR 为 36%, 中位 PFS 达到 4.9 个月<sup>[100]</sup>。目前该药物尚未在国内获批上市, 正在开展多项临床试验。此外, 临床前研究显示, MET 扩增会下调 STING 表达, 减弱干扰素的反应, 从

而影响 ICB 的疗效<sup>[101]</sup>。因此, MET 抑制剂联合 ICB 治疗可能克服 MET 扩增引起的 ICB 抗性, 产生协同效应。一项卡马替尼联合纳武利尤单抗治疗 EGFR 野生型晚期 NSCLC 患者的 II 期临床研究显示, MET 高表达患者比 MET 低表达患者有更高的 ORR 和 DCR 及更长的 PFS 和 OS<sup>[102]</sup>, 但该研究样本量有限, 尚需扩大样本量进一步研究验证。

#### (六) HER-2

HER-2 即 ERBB2, 属于原癌基因, 其编码产物 HER-2 蛋白具有酪氨酸激酶活性, 属于 ERBB 受体酪氨酸激酶家族中的一员。HER-2 与其他家族成员形成同源或异源二聚体后会引起受体酪氨酸残基的磷酸化, 并启动包括 MAPK、PI3K/AKT、STAT 等在内的多种信号通路激活, 导致细胞增殖和肿瘤发生。HER-2 在 NSCLC 中的主要变异形式包括突变 (1%~4%)、扩增 (2%~5%) 和过表达 (2%~30%), 以基因突变最具有临床意义, 其中 20 号外显子插入突变 (A775\_G776YVMA) 最为常见, 约占 83%<sup>[103]</sup>。HER-2 突变和扩增常见于亚裔、女性、不吸烟和腺癌患者。对不可手术的 III~IV 期或复发性 NSCLC 患者及 EGFR-TKI 耐药患者, 建议行 HER-2 扩增或突变检测。目前获批用于检测 HER-2 扩增和过表达的手段有 IHC、FISH 和 NGS。FISH 检测为 HER-2 扩增检测的金标准, 对于 IHC 2+ 者可用 FISH 检测复核; NGS 检测 HER-2 扩增的准确性易受肿瘤细胞含量、肿瘤内异质性、核酸质量及生物信息分析的影响, 且判读标准尚无共识, 暂不作为强烈推荐方法。针对 HER-2 突变目前尚无标准检测方法, 可选择的检测方法包括 Sanger 测序、IHC、NGS 和 qRT-PCR (表 3), 其中 NGS 检测方法灵敏度和特异度较高, 检测范围广, 推荐应用。

#### 1. 治疗推荐

(1) HER-2 突变阳性患者一线治疗: 对于 HER-2 突变阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗,

推荐参照驱动基因阴性晚期 NSCLC 治疗 (1类,强)。

(2)HER-2突变阳性患者后线治疗:对于HER-2突变的晚期NSCLC后线治疗,优先推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗,或使用德曲妥珠单抗(T-DXd,3类,中)、吡咯替尼(3类,弱)。再次进展者,推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗。

(3)HER-2蛋白过表达患者后线治疗:对于HER-2蛋白过表达的晚期NSCLC后线治疗,优先推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗,或使用德曲妥珠单抗(T-DXd)治疗(3类,中)。再次进展者,推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗。

## 2.HER-2突变阳性晚期NSCLC的治疗推荐证据

(1)HER-2突变阳性晚期NSCLC患者的一线治疗:目前尚无HER-2阳性晚期NSCLC的针对性一线治疗,推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC一线治疗方案,可以选择含铂化疗和(或)ICB治疗,根据病理类型可以选择不同的化疗方案。此外,一些回顾性分析显示,ICB单药二线治疗HER-2突变晚期NSCLC收获甚微,ORR仅为6%~7.4%,中位PFS只有1.9~2.5个月,与化疗相似<sup>[104]</sup>。

(2)HER-2突变阳性晚期NSCLC患者的后线治疗:①抗体偶联药物:德曲妥珠单抗即T-DXd、DS-8201,是一种新型ADC,由抗HER-2抗体、可切割的四肽连接物和拓扑异构酶I抑制剂有效载荷组成。在II期多中心DESTINY-Lung01研究中,纳入91例对标准方案治疗抵抗的HER-2突变晚期NSCLC患者,包括81例(89%)20号外显子突变,4例(4.4%)19号外显子突变和6例(6.6%)8号外显子突变,其中20号外显子插入突变占85.7%(78/91),结果显示,德曲妥珠单抗治疗的ORR为55%(95%CI:44%~65%),中位DOR为9.3个月,中位PFS为8.2个月,中位

OS为17.8个月<sup>[105]</sup>。DESTINY-Lung02研究是一项盲法、多中心II期研究,纳入152例既往接受过含铂治疗的HER-2突变转移性NSCLC患者,探索不同剂量组德曲妥珠单抗的疗效,当用药剂量分别为5.4 mg/kg和6.4 mg/kg时,经证实的ORR分别为49.0%(95%CI:39.0%~59.1%)和56.0%(95%CI:41.3%~70.0%),中位DOR分别为16.8个月(95%CI:6.4个月至NE)和NE(95%CI:8.3个月至NE);分别有38.6%(39/101)和58.0%(29/50)的患者发生≥3级药物相关AE,分别有12.9%(13/101)和28.0%(14/50)的患者发生药物相关性间质性肺疾病(2组各有2.0%分级≥3级)<sup>[106]</sup>。我国开展的一项开放标签、II期临床研究DESTINY-Lung05显示,在72例既往经治HER-2突变晚期NSCLC患者中,接受5.4 mg/kg德曲妥珠单抗治疗后ORR为58.3%,研究者评估的中位PFS为10.8个月<sup>[107]</sup>。恩美曲妥珠单抗(T-DM1)是另一种ADC药物,由抗HER-2靶向药物曲妥珠单抗与微管抑制剂DM1通过硫醚连接子连接而成。一项II期研究纳入18例(3例为初治)HER-2突变晚期非鳞NSCLC患者,包括11例(61.1%)20号外显子突变(8例为20号外显子插入突变),2例(11.1%)19号外显子突变,2例(11.1%)17号外显子突变,3例(16.7%)8号外显子突变。整体人群ORR为44%,中位PFS为5个月,整体耐受良好,AE主要为1~2级,包括输液反应、血小板减少和转氨酶升高,无因AE停药和药物相关性死亡<sup>[108]</sup>。恩美曲妥珠单抗在HER-2扩增晚期NSCLC中也具有良好效果,ORR达55%<sup>[109]</sup>。然而,恩美曲妥珠单抗单药治疗HER-2过表达经治转移性NSCLC的II期研究却因疗效有限而提前终止,在15例HER-2阳性(3例IHC 2+、5例IHC 3+和FISH阳性、7例20号外显子插入突变)患者中,只有1例HER-2 20号外显子插入突变患者观察到部分缓解<sup>[110]</sup>。因

