

非小细胞肺癌靶向治疗相关进展

张 扬*, 沈 蕾

台州学院医学院, 浙江 台州

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月4日

摘 要

作为一种高发病率和死亡率的常见的恶性肿瘤, 肺癌对人类健康和生命造成巨大威胁。其中非小细胞肺癌在全部肺癌发病中占比达85%, 尽管手术作为早期肺癌明确的治疗手段, 但延缓恶化后复发率依旧很高。随着现代医疗技术不断发展, 大量靶向药物涌现, 并表现出可观的疗效。靶向药物与化疗、放疗以及免疫检查点抑制剂联用后, 不仅增强了治疗的协同效应, 对耐药性的抑制和逆转也都有一定效果, 为非小细胞肺癌的治疗提供全新选择。

关键词

非小细胞肺癌, 靶向治疗, EGFR信号通路, 间变性淋巴瘤激酶, KRAS

Recent Advances in Targeted Therapies for Non-Small Cell Lung Cancer

Yang Zang*, Lei Shen

Medical School of Taizhou University, Taizhou Zhejiang

Received: August 2, 2026; accepted: August 26, 2026; published: September 4, 2026

Abstract

Lung cancer, recognized as a prevalent malignant tumor with elevated rates of occurrence and mortality, presents a considerable danger to human health and well-being. Non-small cell lung cancer accounts for 85% of all lung cancer cases. Although surgery is the definitive treatment for early-stage lung cancer, recurrence rates remain high after disease stabilization. With the continuous advancement of modern medical technology, numerous targeted drugs have emerged, demonstrating considerable therapeutic efficacy. When combined with chemotherapy, radiotherapy, and immune checkpoint inhibitors, targeted drugs not only enhance synergistic therapeutic effects but also

*通讯作者。

exhibit certain efficacy in suppressing and reversing drug resistance, offering novel treatment options for Non-small cell lung cancer.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Targeted Therapy, EGFR Signaling Pathway, Anaplastic Lymphoma Kinase, KRAS

Copyright © 2026 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

肺癌是全球肿瘤致死疾病的主要病源之一, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比约 85% [1]。长久以来, 临床常用药物并不能有效改善早期肺癌患者生存率。几乎所有传统化疗均有非特异性靶向、低生物利用度以及极易产生耐药性等局限性, 这致使 NSCLC 患者化疗疗效预后欠佳[2]。

近年来, 针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 人表皮生长因子受体 3、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymph-omakinase, ALK)、大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)等多个靶点(见图 1), 临床研究已经获得突破性成就[3]。无论是单药抑或联合治疗都成效显著。通过将不同靶向药物与化疗、放疗、免疫检查点抑制剂联用, 既增强了治疗的协同效应, 又对耐药性的逆转有效, 开辟了治疗 NSCLC 患者的全新思路[4]。

