

# 非小细胞肺癌小分子的靶向治疗研究进展

申越\*, 王睿\*, 高婧, 尹楠, 王文杰, 曹荣月#

中国药科大学, 江苏 南京

收稿日期: 2022年3月29日; 录用日期: 2022年4月20日; 发布日期: 2022年4月29日

## 摘要

肺癌是全球范围内癌症首位致死率的恶性肿瘤, 其中主要为非小细胞肺癌(NSCLC)。肺癌各类小分子靶标已经成为靶向药物研发和临床治疗的研究热点, 以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)等为代表的分子靶向药物通过阻止重要细胞信号传递, 遏制肿瘤细胞生长增殖从而控制癌症进展。本文主要综述目前NSCLC中明确的分子途径及相应分子靶向治疗药物的进展。

## 关键词

非小细胞肺癌, 分子靶向治疗, 受体酪氨酸激酶抑制剂

# Research Progress on Small Molecules Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Yue Shen\*, Rui Wang\*, Jing Gao, Nan Yin, Wenjie Wang, Rongyue Cao#

China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Mar. 29<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 20<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Lung cancer is a malignant tumor with the highest mortality in the world, and non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type. There are more and more researches on molecular targets for lung cancer, leading to the rapid development of various molecular targeted drugs. Molecular targeted drugs such as epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-

\*共一作者。

#通讯作者。

**TKI) block important pathways that drive cancer progression and achieve long-term disease control. This review summarizes the most important molecular pathways in NSCLC and describes the development of therapeutic drugs against these targets.**

## Keywords

**Non-Small Cell Lung Cancer, Molecular Targeted Therapy, Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。根据全球癌症统计报告[1], 全球肺癌新发病例数达 220 万, 占新发病例总数的 11.4%, 是男性患者中发病率最高的恶性肿瘤, 全球肺癌死亡占癌症死亡总数的 18.0%, 是癌症致死的首位原因。肺癌在中国是发病率和死亡率第一的癌种, 新发病例数 82 万, 占中国癌症新发病例总数的 17.9%, 中国肺癌死亡人数占癌症死亡总数的 23.8% [1] [2]。

原发性肺癌可根据组织学分为 85% 的非小细胞肺癌和 15% 的小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)。肺腺癌(Lung adenocarcinoma, LUAD)和肺鳞状细胞癌(Lung squamous cell carcinoma, LUSC)是 NSCLC 主要的两种细胞分型。相对于 SCLC, NSCLC 的恶性程度低, 早期缺乏特异性症状和体征, 导致大多患者在确诊时已发生局部进展或出现远处转移, 预后不良。

手术切除、化学疗法和放射疗法是肺癌传统的治疗方式, 但化学疗法和放射疗法由于缺乏特异性, 取得一定疗效的同时也给患者带来骨髓抑制、胃肠道反应和局部炎症等不良反应。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 肺癌的特异性小分子靶向治疗逐渐成为重要的治疗手段。对于转移性 NSCLC, 以铂类为基础的化疗方案或对存在驱动基因(Driver gene)突变的患者进行靶向治疗已成为标准治疗[3] [4] [5]。正确筛查肿瘤患者的基因突变是个体化治疗方案的前提, 与传统治疗对比, 靶向治疗显著提升突变阳性 NSCLC 的客观缓解率(Objective response rate, ORR)和无疾病进展时间(Progression free survival, PFS) [6] [7], 所以肺癌的分子学发病机制研究进展对特异性分子改变的靶向治疗意义重大。因此, NSCLC 驱动基因作为分子靶点是目前研究的重点, 已发现的 NSCLC 发生的突变包括表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)、C-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶(C-ros oncogene 1 receptor kinase, ROS1)、鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)、鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、转导重排基因(Rearranged during transfection, RET)、间质 - 上皮细胞转化因子(Mesenchymal epithelial transition factor, MET) NTRK1 和 HER2 等, 以分子靶向药物受体酪氨酸激酶抑制剂(Receptor-tyrosine kinase inhibitor, TKI)等为代表的靶向精准治疗药物逐渐成为研究热点[8]。本文总结了 NSCLC 靶向治疗相关的主要驱动基因如 EGFR 突变、ALK 易位、ROS1 重排和 BRAF 突变的病理学机制以及以其为靶点的靶向治疗药物研究进展。