此,仍需要进一步探索不同 HER-2 变异类型的治疗模式,实现精准治疗。目前,美国 FDA 批准德曲妥珠单抗用于 HER-2 突变晚期 NSCLC 的后线治疗。②小分子靶向治疗:目前在 HER-2 突变晚期 NSCLC 中疗效较好的小分子 TKI 有吡咯替尼和莫博赛替尼,其他如阿法替尼、达克替尼、来那替尼在 HER-2 突变型肺癌患者中均疗效欠佳。吡咯替尼是一种国产不可逆的泛-HER 受体小分子 TKI,与阿法替尼和恩美曲妥珠单抗(T-DM1、HER-2 ADC 药物)相比,吡咯替尼在 HER-2 20 号外显子插入突变的人源性组织异种移植(patient-derived xenografts, PDX)模型中具有优越的抗肿瘤活性,使用吡咯替尼治疗组小鼠的平均肿瘤体积明显缩小,而阿法替尼和恩美曲妥珠单抗组的肿瘤体积无明显变化<sup>[111]</sup>。临床研究显示,吡咯替尼治疗 15 例 HER-2 20 号外显子突变(包括 10 例 A775\_G776insYVMA、1 例 P780\_Y781insGSP, 1 例 G776>IC, 1 例 G776>VC, 1 例 G776C, 1 例 L755P) NSCLC 患者具有良好的疗效,ORR 为 53.3%,中位 PFS 为 6.4 个月<sup>[111]</sup>。一项多中心 II 期单臂临床研究纳入 60 例接受含铂方案治疗的 HER-2 20 号外显子突变型晚期肺腺癌患者,结果显示,吡咯替尼在所有突变亚组(p. A775\_G776insYVMA、p. M774\_A775insAYVM; p. G776>VC、p. G776R、p. G776; p. P780\_Y781insGSP; p. V777L; p. L755P)均观察到获益,全组人群的 ORR 为 30%,DOR 为 6.9 个月,中位 PFS 为 6.9 个月,中位 OS 为 14.4 个月;3~4 级 AE 发生率为 28.3%,主要为腹泻(20%)<sup>[112]</sup>。目前,吡咯替尼已在中国获批上市,主要适用于治疗 HER-2 阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。莫博赛替尼是针对 HER2 20 插入突变的小分子抑制剂。I~II 期研究显示,莫博赛替尼治疗一线含铂化疗失败 HER-2 20 插入突变晚期 NSCLC 的 ORR 为 28%,中位 PFS 为 7.3 个月,

中位 OS 为 24 个月,基线有脑转移和无脑转移患者的 ORR 分别为 18% 和 34%<sup>[113-114]</sup>。波齐替尼是一种广谱 HER-TKI,可阻断 HER-1、HER-2 和 HER-4 信号通路。II 期研究 ZENITH20 显示,在既往治疗失败的 EGFR 或 HER-2 20 号外显子插入突变晚期 NSCLC 患者中的 ORR 为 27.8%,DCR 为 70%,中位 PFS 为 5.5 个月<sup>[115]</sup>。但由于 AE 发生率较高且严重,83.3% 的患者发生了≥3 级 AE,76.7% 的患者需要减量,现已终止在中国的临床试验。目前关于 HER-2 靶向治疗晚期 NSCLC 耐药机制的研究较少。体外研究显示,C805S 是 HER-2 20 号外显子插入突变患者接受波齐替尼治疗的潜在获得性耐药机制<sup>[116]</sup>。一项来自曲妥珠单抗和阿法替尼等靶向药物治疗的 HER-2 突变晚期 NSCLC 患者的回顾性研究显示,PIK3CA(R88Q)和 HER-2 扩增是其潜在的耐药原因<sup>[117]</sup>。

### 3. HER-2 过表达晚期 NSCLC 的治疗推荐证据

对于 HER-2 蛋白过表达 NSCLC, DESTINY-Lung01 研究的队列 1 中 HER-2 蛋白过表达(IHC 2+或 3+)数据队列,提示德曲妥珠单抗 6.4 mg/kg 和 5.4 mg/kg 每 3 周 1 次的 ORR 分别为 26.5% 和 34.1%,DOR 分别为 5.8 和 6.2 个月,中位 PFS 分别为 5.7 和 6.7 个月,中位 OS 分别为 12.4 和 11.2 个月<sup>[118]</sup>。基于 DESTINY-PanTumor02、DESTINY-Lung01 和 DESTINY-CEC02 研究,美国 FDA 获批用于既往接受过系统治疗且没有其他有效治疗方案的不可切除或转移性 HER-2 阳性(IHC3+)的成人实体瘤患者。在 DESTINY-Lung 01 中,接受德曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性(IHC 3+)NSCLC 患者确认的 ORR 为 52.9%,中位 DOR 为 6.9 个月<sup>[118]</sup>。