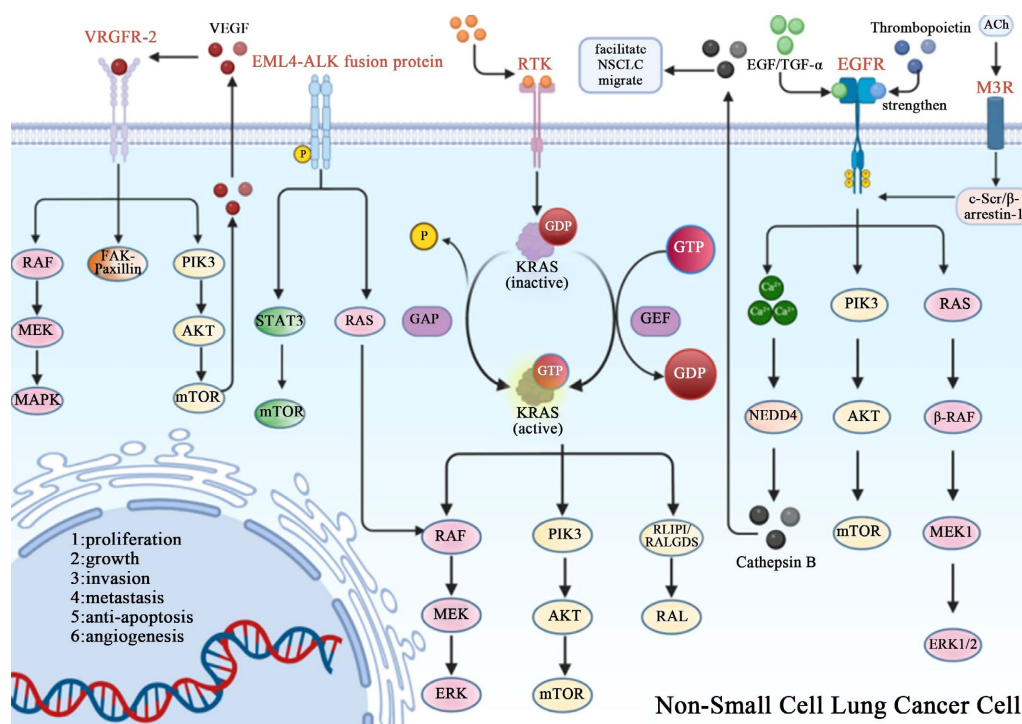


Figure 1. Non-small cell lung cancer signaling pathways

图 1. 非小细胞肺癌信号通路

2. EGFR-TKI

2.1. 奥西替尼

2.1.1. 奥西替尼疗效

相比于一代 EGFR-TKI (吉非替尼或厄洛替尼), 奥西替尼疗效有极大进步, 安全性缺乏明显改善。一项双盲、随机、III 期研究 (FLAURA) [5] 中, 136 例既往未接受治疗的 EGFRm (外显子 19 缺失或 L858R) 晚期 NSCLC 患者被随机分为两组, 其中对照组 (n=71) 接受吉非替尼或厄洛替尼 (250 mgqd) 治疗, 试验组 (n=65) 接受奥西替尼 (80 mgqd) 治疗。相较于对照组, 试验组的中位无进展生存期 (median Progression-Free Survival, mPFS) 显著延长 (17.8 个月 vs 9.8 个月; 风险比 [HR] = 0.56, 95% CI: 0.37~0.85, $P < 0.05$)。试验组的中位总生存期 (median Overall Survival, mOS) 也体现出上升趋势 (33.1 个月 vs 25.7 个月)。在一项 III 期试验 [6] 中, 556 例既往未接受治疗的 EGFRm 的晚期 NSCLC 患者被随机分为两组, 对照组接受吉非替尼 (250 mgqd) 或厄洛替尼 (150 mgqd) 治疗, 试验组接受奥西替尼 (80 mgqd) 治疗。结果显示, 相较于对照组, 试验组 mOS 有明显提升 (38.6 个月 vs 31.8 个月; HR = 0.80, 95% CI: 0.64~1.00, $P = 0.046$)。在三年中, 相较于继续接受试验方案的对照组, 试验组中位暴露时间更长 (20.7 个月 vs 11.5 个月), 但报告 3 级或更高级别的不良事件 (Adverse Event, AE) 的比例并无明显改善 (42% vs 47%), 提示奥西替尼的安全性 with 对照组相似。一项研究 (AURA) [7] 中, 60 位未治疗过的局部晚期或转移性 EGFRm 的 NSCLC 患者接受奥西替尼 (80 mgqd) 治疗, 结果显示客观缓解率 (Objective Response Rate, ORR) 为 67%, mPFS 为 22.1 个月。

2.1.2. 奥西替尼不良反应

近期一项分析 [8] 发现, 奥西替尼具有潜在的心脏毒性。奥西替尼相关心脏毒性的发生率为 4.7%, 其中需要心脏干预的奥西替尼相关心功能障碍的发生率为 3.4%。