## 2. 表皮生长因子受体

EGFR 属于密切相关的生长因子受体酪氨酸激酶家族, 位于各种上皮细胞的细胞膜表面, 该家族主

要成员包括 EGFR (HER1)、HER2、HER3、HER4。EGFR 基因定位于人类 7 号染色体 p11.2, 包含 28 个外显子, 可编码 1186 个氨基酸。

### 2.1. 表皮生长因子受体的组成

EGFR 由胞外区、跨膜区、胞内区三个部分组成, 具体构成与功能见表 1 [9]。

**Table 1.** The composition and function of epidermal growth factor receptor

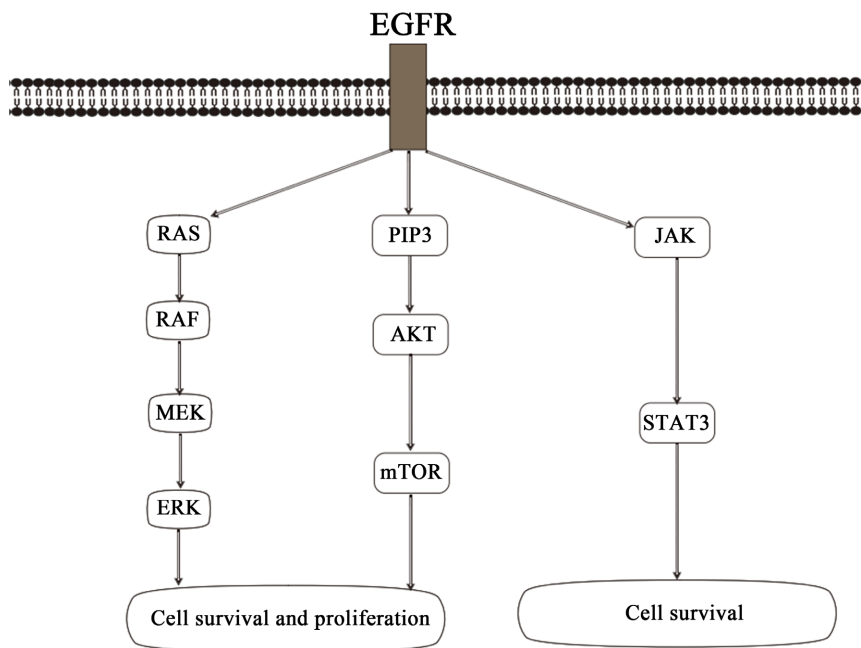
**表 1.** 表皮生长因子受体组成及功能

组成	构成	主要功能
胞外区	亚区 I、II、III、IV	结合配体
跨膜区	由 23 个氨基酸残基构成, 具有 $\alpha$ 螺旋结构	介导 EGFR 二聚化; 与其他膜蛋白相互作用进行细胞信号转导
胞内区	酪氨酸蛋白激酶区(TK)、近膜区(JM)和羧基末端(C 末端)	近膜区是蛋白酪氨酸激酶活化和自动磷酸化区域, 调节细胞增殖、分化; 羧基末端进行信号调控

EGFR 的配体主要有表皮生长因子(EGF)、转化生长因子-(TGF-)、结合肝素的 EGF、双调蛋白、B-cellulin 等。正常状况下 EGFR 结合 EGF 配体后, 受体二聚化, 酪氨酸激酶活性增强, 胞内区的酪氨酸残基在激酶作用下磷酸化, 激活下游多种信号转导通路, 使细胞生长增殖。但 EGFR 突变后, EGFR 信号通路的激活不再依赖于配体与 EGFR 的结合, 因此持续激活的 EGFR 信号通路驱动癌症的进展。