#### (七)KRAS

KRAS 属于 RAS 基因家族中的一员。KRAS 突变多见于吸烟患者,在中国 NSCLC

中的发生率约10%<sup>[119]</sup>。KRAS突变常发生于其编码蛋白的第12(G12)、13(G13)和61(Q61)位氨基酸对应的密码子,其中G12C突变最为常见,约为39%,其次是G12V突变(18%~21%)和G12D(17%~18%)。对不可手术的Ⅲ~Ⅳ期或复发性NSCLC患者及EGFR-TKI治疗后耐药的患者,建议行KRAS突变检测。目前尚无针对KRAS突变的标准检测方法,常用的检测手段包括NGS、qRT-PCR和Sanger测序(表3)。

### 1. 治疗推荐

(1)KRAS G12C突变患者一线治疗:对于KRAS突变的晚期NSCLC一线治疗,推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗(1类,强)。

(2)KRAS G12C突变患者后线治疗:对于KRAS G12C突变的晚期NSCLC后线治疗,优先推荐参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗,或使用索托拉西布(Sotorasib)治疗(2类,中)、阿达格拉西布(Adagrasib)治疗(3类,中),或入组临床研究。再次进展者,参照驱动基因阴性晚期NSCLC治疗。

### 2. KRAS突变晚期NSCLC的治疗推荐证据

(1)KRAS G12C突变晚期NSCLC患者的一线治疗:有学者对60例KRAS突变的晚期NSCLC进行回顾性分析,KRAS突变与非突变患者一线接受含铂方案化疗的中位PFS(分别为4.0和4.5个月, $P=0.16$ )和中位OS(分别为7.0和9.3个月, $P=0.25$ )相似<sup>[120]</sup>。针对不同化疗方案,一项纳入464例晚期KRAS突变NSCLC患者的回顾性分析显示,紫杉醇方案较其他方案具有更高的ORR和更长的PFS(与培美曲塞方案比较),且在紫杉醇方案中,联合了贝伐珠单抗的患者ORR可提高至62%,但两组OS无差异<sup>[121]</sup>。在既往关于ICB的临床研究中,均纳入KRAS突变患者。Ⅲ期临床研究KEYNOTE-042中纳入69例(22.9%)KRAS突变患者,其中29例(9.6%)为

KRAS G12C突变,KRAS突变患者具有更高的PD-L1表达水平和更高的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)状态<sup>[122]</sup>,与含铂化疗相比,帕博利珠单抗在PD-L1阳性晚期NSCLC中具有更高的ORR(分别为56.7%和18.0%)和更长的PFS(分别为12和6个月, $HR=0.51$ ,95%CI:0.29~0.87)和OS(分别为28和11个月, $HR=0.42$ ,95%CI:0.22~0.81)。在联合化疗上,Ⅲ期研究KEYNOTE-189中纳入89例(31%)KRAS突变的转移性非鳞NSCLC患者,其中37例(13%)为KRAS G12C突变。无论KRAS突变状态如何,帕博利珠单抗联合化疗优于安慰剂联合化疗<sup>[123]</sup>。关于后线治疗,Ⅲ期研究CheckMate 057中纳入62例KRAS突变患者,结果显示,二线使用纳武利尤单抗优于多西他赛,可显著改善患者的OS( $HR=0.52$ ,95%CI:0.29~0.95)<sup>[124]</sup>。OAK研究亚组分析结果显示,KRAS突变患者使用阿替利珠单抗治疗的中位OS优于多西他赛( $HR=0.71$ ,95%CI:0.38~1.35)<sup>[125]</sup>。KRYSTAL-7研究评价了阿达格拉西布联合帕博利珠单抗一线治疗KRAS G12C突变局部晚期或转移性NSCLC的疗效,结果显示,双药联合在PD-L1 $\geq 50%$ 的人群中具有更高的ORR,可达63%,DCR达84%,中位PFS尚未达到<sup>[126]</sup>。

(2)KRAS G12C突变晚期NSCLC患者的后线治疗:①TKI治疗:EGFR位于KRAS的上游,KRAS突变的NSCLC对EGFR-TKI原发耐药。Meta分析显示,在EGFR-TKI治疗未经选择的晚期NSCLC中,KRAS突变患者预后较差(OS: $HR=2.09$ ,95%CI:1.56~2.80;PFS: $HR=1.82$ ,95%CI:1.50~2.20)<sup>[127]</sup>。其他如RAF、MEK、mTOR等KRAS下游信号通路关键效应因子的抑制剂在NSCLC中的治疗效果均有限。②KRAS G12C抑制剂:索托拉西布(代号AMG 510)是首个上市的针对KRAS G12C的口服抑制剂。Ⅰ期研究(CodeBreak 100)未观察到剂量限制毒性,无治疗相关死