2.1.3. 奥西替尼联合治疗的疗效

奥西替尼联合雷莫芦单抗显示出更好治疗效果且 AE 发生率可控。一项多中心、开放标签、随机 II 期研究 (RAMOSE 试验) [9] 中, 既往未接受 EGFR-TKI 或抗血管生成药物治疗的 EGFRm 的局部晚期或转移性 NSCLC 患者被随机分为两组, 对照组接受奥西替尼 (80 mgqd) 治疗, 试验组接受雷莫芦单抗 (10 mg/kg 静脉注射, 每 3 周一次) 联合奥西替尼 (80 mgqd) 治疗。结果显示, 相较于对照组, 试验组的 ORR (76.3% vs 80.4%) 和疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR) (96.8% vs 95.7%) 均未观察到显著差异, mPFS 有着较为明显的提升 (24.8 个月 vs 15.6 个月; HR = 0.55, 95% CI: 0.32~0.93, $P = 0.023$), OS 数据还不成熟, 安全性与每种药物的已知安全性一致。

奥西替尼联合化疗同样展现出可观疗效。一项 III 期国际开放标签试验 [10] 中, 557 位既往未接受过晚期疾病治疗的 EGFRm 的 NSCLC 患者随机分为两组, 其中对照组给予奥西替尼单药 (80 mgqd) 治疗, 试验组给予奥西替尼 (80 mgqd) 和化疗 (培美曲塞 [500 mg/m²] 加顺铂 [75 mg/m²] 或卡铂 [药理学指导剂量]) 联合治疗。结果显示, 联合化疗组 PFS 显著长于奥西替尼组 (HR = 0.62; 95% CI: 0.49~0.79, $P < 0.001$)。ORR (83% vs 76%) 和持续缓解时间 (Duration of Response, DOR) (24 个月 vs 15.3 个月) 均显著占优。奥西替尼联合培美曲塞和铂类药物的安全性与单个药物的既定安全性一致。一项多中心 II 研究 (OPAL) [11] 中, 67 位既往未经治疗的 EGFRm 晚期 NSCLC 患者给予奥西替尼 (80 mgqd) 联合顺铂 (75 mg/m² 及培美曲塞 500 mg/m²) 或 (卡铂 (曲线下面积 [AUC] = 5) 及培美曲塞 500 mg/m²)。结果显示, 在完整的分析集中, ORR 为 90.9% (95% CI: 84.0%~97.8%)、ORR 为 3.0% (95% CI: 0.0%~7.2%), DCR 为 97.0% (95% CI: 92.8%~100.0%), mPFS 为 31.0 个月 (95% CI: 26.8 个月 - 未达到), 均展示出出色临床疗效。

2.2. 阿美替尼

2.2.1. 阿美替尼疗效

相较于一代 EGFR-TKI (吉非替尼), 阿美替尼的疗效, 耐受性都有更好的表现, 同时, 其安全性较二代 EGFR-TKI 也有了明显进步。一项随机双盲 III 期试验(AENEAS) [12]中, 中国 53 个地点的 429 例未接受过局部晚期或转移性 NSCLC 治疗的患者, 随机平均分为两组, 其中对照组接受吉非替尼(250 mgqd), 试验组接受阿美替尼(110 mgqd)。结果显示, 相较于对照组, 试验组 mPFS 显著更长(19.3 个月 vs 9.9 个月; HR = 0.46, 95% CI: 0.36~0.60, $P < 0.0001$), mDOR 显著上升(18.1 个月 vs 8.3 个月, $P < 0.001$), ORR 和 DCR 相似(ORR: 73.8% vs 72.1%; DCR: 93.0% vs 96.7%)。且对照组出现皮疹和腹泻(任何级别)概率更低(41.4% vs 23.4%; 35.8% vs 16.4%)。