### 2.2. 表皮生长因子受体通路的分类

EGFR 通路主要包括 Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK、PI3K-AKT/PKC-NF-KB 通路、JAK-STAT 通路等[8], 见图 1。这些信号通路通过级联反应介导细胞增殖、分化、转化等多种过程。



**Figure 1.** EGFR signaling pathway in NSCLC

**图 1.** NSCLC 中 EGFR 主要信号通路

### 2.3. 表皮生长因子受体基因突变类型

EGFR 基因突变主要发生在酪氨酸激酶结构域(TK)的 18~21 号外显子上。EGFR 基因突变常见于亚裔非吸烟的女性 NSCLC 患者。目前 NSCLC 中总人群 EGFR 突变率为 10%~28%，而亚洲人群 EGFR 有高达 50%的突变率。常见 EGFR 突变见表 2，临床最常见的突变类型是 19 号外显子 LREA 缺失(19 缺失)和 21 号 L858R 点突变(21 点突变) [10]。

**Table 2.** Common EGFR mutations in NSCLC  
**表 2.** NSCLC 中常见 EGFR 突变类型

突变位置	突变类型	突变位点	突变频率
18 号外显子	点突变	G719C、G719S	5%
19 号外显子	缺失	E746-A750	45%
20 号外显子	插入突变	V765A、T783A	<1%
21 号外显子	点突变	L858R (T > G)	40%

### 2.4. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的作用机制

一、二代 EGFR-TKI 通过与 ATP 可逆性竞争结合 EGFR 酪氨酸激酶位点，阻断信号通路传递，抑制肿瘤细胞生长增殖且诱导其凋亡。在一、二代 EGFR-TKI 治疗后进展的 NSCLC 患者中，仍有超过 50% 的患者发生 T790M 耐药突变[10]。T790M 突变是发生在 EGFR 基因上的二次突变，突变后因形成空间位阻造成一、二代 EGFR-TKI 与位点的结合困难，无法发挥其竞争性抑制作用。同时在 L858R/T790M 双重突变中，EGFR 对 ATP 的亲合力显著增强，可逆性 EGFR-TKI 抑制作用的效价降低而产生耐药。第三代 TKI 通过与 EGFR 催化域 ATP 结合位点边缘的 CYS-797 不可逆地共价结合，从而突破 T790M 突变造成的空间位阻效应和与 ATP 竞争结合这两个局限，最终高效选择出 EGFR 突变和 T790M 突变。

### 2.5. 靶向表皮生长因子受体的 NSCLC 治疗药物

#### 2.5.1. 第一代 EGFR-TKI

第一代 EGFR-TKI 如吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)和埃克替尼(Icotinib)，与 EGFR 可逆性结合。目前一代 EGFR-TKIs 已作为 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗模式。其中，埃克替尼是我国自主研发的新型口服靶向 EGFR-TKI。EGFR 突变患者发生脑转移的概率较大，研究[11]发现 EGFR 突变并脑转移 NSCLC 患者使用厄洛替尼疗效较好，可能是因为厄洛替尼的血脑屏障透过率更高。

#### 2.5.2. 第二代 EGFR-TKI

第二代 EGFR-TKI 是一种强效，多为多靶点的小分子药物，通过 EGFR 不可逆共价键结合抑制 HER 家族其他成员(如 HER2、HER4)的活性，包括阿法替尼(Afatinib)和达克替尼(Dacomitinib)等。阿法替尼的选择性好，血脑屏障透过率高，可作为 EGFR 突变伴有脑转移 NSCLC 患者的治疗药物[12]。阿法替尼的主要不良反应为腹泻、口腔炎、皮疹和甲沟炎，减小剂量是降低常见不良反应的发生率的常用治疗方式。长期使用第二代 EGFR-TKI 后，最终仍会发生耐药，疾病继续进展。