亡, 3 或 4 级治疗相关 AE 的发生率为 11.6%<sup>[128]</sup>。在 II 期研究中, 共入组 126 例至少接受过 1 种全身治疗携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者, 81% 的患者接受过含铂化疗和 ICB 治疗。总 ORR 为 37.1%, DCR 为 80.6%, 中位 DOR 为 11.1 个月, 中位 PFS 为 6.8 个月, 中位 OS 为 12.5 个月 (95%CI: 10.0 个月至未达到)<sup>[129]</sup>。全球多中心 III 期临床试验 (CodeBreak 200) 对比了索托拉西布和多西他赛用于 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 患者后线治疗的疗效, 结果显示, 索托拉西布较西他赛可显著改善患者的 PFS (分别为 5.6 和 4.5 个月,  $HR=0.66, P=0.0017$ ), 但次要终点 OS 未获益 (分别为 10.6 和 11.3 个月,  $HR=1.01, 95\%CI: 0.77 \sim 1.33, P=0.53$ )<sup>[130]</sup>。阿达格拉西布 (MRTX849) 是另一种高选择性 KRAS G12C 口服抑制剂。KRYSTAL-1 研究显示, 阿达格拉西布治疗 KRAS G12C 晚期 NSCLC 的 ORR 为 43% (55/128), 中位 PFS 为 6.9 个月, 中位 OS 为 14.1 个月, 最常见的 3~4 级 AE 为乏力 (15%), 未观察到最大耐受剂量<sup>[131]</sup>。正在进行的 III 期 KRYSTAL-12 研究比较了阿达格拉西布对比多西他赛用于 KRAS G12C 晚期 NSCLC 患者后线治疗的疗效, 主要研究终点为 PFS<sup>[132]</sup>。近年来, 出现了很多新型的 KRAS G12C 小分子抑制剂, 如 Garsorasib (D-1553)、福泽雷赛 (IBI351)、JDQ443 等。I 期临床研究 (NCT05383898) 结果显示, Garsorasib 后线治疗 KRAS G12C 突变 NSCLC 患者的 ORR 和 DCR 分别为 40.5% 和 91.9%, 中位 PFS 为 8.2 个月, 中位 DOR 为 7.1 个月; 最常见的  $\geq 3$  级 AE 为肝功能异常和消化系统反应<sup>[133]</sup>。II 期研究中, 福泽雷赛治疗标准治疗失败或不耐受且携带 KRAS G12C 突变的晚期 NSCLC 的 ORR 为 46.6%, DCR 为 90.5%, 中位 PFS 为 8.3 个月<sup>[134]</sup>。在 27 例接受 JDQ443 治疗的 NSCLC 患者中, ORR 在所有剂量水平组为 44.4%, 在推荐剂量 200 mg、2 次/d 组为

57.1%<sup>[135]</sup>。现有数据显示, 接受 KRAS G12C 抑制剂治疗后的耐药原因主要包括 G12D/R/V/W、G13D、Q61H、R68S、H95D/Q/R、Y96C 和 KRAS G12C 等位基因的高水平扩增, MET 扩增, NRAS、BRAF、MAP2K1 和 RET 突变, ALK、BRAF、RAF1 和 FGFR3 融合以及 NF1 和 PTEN 缺失突变等<sup>[113]</sup>。

#### (八) NTRK

原肌球蛋白相关激酶 (tropomyosin-related kinase, TRK) 蛋白是一类神经生长因子受体, 属于酪氨酸激酶, TRK 家族共包含 3 个高度同源蛋白——TRKA、TRKB、TRKC, 这 3 个蛋白分别由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 基因编码<sup>[136-137]</sup>。TRK 与细胞增殖、分化、代谢、凋亡等密切相关。NTRK 融合基因在 NSCLC 中发生率  $< 0.2\%$ 。IHC 仅被推荐用于 NTRK 融合的初筛; qRT-PCR 法检测 NTRK 融合基因灵敏度和特异度均较高, 但仅能检测已知基因融合; FISH 是目前基因融合检测的金标准, 但性价比低, 每种探针仅能检测一种 NTRK 融合; NGS 方法可进行多重检测、敏感性高, 被强烈推荐用于 NTRK 融合的检测, 需要注意 NTRK2、NTRK3 基因内含子区大, 探针较难完全覆盖, 需警惕存在假阴性 (表 3)。

##### 1. 治疗推荐

(1) NTRK 融合阳性患者一线治疗: 对于 NTRK 融合阳性患者一线治疗, 可以考虑使用恩曲替尼、拉罗替尼 (3 类, 强), 见表 4; 也可推荐参考驱动基因阴性 NSCLC 一线治疗方案 (1 类, 强)。

(2) NTRK 融合阳性患者后线治疗: 对于 NTRK 融合阳性患者后线治疗, 推荐参考驱动基因阴性 NSCLC 后线治疗方案 (1 类, 强)。若前线治疗未使用靶向药物, 可以考虑使用恩曲替尼、拉罗替尼 (3 类, 强), 见表 4。

2. NTRK 融合阳性 IV 期 NSCLC 的治疗证据

2019 年 FDA 已经批准恩曲替尼、拉罗替

尼用于 NTRK 融合基因阳性 NSCLC 的治疗, NMPA 于 2022 年批准上述药物适应证。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 推荐恩曲替尼、拉罗替尼用于 NTRK 融合阳性转移性或晚期 NSCLC 一线治疗。

在靶向治疗方面, ALKA-372-001、STARTRK-1 和 STARTRK-2 临床研究的汇总结果显示, 51 例 NSCLC 患者接受恩曲替尼治疗的 ORR 为 61.3%, 中位 DOR 为 20.0 个月。对于 20 例基线伴有 CNS 转移的患者, 恩曲替尼的颅内控制率也较好, 基线伴脑转移患者的 CNS ORR 达 60%<sup>[138]</sup>。此外, 一项 I ~ II 期研究纳入 17 个癌种、55 例 NTRK 融合阳性患者接受拉罗替尼治疗, 整体 ORR 为 75%, 治疗 1 年时有 55% 的患者尚未进展, 中位 DOR 和 OS 均未达到, 大多数 AE 为 1 级<sup>[139]</sup>。

治疗 NTRK 融合阳性 NSCLC 的药物还有瑞普替尼, 但目前国内外尚未获批适应证。TRIDENT-1 I ~ II 期研究结果显示, 21 例初治和 14 例经治 NSCLC 患者接受瑞普替尼治疗的 ORR 分别为 62% 和 43%, 1 年无进展生存率为 64% 和 23%, 最常见的 AE 是头晕, 大多数为低级别<sup>[140]</sup>。

NTRK 融合阳性发生率相对较低, 关于其耐药的机制尚无较为明确的研究结论, 有学者描述 KRAS、MET、ERBB2 或 BRAF 的热点突变或扩增是 NTRK 抑制剂获得性耐药的可能原因<sup>[141-142]</sup>。