2.2.2. 阿美替尼不良反应

一项病理报告[13]显示, 患肺腺癌的男性接受阿美替尼(110 mgqd)靶向治疗, 用药约 72 小时后出现头晕、恶心和低血压。排除心脏结构和功能异常后, 阿美替尼具有诱发严重低血压的潜力。有病理报告[14]显示, 阿美替尼可诱发肺腺癌合并间质性肺异常的间质性肺病。既往有间质性肺异常和间质性肺病的患者应更严格地控制和监测靶向药物的使用。

2.3. 伏美替尼

2.3.1. 伏美替尼疗效

相比其他三代 TKI (奥西替尼和阿美替尼), 伏美替尼表现出更好的治疗效果。经典 EGFRm 的晚期 NSCLC 患者, 接受伏美替尼治疗的 mPFS 明显高于奥西替尼、阿美替尼(20.8 个月 vs 12.9 个月 vs 19.3 个月) [12] [15] [16], 且伏美替尼是第一个 mPFS 超过 20.0 m (20.8 m)的 EGFR-TKI。然而, 由于 OS 数据不成熟, 伏美替尼在 OS 方面的优越性仍未报道。

相较于铂类化疗, 免疫治疗、奥西替尼治疗、伏美替尼体现出更好的疗效。其 ORR (37.7% vs 19.2%、10%、6.5%) [17]-[19], mPFS (20.8 个月 vs 6.4 个月, 11.0 个月, 2.3 个月)均有着显著优势[16] [19] [20] (见表 1)。一项真实世界研究显示[17], EGFRex20ins 的晚期 NSCLC 患者接受伏美替尼的 DCR 为 92.5%, ORR 为 37.7%, 6 个月 PFS 率为 69.4% (95% CI 53.7%~85.1%), 其中接受伏美替尼(80 mgqd)的患者组 ORR 为 25.0%, 展示出令人鼓舞的抗肿瘤活性。一项试验[17]显示, 随着患者每日一次服用剂量的上升 (80 mg, 160 mg, 240 mg), 患者的 ORR 也随之上升(25.0%, 39.5%, 42.9%, $P = 0.816$)。进一步研究发现, 中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)转移的患者与无 CNS 转移的患者反应相似(ORR: 33.3% vs 40.6%, $P = 0.773$), 提示伏美替尼的疗效与 EGFRex20ins 突变的位置无关。

2.3.2. 伏美替尼不良反应

接受伏美替尼(80~240 mgqd)的患者最常见的 AE 是腹泻(26.4%)和皮疹(26.4%)且未观察到大于 3 级治疗相关不良事件(Treatment-Related Adverse Events, TRAEs), TRAEs 的发生率未观察到统计学显著差异 ($P = 0.271$) [17]。III 期 FURLONG 研究[21]显示, 与吉非替尼相比, 伏美替尼一线治疗 EGFRm 的 NSCLC 患者可显著改善患者身体机能、恶心、腹泻等多项功能评分及症状控制, 且对延缓身体机能、认知功能、消化道症状等的恶化也有帮助。伏美替尼具有良好的安全性, 且无剂量依赖性毒性, 值得进一步探索。

在某些特殊人群中, 伏美替尼副作用会被放大。一项病例分析展示[22]利伐沙班伏美替尼之间存在竞争性代谢相互作用。据推测, 伏美替尼抑制了患者体内利伐沙班的正常代谢, 利伐沙班诱导的 NSCLC 治疗患者急性血小板减少症, 在临床实践中, 必须警惕伏美替尼对利伐沙班或阿哌沙班药代动力学的影响 [23]。