#### 2.5.3. 第三代 EGFR-TKI

第三代 EGFR-TKI 是选择性高的不可逆 TKI，尤其适用于 T790M 突变，如奥西替尼(Osimertinib)，但最终结局也会产生耐药。奥西替尼的耐药机制主要包括 EGFR 发生 C797S 突变、MET 等促癌基因异常、HER2 扩增等旁路突变和组织学转变等。常见不良反应包括胃肠功能紊乱、丘疹和间质性肺病。阿

美替尼(Almonertinib)是我国自主研发的首个获批创上市的新型第三代 EGFR-TKI, 于 2020 年 3 月正式获批[13]。我国自主研发的伏美替尼(Furmonertinib)在 2021 年随即获批上市[14]。第三代 EGFR-TKI 可通过血脑屏障, 也用于治疗他突变亚型, 以奥希替尼为主的三代 TKIs 在 EGFR 突变晚期 NSCLC 治疗中的确切疗效及良好的安全性, 尤其在中枢神经系统转移和 19 缺失突变的患者中具有显著优势, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲肿瘤医学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)等多国指南均将第三代靶向药物奥希替尼作为 NSCLC 一线治疗首选推荐的药物[3] [4]。

#### 2.5.4. 第四代 EGFR

抑制剂首个提出的第四代 EGFR 抑制剂 EAI045 是针对 T790M 及 C797S 突变设计的变构抑制剂, 对于具有二聚体缺陷的 EGFR 突变有更强的活性[15]。EAI045 可用于治疗出现前三代 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 进展患者, 目前仍处于临床试验阶段。针对前三代 EGFR-TKI 耐药后出现的 EGFR 三重突变(Del19/T790M/C797S 或 L858R/T790M/C797S), 目前有许多不同机制的新型药物, 如 BLU945 (NCT04862780)、BLU-701 (NCT05153408)、抗体偶联药物 U3-1402 [16]和非共价 ATP 竞争性抑制剂 CH7233163 [17]等正处于广泛的临床前研究与临床试验阶段。

联合治疗可用于延缓 EGFR 基因突变阳性患者单用 EGFR-TKI 产生的耐药, 包括联合化学治疗、放射治疗、免疫治疗以及抗肿瘤血管药物治疗等。考虑到联合治疗获益和不良反应风险均上升, 故一线 EGFR-TKI 单药治疗仍作为 EGFR 基因突变阳性患者的首选。但 EGFR-TKI 对于携带 EGFR20 号外显子插入突变的患者疗效欠佳, 化学治疗仍作为其一线治疗方案[18]。

### 3. 间变性淋巴瘤激酶

ALK 基因融合于 2007 年被证实为非小细胞肺癌的驱动基因[19], 主要机制是肿瘤细胞的活化与过表达。有研究表明, 在 50~60 岁、不吸烟人群或少量吸烟人群、实性或黏液性腺癌、低分化患者中常见[20]。ALK 基因属于胰岛素受体家族, 位于 2 号染色体的 p23, 编码酪氨酸激酶[21]。ALK 蛋白由胞外配体区、跨膜区和胞内酪氨酸激酶区组成。

#### 3.1. 间变性淋巴瘤激酶基因突变的分类

点突变、融合突变和过度表达是 ALK 基因主要突变形式。研究发现, 目前在多于 90 个融合基因的 ALK 阳性 NSCLC 中, 最常见的融合发生于 ALK 基因的 20~29 号外显子与棘皮动物微管相关类蛋白(Echinoderm microtubule-associated protein like 4, EML4-ALK)基因的 1~13 号外显子, 发生率占 5%~6% [19]。EML4-ALK 基因融合导致编码跨膜酪氨酸激酶受体的 ALK 基因持续表达, 从而持续激活 ALK 酪氨酸激酶区及下游 Ras/MAPK、PI3K/AKT 和 JAK/STAT 等信号通路, 促进细胞增殖和分化, 产生癌变[22]。ALK 基因重排患者对 EGFR-TKIs 治疗不敏感, 而 EML4-ALK 作为 ALK 抑制剂的靶点在 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效得到证实[23], 目前 TKI 是 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的一线辅助治疗方法[3]。