#### 四、总结

自分子靶向药物实际投入临床应用以来, 晚期 NSCLC 的治疗预期与治疗格局有了很大改变, 分子病理检测成为正式进入治疗前的必需步骤, 指导药物治疗的整体走向。尽管单个罕见基因突变携带者在整体肺癌患者中的比例相对较小, 但考虑到复杂罕见靶点的多样性, 累积起来已构成了一个数量可观的患者群体。这些患者迫切需要疗效更

佳、更具针对性的药物治疗方案。针对各类罕见靶点突变, 国际上仍有更新的药物临床试验不断涌现, 以期携带不同类型罕见基因突变的患者提供更佳治疗选择。通过明确患者携带的基因突变, 可以对患者的预后、治疗反应等起到一定预测作用, 进而针对性给予综合性、个体化精准治疗。从恶性肿瘤的早诊、早治来看, 精准靶向治疗不仅可以使晚期肺癌患者受益, 未来也可以将受益人群扩大至中、早期患者, 在辅助治疗、新辅助治疗等领域取得成效。目前, 原发性肺癌罕见靶点靶向治疗的研究进程仍在稳步推进中, 还有许多科学问题亟待更多的临床研究及转化研究探究和解答。

本指南在参考国内外肺癌诊疗指南和规范及分子靶向治疗相关大型临床试验、研究的基础上拟定, 在临床实际诊疗中尚需结合个体具体情况进行实践, 仅作参考。

**专家组顾问** 赫捷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)、吴一龙(广东省人民医院肺外科 广东省肺癌研究所)

**专家组组长** 王洁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)** 毕楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、陈昶(上海肺科医院胸外科)、陈椿(福建医科大学附属协和医院胸外科)、陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院胸外科)、陈克能(北京大学肿瘤医院胸外科)、陈亮(江苏省人民医院胸外科)、陈明(中山大学肿瘤防治中心放疗科)、程颖(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、褚倩(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸部肿瘤科)、段建春(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科

学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、樊旻(复旦大学附属肿瘤医院放疗科)、范云(中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、方文涛(上海交通大学附属胸科医院胸外科)、付向宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院胸外科)、傅小龙(上海交通大学附属胸科医院放疗科)、高树庚(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、葛红(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院放疗科)、郭石平(中国医学科学院肿瘤医院山西医院 山西省肿瘤医院胸外科)、郭其森(山东省肿瘤医院 山东第一医科大学附属肿瘤医院呼吸内科)、韩宝惠(上海交通大学附属胸科医院 上海市胸科医院呼吸内科)、何建行(广州医科大学附属第一医院胸外科)、胡坚(浙江大学医学院附属第一医院胸外科)、胡毅(解放军总医院肿瘤内科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄鼎智(天津医科大学肿瘤医院肿瘤内科)、黄云超(云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院胸外科)、惠周光(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、李国辉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科)、李鹤成(上海交通大学医学院附属瑞金医院胸外科)、李建成(福建省肿瘤医院胸部放疗科)、李卫华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科)、林根(福建省肿瘤医院肿瘤内科)、林劼(昆明医科大学第二附属医院肿瘤科)、刘安文(南昌大学第二附属医院肿瘤科)、刘宏旭(辽宁省肿瘤医院胸外科)、刘俊峰(河北医科大学第四医院胸外科)、刘伦旭(四川大学华西医院胸外科)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘喆

(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、陆舜(上海市胸科医院肿瘤科 上海市肺部临床医学中心)、马冬春(安徽省胸科医院胸外科)、马智勇(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院 河南省肺癌诊疗中心)、牟巨伟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、沈波(江苏省肿瘤医院 南京医科大学附属肿瘤医院内科)、宋启斌(武汉大学人民医院肿瘤中心)、孙大强(天津市胸科医院胸外科)、孙伟(海南医学院第二附属医院胸外科)、谭锋维(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科)、田辉(山东第一医科大学第一附属医院胸外科)、王长利(天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科)、王慧娟(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院呼吸内科)、王建卫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、王军(河北医科大学第四医院放疗科)、王丽萍(郑州大学第一附属医院肺癌中心)、王绿化(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院放疗科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医院呼吸与危重症医学科)、王文祥(湖南省肿瘤医院胸部肿瘤外科中心)、王志杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、魏文强(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院全国肿瘤登记办公室)、邬麟(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南省肿瘤医院胸部内科)、吴楠(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤中心)、吴宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、吴永忠(重庆大学附属肿瘤医院放疗科)、辛华(吉林大学中日联谊医院胸外科)、徐世东(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胸外

科)、薛涛(东南大学附属中大医院胸心外科)、杨帆(北京大学人民医院胸外科)、杨农(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南省肿瘤医院肺胃肠肿瘤内科)、姚文秀(四川省肿瘤医院内科)、姚煜(西安交通大学第一附属医院肿瘤内科)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、袁智勇(天津医科大学肿瘤医院放疗科)、张红梅(空军军医大学西京医院肿瘤科)、张兰军(中山大学肿瘤防治中心胸外科)、张力(中山大学肿瘤防治中心内科)、张毅(首都医科大学宣武医院胸外科)、赵军(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤中心)、赵松(郑州大学第一附属医院胸外科)、赵心明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、钟文昭(广东省人民医院肺外科 广东省肺癌研究所)、周彩存(同济大学附属东方医院肿瘤科)、周承志(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科)、朱波(陆军军医大学新桥医院肿瘤科)、朱正飞(复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心)

**执笔人** 王志杰、仲佳(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、李卫华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)

**学术秘书** 赵杰、朱以香、吴鑫宇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (1) : 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[3] Bayliss R, Choi J, Fennell DA, et al. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73 (6) : 1209-1224. DOI: 10.1007/s00018-015-2117-6.

[4] 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. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2021版) [J]. 中华病理学杂志, 2021, 50 (4) : 323-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945.

[5] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13 (10) : 1011-1019. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.

[6] Kim DS, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II Study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ann Oncol, 2012, 30(11\_suppl) : xi32-xi33.