2.4. 拉泽替尼

2.4.1. 拉泽替尼疗效

拉泽替尼作为一种具有 CNS 渗透性的三代 EGFR-TKI, 相比于一代 EGFR-TKI (吉非替尼)有显著的疗效方面的提升, 可耐受的安全性也显著提升, 且 AE 没有剂量依赖性增加。一项全球 III 期研究 (LASER301) [24]中, 393 例 EGFRm 局部晚期或转移性 NSCLC 患者随机分为两组, 试验组接受拉泽替尼 (240 mgqd), 对照组接受吉非替尼 (250 mgqd)。结果显示, 试验组 mPFS 显著长于对照组 (20.6 个月 vs 9.7 个月; HR = 0.45, 95% CI: 0.34~0.58, $P < 0.001$), 且在所有亚组中获益一致; 两组 ORR 均为 76%, 但试验组 mDOR 显著优于对照组 (19.4 个月 vs 8.3 个月); 中期分析显示 18 个月生存率试验组占优 (80% vs 72%; HR = 0.74, 95% CI: 0.51~1.08, $P = 0.116$)。

一项人体、开放标签、多中心 I~II 期研究 [25]中, 127 例携带激活 EGFRm 且既往接受第一二代 EGFR-TKI 治疗的晚期 NSCLC 患者给予不同剂量的拉泽替尼每日一次, 结果显示未发生剂量限制性毒性, AE 没有剂量依赖性增加。16%患者发生 3 级或 4 级 AE, 3%患者发生 3 级或 4 级 TRAEs, 5%患者发生了严重 TRAEs。导致死亡 AE 或治疗相关的死亡均未发生。

2.4.2. 拉泽替尼不良反应

一项病例报告 [26]显示, 一位 69 岁韩国女性服用拉泽替尼后出现 3 级横纹肌溶解症。患者表现出全身无力和茶色尿液, 肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶、血清肌红蛋白和高钾血症水平升高。

2.4.3. 拉泽替尼联合治疗的疗效

拉泽替尼联合埃万妥单抗的抗肿瘤活性显著优于拉泽替尼单药治疗。一项 III 期开放标签研究 (MARIPOSA) [27]中, 1074 位局部晚期或转移性 NSCLC、晚期/转移性疾病初治、EGFRm 患者分为三组, 其中试验组给予拉泽替尼 (240 mgqd)联合埃万妥单抗 (1050 mg/1400 mgIV, 每周 1 次 $\times$ 4 周, 后每 2 周 1 次), 对照组 A 给予拉泽替尼 (240 mgqd)单药治疗, 对照组 B 给予奥西替尼 (80 mgqd)治疗。结果显示, 试验组的 mPFS 显著高于对照组 (23.7 个月 vs 16.6 个月, 18.5 个月), 在脑转移患者中试验组 mPFS (18.3 个月 vs 13.0 个月), mDOR 均显著占优 (25.8 个月 vs 16.8 个月), OS 数据尚未最终确定。联合治疗组的 AE 发生率有明显上升但多数为 I, II 级的轻度 AE (皮疹、甲沟炎、输液反应等)且因副作用而停药的患者比例较低 (10%)属于临床可控范围内。联合治疗组 III 级或更高级别的 TRAEs 发生率较奥西替尼治疗有着明显上升 (75% vs 43%)。埃万妥单抗联合拉泽替尼已被证明是 EGFRmNSCLC 的有效一线选择, 并可能在一些患者中替代单药奥西替尼。此外, 联合治疗将死亡风险降低了 30% (95% CI: 0.58~0.85, $P < 0.001$) [28]。

Table 1. Summary of therapeutic effects of third-generation EGFR-TKIs monotherapy and combination therapy

表 1. 三代 EGFR-TKI 单药治疗以及联合用药后治疗效果总结

三代 EGFR-TKI	联合用药	mPFS	mOS	mDOR	ORR	DCR
奥西替尼 (80 mgqd)	雷莫芦单抗	17.8 个月	33.1 个月	15.3 个月	67%	-
		24.8 个月	不成熟	-	76.3%	96.8%
阿美替尼 (110 mgqd)	埃万妥单抗	19.3 个月	-	18.1 个月	73.8%	93.0%
伏美替尼 (80 mgqd)		20.8 个月	不成熟	-	25.0%	92.5%
拉泽替尼 (240 mgqd)		20.6 个月	不成熟	19.4 个月	76%	-
		23.7 个月	不成熟	25.8 个月	-	-