#### 3.2. 间变性淋巴瘤激酶融合阳性的 NSCLC 靶向治疗药物

##### 3.2.1. 第一代 ALK-TKI

克唑替尼(Crizotinib)是第一代口服小分子靶向 ALK-TKI, 直接抑制 ALK 基因突变, 对 ROS1 和 c-MET 也有较好的作用, 于 2013 年被我国推荐为 ALK 阳性 NSCLC 患者的一线药物治疗[24]。但克唑替尼较难透过血脑屏障, 患者发生脑转移的概率高。多数 ALK 阳性 NSCLC 患者在用药 1~2 年后产生耐药, 疾病继续进展。ALK-TKI 耐药主要由于继发性耐药突变和旁路激活, 继发性耐药突变包括 ALK 基因扩增和

ALK 基因二次突变。其中, ALK 激酶区二次突变的 L1196M 突变和 G1202R 突变是克唑替尼和第二代 ALK-TKI 最常见的耐药机制[25]。

### 3.2.2. 第二代 ALK-TKI

主要包括色瑞替尼(Ceritinib)、阿来替尼(Alectinib)、恩沙替尼(Ensartinib)。第二代 ALK-TKI 血脑屏障穿透性更好, 且可选择性抑制克唑替尼耐药突变, 临床上疗效优于一代。其中恩沙替尼于 2020 年 11 月 19 日由中国国家药监局(National Medical Products Administration, NMPA)获批上市[26], 是中国自主研发的一种新型强效、高选择性的第二代 ALK 抑制剂, 适用于对克唑替尼不耐受和对克唑替尼耐药 NSCLC 患者, 疗效和安全性均较第一代提升。恩沙替尼常见不良反应主要为皮疹、恶心、瘙痒等, 3 级及以上不良反应发生率较低, 可以通过减量或停药等措施缓解大部分不良反应。

### 3.2.3. 第三代 ALK-TKI

劳拉替尼(Lorlatinib)于 2018 年 11 月 2 日被美国 FDA 批准上市[27]。劳拉替尼是 ATP 竞争性小分子 ALK 及 ROS1 的高选择性双靶点抑制剂, 血脑屏障透过率高, 适用于 ALK 阳性的转移性 NSCLC, 以及前两代 ALK-TKI 治疗后仍出现疾病进展的 NSCLC。其常见不良反应为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、外周神经病变及周围水肿等, 减量或停药后可恢复。

## 4. C-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶

ROS1 是一种定位于人类 6 号染色体的 q22 的原癌基因, 属于受体酪氨酸激酶中的胰岛素受体家族。ROS1 融合蛋白通过影响细胞迁徙和浸润, 改变正常的细胞生理功能, 从而诱发癌变, 而正常肺组织中不表达 ROS 蛋白[28]。ROS1 基因重排在 NSCLC 中发生率为 1%~2%, 远低于 EGFR 突变和 ALK 融合, 好发于年龄较轻、无吸烟史的亚裔肺腺癌女性和 EGFR 及 ALK 野生型的肺腺癌患者中[29] [30]。

### 靶向 C-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶的治疗药物

ROS1 重排患者与 ALK 阳性患者具有很多相似特征, ALK 与 ROS1 激酶结构域有 49% 同源性氨基酸序列, 在 ATP 结合位点的同源性高达 77%, 故大多数 ALK-TKI 也能被用于治疗 ROS1 阳性的 NSCLC [31]。第一代 ALK-TKI 克唑替尼是首先被研究用于治疗 ROS1 阳性的 NSCLC, 是 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 治疗 I 级推荐。ROS1 阳性的 NSCLC 患者使用克唑替尼之后仍然不可避免产生耐药, 主要耐药机制为 ROS1 基因的 G2032R 突变和旁路激活。由于克唑替尼的低血脑屏障透过率和耐药性, 新型 TKI 针对克唑替尼的不足进一步发展。恩曲替尼更容易通过血脑屏障。劳拉替尼和洛普替尼(Repotrectinib)等可用于治疗克唑替尼的突变耐药[32] [33]。目前, Talrectinib (AB-106/DS-6051b)等 ROS1 抑制剂正在处于临床试验阶段[34]。