[7] Mok T, Kim DW, Wu YL, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed - cisplatin or pemetrexed - carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) : results of a phase III study (PROFILE 1014) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15\_suppl) : 8002. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.8002

[8] Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (22) : 2251-2258. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.4794.

[9] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (10) : 1539-1548. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.012.

[10] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (9) : 829-838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.

[11] Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase

- III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v607. DOI: 10.1093/annonc/mdz260.006
- [12] Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (8) : 1056-1064. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.
- [13] Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020, 139: 195-199. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
- [14] Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA) : a randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7 (5) : 437-446. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30053-0.
- [15] Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4) : a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10072) : 917-929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [16] Cho BC, Obermannova R, Bearz A, et al. Efficacy and safety of ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) with food versus 750-mg/d fasted in patients with ALK receptor tyrosine kinase (ALK)-positive NSCLC: primary efficacy results from the ASCEND-8 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (7) : 1255-1265. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.002.
- [17] Chow LQ, Barlesi F, Bertino EM, et al. Results of the ASCEND-7 phase II study evaluating ALK inhibitor (ALKi) ceritinib in patients (pts) with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to the brain [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v602-v603. DOI: 10.1093/annonc/mdz260.
- [18] Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (11) : 1617-1625. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- [19] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (31): 3592-3603. DOI: 10.1200/JCO.20.00505.
- [20] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (12) : 2091-2108. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.035.
- [21] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (21) : 2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
- [22] Shi Y, Chen J, Yang R, et al. Iruplinalkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naïve locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer: interim analysis of a randomized, open-label, phase III study (INSPIRE) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024: S1556-0864 (1524)00033-00039. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.01.013.
- [23] Blakely CM, Riess JW. Interpretation of ceritinib clinical trial results and future combination therapy strategies for ALK-rearranged NSCLC [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19 (12) : 1061-1075. DOI: 10.1080/14737140.2019.1699792.
- [24] Haratake N, Toyokawa G, Seto T, et al. The mechanisms of resistance to second- and third-generation ALK inhibitors and strategies to overcome such resistance [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21 (9) : 975-988. DOI: 10.1080/14737140.2021.1940964.
- [25] Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a Phase II global study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 661-668. DOI: 10.1200/jco.2015.63.9443.
- [26] Wolf J, Helland Å, Oh IJ, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2022, 7 (1) : 100333. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100333.
- [27] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18

- (7):874–886. DOI: 10.1016/S1470–2045(17)30339–X.
- [28] Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (24) : 2866–2873. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.5936.
- [29] Hida T, Seto T, Horinouchi H, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9):2863–2872. DOI: 10.1111/cas.13721.
- [30] Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1):45–53. DOI: 10.1016/S2213–2600(19)30252–8.
- [31] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (22):2490–2498. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.5904.
- [32] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (12) : 1654–1667. DOI: 10.1016/S1470–2045 (18)30649–1.
- [33] Shi Y, Chen J, Zhang H, et al. Efficacy and safety of iruplinalikib (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. DOI: 10.1186/s12916–023–02738–5.
- [34] Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, et al. LBA2 ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1295–S1296. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.051.
- [35] Rossi G, Jocollé G, Conti A, et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017, 8: 45–55. DOI: 10.2147/LCTT.S120172.
- [36] Sehgal K, Patell R, Rangachari D, et al. Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors [J]. *Transl Cancer Res*, 2018, 7 (Suppl 7) : S779–S786. DOI: 10.21037/tcr.2018.08.11.
- [37] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (21) : 1963–1971. DOI: 10.1056/NEJMoa1406766.
- [38] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) : updated results, including overall survival, from PROFILE 1001 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (7) : 1121–1126. DOI: 10.1093/annonc/mdz131.
- [39] Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (12) : 1985–1991. DOI: 10.1093/annonc/mdz407.
- [40] Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS) : a Phase II , prospective, multicenter, two-arms trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24) : 7312–7319. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–19–0994.
- [41] Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, et al. Safety and efficacy of crizotinib in patients with advanced or metastatic ROS1-rearranged lung cancer (EUCROSS) : a european phase II clinical trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (7) : 1266–1276. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.020.
- [42] Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (11):1253–1263. DOI: 10.1200/JCO.20.03025.
- [43] Doebele RC, Perez L, Trinh H, et al. Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15\_suppl) : 9070. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9070.
- [44] Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (23) : 2613–2618. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3701.

- [45] Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (2) : 118-131. DOI: 10.1056/NEJMoa2302299.
- [46] Lu S, Pan H, 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. DOI: 10.1038/s41392-023-01454-z.
- [47] Ai X, Wang Q, Cheng Y, et al. Safety but limited efficacy of ensartinib in ROS1-positive NSCLC: a single-arm, multicenter phase 2 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (11) : 1959-1963. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.06.023.
- [48] Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (12) : 1691-1701. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2.
- [49] Papadopoulos KP, Borazanci E, Shaw AT, et al. Phase I first-in-human study of taletrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18):4785-4794. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1630.
- [50] Li W, Yang N, Li K, et al. 14MO Updated efficacy and safety of taletrectinib in patients (pts) with ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4):S47-S48. DOI: 10.1016/S1556-0864(23)00268-X.
- [51] Drilon A, Jenkins C, Iyer S, et al. ROS1-dependent cancers - biology, diagnostics and therapeutics [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18 (1) : 35-55. DOI: 10.1038/s41571-020-0408-9.
- [52] Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): pickaxing another brick in the wall [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 82-94. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.006
- [53] Horn L, Bauml J, Forde PM, et al. Real-world treatment patterns and survival of patients with BRAF V600-mutated metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2019, 128: 74-90. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.12.003.
- [54] Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF (V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (5) : 642-650. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.
- [55] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7) : 984-993. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
- [56] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (10) : 1307-1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- [57] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (1) : 103-115. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.011.
- [58] Fan Y, Jianying Z, Yuanyuan Z, et al. EP08.02-052 Safety and Efficacy of Dabrafenib Plus Trametinib in Chinese Patients With BRAF V600E- Mutation Positive Metastatic NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (9) : S423. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.07.734.
- [59] Jia B, Zhao J, Jin B, et al. 36P Prevalence, clinical characteristics, and treatment outcomes of patients with BRAF-mutated advanced NSCLC in China: a real-world multi-center study [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (4) : S61. DOI: 10.1016/S1556-0864(23)00290-3.
- [60] Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al. Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (21) : 3700-3711. DOI: 10.1200/JCO.23.00774.
- [61] Costantini F, Shakya R. GDNF/Ret signaling and the development of the kidney [J]. *Bioessays*, 2006, 28 (2) : 117-127. DOI: 10.1002/bies.20357.
- [62] Taraviras S, Marcos-Gutierrez CV, Durbec P, et al. Signalling by the RET receptor tyrosine kinase and its role in the development of the mammalian enteric nervous system [J]. *Development*, 1999, 126 (12) : 2785-2797. DOI: 10.1242/dev.126.12.2785.
- [63] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung

- cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (9) : 813–824. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653.
- [64] Besse B, Drilon AE, Solomon BJ, et al. Updated overall efficacy and safety of selpercatinib in patients (pts) with RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15\_suppl) : 9065. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9065.
- [65] Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (20) : 1839–1850. DOI: 10.1056/NEJMoa2309457.
- [66] Curigliano G, Gainor JF, Griesinger F, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer: update from the ARROW trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15\_suppl) : 9089. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9089.
- [67] Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (12) : 1653–1660. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30562-9.
- [68] Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (2) : 292–297. DOI: 10.1093/annonc/mdw559.
- [69] 高青云, 苏俊威, 肖法嫫, 等. RET融合阳性晚期非小细胞肺癌治疗进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24 (12) : 853–861. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.43.
- [70] 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.
- [71] Lin JJ, Liu SV, McCoach CE, et al. Mechanisms of resistance to selective RET tyrosine kinase inhibitors in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (12) : 1725–1733. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.015.
- [72] Subbiah V, Yang D, Velcheti V, et al. State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (11) : 1209–1221. DOI: 10.1200/JCO.19.02551.
- [73] Nakaoku T, Kohno T, Araki M, et al. A secondary RET mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 625. DOI: 10.1038/s41467-018-02994-7.
- [74] Dagogo-Jack I, Stevens SE, Lin JJ, et al. Emergence of a RET V804M gatekeeper mutation during treatment with vandetanib in RET-rearranged NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (11) : e226–e227. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.021.
- [75] Coleman N, Hong L, Zhang J, et al. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (6) : 100319. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100319.
- [76] Guo R, Luo J, Chang J, et al. MET-dependent solid tumours – molecular diagnosis and targeted therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17 (9) : 569–587. DOI: 10.1038/s41571-020-0377-z.
- [77] Bubendorf L, Dafni U, Schöbel M, et al. Prevalence and clinical association of MET gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) lungscape project [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111 : 143–149. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.021.
- [78] Lambros L, Uguen A. MET immunohistochemistry should be avoided in selecting non-small-cell lung cancers requiring MET exon 14 skipping mutation analysis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20 (3) : e418–e420. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.12.002.
- [79] Yu Y, Zhou J, Li X, 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. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101952.
- [80] Yang JJ, 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2412.
- [81] Lu S, Yu Y, Guo Q, et al. OA21.03 a phase 3b study of IL savolitinib in patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring MET exon 14 mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (11\_suppl) : S92–S93. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.104.
- [82] Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (10) : 944–957.

- DOI: 10.1056/NEJMoa2002787.
- [83] Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1117-1126. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2733.
- [84] Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 931-943. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407.
- [85] Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.1962.
- [86] Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration [J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 47-51. DOI: 10.1038/s41591-019-0716-8.
- [87] Lu S, Fang J, Li X, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1154-1164. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00084-9.
- [88] Recondo G, Bahcall M, Spurr LF, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14-mutant NSCLC [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2615-2625. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3608.
- [89] Jamme P, Fernandes M, Copin MC, et al. Alterations in the PI3K pathway drive resistance to MET inhibitors in NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 741-751. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.027.
- [90] Felip E, Horn L, Patel JD, et al. Tepotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14-skipping mutations: Phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): 9016. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9016.
- [91] Wolf J, Overbeck TR, Han JY, et al. Capmatinib in patients with high-level MET-amplified advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15\_suppl): 9509. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9509.
- [92] Camidge DR, Otterson GA, Clark JW, et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(6): 1017-1029. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.010.
- [93] Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase I b/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-Mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): 3101-3109. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.7326.
- [94] F Smit E, Dooms C, Raskin J, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(9): 1039-1054. DOI: 10.2217/fon-2021-1406.
- [95] Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 373-386. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30785-5.
- [96] Wu YL, Cheng Y, Zhou J, et al. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(11): 1132-1143. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30154-5.
- [97] Dagogo-Jack I, Yoda S, Lennerz JK, et al. MET alterations are a recurring and actionable resistance mechanism in ALK-positive lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2535-2545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3906.
- [98] Waqar SN, Redman MW, Arnold SM, et al. A Phase II study of telisotuzumab vedotin in patients with c-MET-positive stage IV or recurrent squamous cell lung cancer (LUNG-MAP sub-study S1400K, NCT03574753) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(3): 170-177. DOI:

- 10.1016/j.clle.2020.09.013.
- [99] Hartmaier RJ, Markovets AA, Ahn MJ, et al. Osimertinib + Savolitinib to overcome acquired MET-mediated resistance in epidermal growth factor receptor-mutated, MET-amplified non-small cell lung cancer: TATTON [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13 (1) : 98-113. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0586.
- [100] Spira A, Krebs M, Cho BC, et al. OA15.03 Amivantamab in non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET exon 14 skipping (METex14) mutation: initial results from CHRYSALIS [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (10) : S874-S875. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.084.
- [101] Zhang Y, Yang Q, Zeng X, et al. MET amplification attenuates lung tumor response to immunotherapy by inhibiting STING [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11 (11) : 2726-2737. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1500.
- [102] Felip E, Metro G, Tan DSW, et al. Capmatinib plus nivolumab in pretreated patients with EGFR wild-type advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2024, 192: 107820. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.107820.
- [103] Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (5) : 100260. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100260.
- [104] Zeng J, Ma W, Young RB, et al. Targeting HER2 genomic alterations in non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2021, 1(2) : 58-73. DOI: 10.1016/j.jncc.2021.04.001.
- [105] Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (3) : 241-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2112431.
- [106] 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. DOI: 10.1200/JCO. 23. 01361.
- [107] Cheng Y, Wu L, Fang Y, et al. Abstract CT248: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in Chinese patients (pts) with previously treated HER2 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) : primary analysis from the phase 2 DESTINY-Lung05 (DL-05) trial [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(7\_suppl) : CT248. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2024-CT248.
- [108] Li BT, Shen R, 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.
- [109] Li BT, Makker V, Buonocore DJ, et al. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15\_suppl) : 2502. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.2502.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Zhou C, Li X, Wang Q, 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, 20, 38 (24) : 2753-2761. DOI: 10.1200/JCO.20.00297.
- [113] Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12) : e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.
- [114] Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, 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.
- [115] Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (7) : 710-718. DOI:

- 10.1200/JCO.21.01323.
- [116] Koga T, Kobayashi Y, Tomizawa K, et al. Activity of a novel HER2 inhibitor, poziotinib, for HER2 exon 20 mutations in lung cancer and mechanism of acquired resistance: an in vitro study [J]. *Lung Cancer*, 2018, 126:72-79. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.10.019. E.
- [117] Chuang JC, Stehr H, Liang Y, et al. ERBB2-mutated metastatic non-small cell lung cancer: response and resistance to targeted therapies [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (5) : 833-842. DOI: 10.1016/j.jtho. 2017. 01.023.
- [118] Smit EF, Felip E, Uprety D, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25 (4) :439-454. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00064-0.
- [119] Uprety D, Adjei AA. KRAS: from undruggable to a druggable cancer target [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 89:102070. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102070.
- [120] Mellema WW, Dingemans AM, Thunnissen E, et al. KRAS mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9):1190-1195. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318298764e.
- [121] Mellema WW, Masen-Poos L, Smit EF, et al. Comparison of clinical outcome after first-line platinum-based chemotherapy in different types of KRAS mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(2):249-254. DOI: 10.1016/j.lungcan. 2015. 09.012.
- [122] Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, et al. LBA4 association of KRAS mutational status with response to pembrolizumab monotherapy given as first-line therapy for PD-L1-positive advanced non-squamous NSCLC in Keynote-042 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: xi63-xi64. DOI: 10.1093/annonc/mdz453.001.
- [123] Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Felip E, et al. KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:xi64-xi65. DOI: 10.1093/annonc/mdz453.002.
- [124] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (17) : 1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [125] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10066) : 255-265. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [126] Garassino MC, Theelen WSME, Jotte R, et al. LBA65 KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1309-S1310. DOI: 10.1016/j.annonc. 2023.10.066.
- [127] Ying M, Zhu X, Chen K, et al. Should KRAS mutation still be used as a routine predictor of response to EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer? A reevaluation based on meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141 (8) :1427-1439. DOI: 10.1007/s00432-015-1910-9.
- [128] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with Sotorasib in advanced solid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (13) : 1207-1217. DOI: 10.1056/NEJMoa1917239.
- [129] Skoulidis F, Li BT, Govindan R, et al. Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):9003. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9003.
- [130] de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 401 (10378) : 733-746. DOI: 10.1016/S0140-6736 (23) 00221-0.
- [131] Gadgeel S, Jänne PA, Spira AI, et al. MA06.04 KRYSTAL-1: two-year follow-up of adagrasib (MRTX849) monotherapy in patients with advanced/metastatic KRASG12C-mutated NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18: S118. DOI: 10.1016/j.jtho. 2023. 09.152.
- [132] Mok TSK, Lawler WE, Shum MK, et al. KRYSTAL-12: a randomized phase 3 study of adagrasib (MRTX849)

- versus docetaxel in patients (pts) with previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) with KRASG12C mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15\_suppl) : TPS9129. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.TPS9129.
- [133] Li Z, Song Z, Zhao Y, et al. D-1553 (Garsorasib), a potent and selective inhibitor of KRASG12C in patients with NSCLC: phase I study results [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (7) : 940-951. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.03.015.
- [134] Zhou Q, Meng X, Sun L, et al. LBA12 efficacy and safety of IBI351 (GFH925), a selective KRASG12C inhibitor, monotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): initial results from a registrational phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S1662. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.584.
- [135] Cassier PA, Dooks CA, Gazzah A, et al. KonTRAS-01 update: safety and efficacy of JDQ443 in KRAS G12C-mutated solid tumors including non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl) : 9007. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.9007.
- [136] Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 609-642. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629.
- [137] Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, et al. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (suppl\_8) : viii5-viii15. DOI: 10.1093/annonc/mdz383.
- [138] Bazhenova L, Liu SV, Lin JJ, et al. 533P Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S598-S599. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1055.
- [139] Drilon A, Laetsch TW, 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. DOI: 10.1056/NEJMoA1714448.
- [140] Cho BC, Doebele RC, Lin J, et al. MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 study of repotrectinib in patients with ROS1+ or NTRK+ advanced solid tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3\_suppl) : S174-S175.
- [141] Schram AM, Chang MT, Jonsson P, et al. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12) : 735-748. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.127.
- [142] Cocco E, Schram AM, Kulick A, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation [J]. *Nat Med*, 2019, 25(9) : 1422-1427. DOI: 10.1038/s41591-019-0542-z.

(收稿日期:2024-05-06)