3. ALK-TKI

3.1. 阿来替尼

3.1.1. 阿来替尼疗效

相较于一代 ALK-TKI (克唑替尼), 二代 ALK-TKI 显示出更卓越的临床活性, 其中阿来替尼被认为最具临床活性和安全性优势, 使其成为前期治疗 ALK 重排转移性 NSCLC 的首选。一项 ALEX 研究[29]中, III/IV 期 ALK 阳性 NSCLC 患者随机接受阿来替尼(600 mgbid)或克唑替尼(250 mgbid), 研究结果显示, 阿来替尼组 mPFS (34.8 个月 vs 10.9 个月; $HR = 0.43$, 95% CI: 0.32~0.58), 5 年 OS 率(62.5% vs 45.5%)都有明显改善。一项随机III期研究(ALESIA) [30]中, 18 岁或以上的亚洲 ALK 阳性 NSCLC 患者随机分为两组, 分别给予阿来替尼(600 mgbid)或克唑替尼(250 mgbid)。结果显示, 阿来替尼组 ORR 显著高于克唑替尼组(91% vs 77%), 且发生 3~5 级 AE (29% vs 48%)概率显著更低。令人惊喜的是阿来替尼组 CNS 病变缓解率更高(73% vs 22%), 表明阿来替尼对颅内肿瘤的清除能力远优于克唑替尼。

3.1.2. 阿来替尼不良反应

临床报道显示, 长期使用阿来替尼会导致一些严重甚至危及生命的 AE。目前尚无针对其 AE 的有效干预措施, 这无疑会给患者治疗带来局限。一项病例报告[31]显示, 一位患有 IIIA 期 NSCLC 的有 ALK 基因组改变的患者, 开始服用阿来替尼的第 11 天, 出现了严重的斑丘疹, 且在完全消退后, 尝试使用阿来替尼进行脱敏治疗, 未见明显疗效。

3.1.3. 阿来替尼联合治疗的疗效

阿来替尼联合免疫治疗(阿替利珠单抗)方案具有临床可行性, 但毒性高于单药治疗。一项两阶段 1b 期研究[32]显示, ALK 阳性 NSCLC 患者接受阿来替尼联合阿替利珠单抗一线治疗, 中位随访 29 个月后, 57% 的患者发生了 3 级 AE, 其中皮疹较为常见(19%), 未出现 4~5 级 AE, 也未观察到剂量限制性毒性。疗效方面, 联合方案的 ORR 为 86% (95% CI: 64%~97%), mPFS 和 OS 尚未达到。然而, 由于该研究样本量较小且随访时间相对较短, 尚无法得出明确结果。

阿来替尼联合抗血管生成药物也展现出了良好的前景。一项 II 期临床研究(NLCTG1501) [33]中, 12 例晚期 ALK 阳性非鳞 NSCLC 患者, 给予阿来替尼(600 mgqd)联合贝伐珠单抗(15 mg/kg)治疗, 结果显示, ORR 为 8%, DCR 为 67%。虽 10 例(83.3%)患者出现 TRAEs (食欲下降及蛋白尿), 但均在可控范围内。

阿来替尼联合贝伐珠单抗对部分阿来替尼耐药患者具有可控的安全性和潜在临床效果。但受限于样本量较小, 需进一步扩大研究验证结论的普适性。此外, 化疗联合阿来替尼相较于单纯化疗展现出更高临床疗效, mPFS 显著提升(6.8 个月 vs 3.2 个月, $HR = 0.33$, $P = 0.025$), 为第二代 ALK-TKI 难治性 ALK 阳性 NSCLC 患者提供新的治疗思路[34]。