## 5. 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1

BRAF 基因位于人类 7 号染色体的 q34, 是 EGFR 信号通路 KRAS 下游丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路的关键分子。BRAF 基因编码出的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶参与 Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK 途径参与调控细胞生长、分裂分化、增殖和凋亡[35]。BRAF 基因突变起初发现于黑色素瘤, 在黑色素瘤中的突变率超过 60% [36]。BRAF 在 NSCLC 中突变率为 1.5%~3.5%, 突变与肿瘤的不良预后相关。在所有 BRAF 基因突变中, V600 突变约占 50%, 其中最常见类型为 V600E 突变[37]。相较于鳞癌, BRAF 的 V600E 突变常见于肺腺癌中, 突变率为 1%~2% [38]。通过对比研究[39], 男女比例和吸烟状态等因素的差异对 NSCLC 中的 BRAF 突变的影响仍无定论。

## 靶向鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 的治疗药物

因为治疗黑色素瘤使用 BRAF 抑制剂已有先例, BRAF 突变的 NSCLC 的治疗方案可在此基础上进一步研究。BRAF 丝氨酸-苏氨酸激酶突变抑制剂维莫非尼(Vemurafenib)、达拉非尼(Dabrafenib)等单药治疗在 BRAF 的 V600 突变 NSCLC 患者中的疗效已被证实[39]。BRAF 和 MEK 双靶点联合抑制可协同增强细胞凋亡作用并延缓耐药的发生, 且研究[40]证实达拉非尼联合曲美替尼治疗 BRAF 的 V600E 突变型 NSCLC 安全有效, 同时联合治疗还能够延缓因单用 BRAF 抑制剂引起的获得性耐药。NCCN 以及多国指南[3] [4] [5]均建议对 NSCLC 患者进行 BRAF 突变检测, 并推荐达拉非尼联合曲美替尼这一联合靶向用药方案用于 BRAF 的 V600E 突变 NSCLC 患者。

## 6. 总结与展望

因为靶向药物的飞速进展, 常规治疗中的化学药物地位降低, 而放射治疗、化学治疗和靶向治疗的安全性与耐药性问题, 又促进了免疫治疗的发展。靶向治疗的药物极大地提升了驱动基因突变 NSCLC 患者的生命质量, 但仍有超过 50% 的 NSCLC 患者没有治疗的分子靶向药物。目前, 已获批用于 NSCLC 免疫治疗的药物包括程序性死亡受体 1 (Programmed death 1, PD-1)抑制剂纳武利尤单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)等, 程序性死亡配体-L1 (Programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗(Atezolizumab)、度伐利尤单抗(Durvalumab)等和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂伊匹木单抗(Ipilimumab)等。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)通路是肿瘤细胞发生侵袭与转移的机制之一, 孟雨菡等[41]通过以 VEGF 为靶点构建融合蛋白验证了 VEGF 抑制肿瘤外周血管及抗肿瘤活性。以贝伐珠单抗为代表的抗血管生成药物在 NSCLC 的治疗中也发挥重要作用。面对多种治疗药物的选择, 随之而来的即有选择免疫治疗与靶向治疗的时机、两种及以上药物的联合使用等等问题, 比如免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)与奥希替尼联合使用时序费和联用时出现的严重免疫相关反应[42] [43]。