3.2. 伊鲁阿克

伊鲁阿克疗效

伊鲁阿克是国内自主研发的新型 ALK、ROS1、TKI, 于 2023 年获国家药品监督管理局批准上市。伊鲁阿克在 ALK 阳性的克唑替尼耐药晚期 NSCLC 患者中显示出良好的疗效和可控的安全性也为该患者群体提供新治疗选择。一项单臂、多中心 II 期研究(INTELLECT) [35]中, 146 例克唑替尼耐药的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者给予伊鲁阿克(60 mgqd~180 mgqd)治疗。结果显示, IRC 评估的 ORR 为 69.9% (95% CI: 61.7%~77.2%), DCR 为 96.6% (95% CI: 92.2%~98.9%), mPFS 为 19.8 个月(95% CI: 14.5-未达到),

mDOR 为 14.4 个月(95% CI: 13.1-NE)。研究者评估显示, ORR 为 56.2%(95% CI: 47.8%~64.3%), DCR 为 87.7% (95% CI: 81.2%~92.7%), mDOR 为 13.2 个月(95% CI: 10.4~17.7), mPFS 为 14.5 个月(95% CI: 11.7~20.0)。最常见的 TRAEs 是天冬氨酸氨基转移酶升高(63 [43.2%])、丙氨酸氨基转移酶升高(54 [37.0%])和血肌酸磷酸激酶升高(51 [34.9%])。

相较于克唑替尼, 伊鲁阿克疗效体现出明显优势, 颅内抗肿瘤活性明显改善, 不良反应也在可控范围。一项随机、开放标签、III期研究(INSPIRE) [36]中, 292 位 ALK 阳性 NSCLC 患者被随机为伊鲁阿克组(180 mgqd), 克唑替尼组(250 mgbid)。结果显示, 伊鲁阿克组患者通过 IRC 评估 mPFS (27.7 个月 vs 14.6 个月; HR=0.34, 95% CI: 0.23~0.52, $P<0.0001$), ORR (93.0% vs 89.3%)。对于可测量基线 CNS 转移的患者, 伊鲁阿克组的颅内 ORR 显著上升(90.9% vs 60.0%)均占优势。且伊鲁阿克组 3 级或 4 级 TRAEs 的发生率无明显差异(51.7% vs 49.7%)。

3.3. 劳拉替尼

劳拉替尼疗效

目前, 劳拉替尼和阿来替尼是 ALK 阳性 NSCLC 首选药物。但是, 由于它们之间没有进行直接比较试验, 因此无法直接选出获胜者。与阿来替尼相比, 劳拉替尼在延缓疾病进展方面可能更有效, 尤其是在控制脑转移方面。劳拉替尼组的 3 年 PFS 率(64%)高于阿来替尼组(46.4%)。尽管反应率和总体颅内反应相似, 但劳拉替尼组的完全颅内缓解率更高, 12 个月时 CNS 疾病进展的累积发生率为阿来替尼组 9.4%, 劳拉替尼组为 2.8%。劳拉替尼的特殊毒性与血脂谱改变、外周水肿和认知影响有关, 与克唑替尼相比, 对心血管风险或生活质量没有影响。此外, 阿来替尼组因 AE 而永久停止治疗的比率在数值上高于劳拉替尼组(26% vs 7%)。总之, 尽管两种药物的 OS 数据尚不成熟, 劳拉替尼的疗效似乎高于阿来替尼, 同时保持了可控的毒性特征。