目前, 因识别驱动基因对肺癌发生与治疗的关系, 靶向药物治疗肺癌取得了长足的进展, 其中主要以 EGFR、ALK、ROS1、BRAF 等为靶点的治疗药物受到指南推荐。其他靶点治疗药物的临床研究也广泛开展, 首款以 KRAS G12C 为靶点的抑制剂 Sotorasib 于 2021 年 5 月 29 日被美国 FDA 宣布加速批准上市[44]。对驱动基因结构、功能的认知和对靶向药物临床合理使用的探索有助于 NSCLC 的治疗, 而新靶点的靶向药物以及药物的耐药性仍是未来新药研发的重点。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81673340); 大学生创新创业训练计划项目(J1310032, 非小细胞肺癌的组织分子病理学分析及其应用 202210316256)。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021) Non-Small Cell Lung Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
- [4] Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., *et al.* (2018) Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, iv192-iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>

- [5] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 非小细胞肺癌诊疗指南(2021) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [6] Ohe, Y., Imamura, F., Nogami, N., *et al.* (2019) Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI as First-Line Treatment for EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Japanese Subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 29-36. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy179>
- [7] Shaw, A.T., Bauer, T.M., De Marinis, F., *et al.* (2020) First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2018-2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>
- [8] Rotow, J. and Bivona, T.G. (2017) Understanding and Targeting Resistance Mechanisms in NSCLC. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 637-658. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.84>
- [9] Shi, H., Zhang, T., Yi, Y., *et al.* (2016) Inhibition of the Ras-ERK Pathway in Mitotic COS7 Cells Is Due to the Inability of EGFR/Raf to Transduce EGF Signaling to Downstream Proteins. *Oncology Reports*, **35**, 3593-3599. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4696>
- [10] Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., *et al.* (2007) Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 169-181. <https://doi.org/10.1038/nrc2088>
- [11] Wu, Y.L., Cheng, Y., Zhou, X., *et al.* (2017) Dacomitinib versus Gefitinib as First-Line Treatment for Patients with EGFR-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ARCHER 1050): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 1454-1466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
- [12] Tamiya, A., Tamiya, M., Nishihara, T., *et al.* (2017) Cerebrospinal Fluid Penetration Rate and Efficacy of Afatinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis: A Multi-center Prospective Study. *Anticancer Research*, **37**, 4177-4182. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11806>
- [13] 国家药监局. 国家药监局批准甲磺酸阿美替尼片上市[EB/OL]. 2020-03-31. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20200331172101492.html>, 2022-03-24.
- [14] 国家药监局. 国家药监局附条件批准甲磺酸伏美替尼片上市[EB/OL]. 2021-03-03. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210303144734196.html>, 2022-03-24.
- [15] Wang, S., Song, Y. and Liu, D. (2017) EAI045: The Fourth-Generation EGFR Inhibitor Overcoming T790M and C797S Resistance. *Cancer Letters*, **385**, 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.11.008>
- [16] Jänne, P.A., Baik, C., Su, W.C., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **12**, 74-89. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0715>
- [17] Kashima, K., Kawauchi, H., Tanimura, H., *et al.* (2020) CH7233163 Overcomes Osimertinib-Resistant EGFR-Del19/T790M/C797S Mutation. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 2288-2297. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0229>
- [18] Hanna, N., Johnson, D., Temin, S., *et al.* (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Thoracic Oncology*, **35**, 3484-3515. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>
- [19] Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., *et al.* (2007) Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nature*, **448**, 561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
- [20] 张连美, 仲纪祥, 孙苏安. EGFR、ALK 和 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 4-7.
- [21] Morris, S.W., Naeve, C., Mathew, P., *et al.* (1997) ALK, the Chromosome 2 Gene Locus Altered by the t(2;5) in Non-Hodgkin's Lymphoma, Encodes A Novel Neural Receptor Tyrosine Kinase That Is Highly Related to Leukocyte Tyrosine Kinase (LTK). *Oncogene*, **14**, 2175-2188. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201062>
- [22] 贺荣芝, 刘川, 蔡婧, 等. 非小细胞肺癌 EGFR、ALK、ROS1 基因突变和临床病理特征分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(7): 843-845.
- [23] Pan, Y., Deng, C., Qiu, Z., *et al.* (2021) The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article No. 804. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.713530>
- [24] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版) [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 402-406.
- [25] 汪洋, 袁晓玢, 熊佳艳, 等. 盐酸恩沙替尼胶囊的药理与临床评价[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(8): 719-729.
- [26] 国家药监局. 国家药监局批准盐酸恩沙替尼胶囊上市[EB/OL]. 2020-11-20. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20201120154321135.html>, 2022-03-24.
- [27] U.S. Food and Drug Administration (2021) FDA Approves Lorlatinib for Metastatic ALK-Positive NSCLC. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lorlatinib-metastatic-alk-positive-nsclc>



- [28] Rimkunas, V.M., Crosby, K.E., Li, D., *et al.* (2012) Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of a FIG-ROS1 Fusion. *Clinical Cancer Research*, **18**, 4449-4457. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3351>
- [29] Bergethon, K., Shaw, A.T., Ou, S.H., *et al.* (2012) ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 863-870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>
- [30] Xu, Y., Chang, H., Wu, L., *et al.* (2020) High Prevalence of ROS1 Gene Rearrangement Detected by FISH in EGFR and ALK Negative Lung Adenocarcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, **117**, Article ID: 104548. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104548>
- [31] Park, S., Ahn, B.C., Lim, S.W., *et al.* (2018) Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1373-1382. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.026>
- [32] Drilon, A., Ou, S.I., Cho, B.C., *et al.* (2018) Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discovery*, **8**, 1227-1236. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0484>
- [33] Solomon, B.J., Besse, B., Bauer, T.M., *et al.* (2018) Lorlatinib in Patients with ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 1654-1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)
- [34] Ou, S.I., Fujiwara, Y., Shaw, A.T., *et al.* (2021) Efficacy of Taletrectinib (AB-106/DS-6051b) in ROS1+ NSCLC: An Updated Pooled Analysis of U.S. and Japan Phase 1 Studies. *JTO Clinical and Research Reports*, **2**, Article ID: 100108. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100108>
- [35] Ji, H., Wang, Z., Perera, S.A., *et al.* (2007) Mutations in BRAF and KRAS Converge on Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Lung Cancer Mouse Models. *Cancer Research*, **67**, 4933-4939. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4592>
- [36] Roviello, G., D'angelo, A., Sirico, M., *et al.* (2021) Advances in Anti-BRAF Therapies for Lung Cancer. *Investigational New Drugs*, **39**, 879-890. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01068-8>
- [37] Dienstmann, R. and Tabernero, J. (2011) BRAF as a Target for Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **11**, 285-295. <https://doi.org/10.2174/187152011795347469>
- [38] Kris, M.G., Johnson, B.E., Berry, L.D., *et al.* (2014) Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*, **311**, 1998-2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
- [39] 赵媛媛, 周建英, 范云, 等. BRAF V600 突变型非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(12): 1145-1152.
- [40] Facchinetti, F., Lacroix, L., Mezquita, L., *et al.* (2020) Molecular Mechanisms of Resistance to BRAF and MEK Inhibitors in BRAF (V600E) Non-Small Cell Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, **132**, 211-223. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.025>
- [41] 孟雨茜, 刘素丽, 张会勇, 等. 重组 GFP-VEGF6a 融合肽的构建表达及其抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(1): 83-87.
- [42] Gianni, C., Bronte, G., Delmonte, A., *et al.* (2021) Case Report: Stevens-Johnson Syndrome and Hepatotoxicity Induced by Osimertinib Sequential to Pembrolizumab in a Patient With EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 672233. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.672233>
- [43] Schoenfeld, A.J., Arbour, K.C., Rizvi, H., *et al.* (2019) Severe Immune-Related Adverse Events Are Common with Sequential PD-(L)1 Blockade and Osimertinib. *Annals of Oncology*, **30**, 839-844. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>
- [44] U.S. Food and Drug Administration (2021) FDA Grants Accelerated Approval to Sotorasib for KRAS G12C Mutated NSCLC. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sotorasib-kras-g12c-mutated-nsclc>