劳拉替尼作为第三代 ALK-TKI, 相较于一代 ALK-TKI (克唑替尼), 劳拉替尼 ALK 阳性 NSCLC 患者具有更好的抗肿瘤活性, 颅内反应频率更高, 但安全性方面依旧有待商榷。一项全球随机III期试验[37]中, 296 例既往未接受过转移性疾病全身治疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者随机分为两组, 分别接受劳拉替尼(100 mgqd)或克唑替尼(250 mgbid)治疗。劳拉替尼组在 12 个月时存活无疾病进展的患者百分比(78% vs 39%; HR = 0.28, 95% CI: 0.19~0.41, $P<0.001$), ORR (76% vs 58%)均显著提升; 在可测量脑转移的患者中, 劳拉替尼组出现颅内反应率明显更高(82% vs 23%)且劳拉替尼组治疗的患者中有 71%出现颅内完全反应。一项III期、随机、开放标签试验(CROWN) [38]中, 患有晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者随机分为两组, 接受劳拉替尼(100 mgqd)或克唑替尼(250 mgbid)治疗。结果显示, 劳拉替尼组 PFS 中位随访时间(36.7 个月 vs 29.3 个月)、PFS、ORR、颅内 ORR、颅内进展时间和缓解持续时间均有所改善。与克唑替尼组相比, 劳拉替尼发生更多的 3 级或 4 级 AE (主要是血脂水平改变) (72% vs 56%)。因 AE 而停止治疗的患者分别有 7%和 9% [37]。

4. KRASG12C-TKI

4.1. 索托拉西布

4.1.1. 索托拉西布疗效

KRASG12C 是一种特定的 KRAS 亚突变(即第 12 个密码子的甘氨酸被半胱氨酸取代), 约占所有 KRAS 突变的 40%, 而 KRAS G12C 是 NSCLC 中最常见的突变之一[39]。索托拉西布作为一种口服小分子靶向药物, 具有高选择性, 不可逆性, 能够显著抑制 KRASG12C 突变肿瘤细胞的生长[40]。是全球首个靶向 KRASG12C 突变的抗肿瘤药物(见表 2)。

索托拉西布在治疗携带 KRASp.G12C 突变的 NSCLC 患者时显示出优秀的临床活性, 且显示出其在安全性方面的优越性。在一项 I 期试验[41]中, 129 例患者(包含 59 例 NSCLC 患者)每天口服一次索托拉西布。结果显示, 在 NSCLC 亚组中, ORR 和 DCR 分别为 32.2%和 88.1%, mPFS6.3 个月。仅 15 例患者(11.6%)报告 3 级或 4 级 AE, 未报告剂量限制性毒性或治疗相关死亡。相较于传统的化疗手段, 索托拉西布安全性(死亡的相对风险降低 34%)和疗效如 mPFS(5.6 个月 vs 4.5 个月; HR=0.66, 95CI: 0.51~0.86; P=0.0017)也都展示出优越性[42]。此外, CodeBreaK100 的 2 年分析[43]中, 174 例在既往治疗后进展的 KRASG12C 突变、局部晚期或转移性 NSCLC 患者给予索托拉西布(960 mgqd), ORR 为 41%, mDOR 为 12.3 个月, PFS 为 6.3 个月, OS 为 12.5 个月, 且耐受性良好, 几乎没有晚发性治疗相关毒性, 为结论做出可靠临床依据支持。

4.1.2. 索托拉西布联合治疗的疗效

化疗作为传统的 NSCLC 治疗方法, 单药治疗 KRAS 突变型 NSCLC 效果相较于化疗(卡铂)联合索托拉西布, 抗肿瘤效果明显上升, 不良反应更少, 耐受性更好, 毒性更低[41]。值得注意的是, 不同的 KRAS 突变类型对化疗的敏感性不同, KRAS-G12C 肿瘤模型对紫杉烷类和培美曲塞反应较好, 但对顺铂反应较差, 这为不同突变类型联合治疗提供更优方案[44]。然而近期一项真实世界比较分析[45]中, 索托拉西布单药治疗的 mOS 优于多西他赛单联合索托拉西布。治疗大量临床证据表明, 免疫检查点抑制剂, 如阻断 PD-1 和 PD-L1 的免疫检查点轴, 可显著提高晚期癌症患者的生存率[46]。近期一项试验[47]对 NSCLC 患者队列进行免疫组化分析, 免疫印迹以评估 RASON 对 KRAS 的影响 G12C 系列下行信令以及体外和体内试验。结果显示, RASON 在 KRAS 的 NSCLC 中过表达 G12C 系列突变并与不良患者预后相关。RASON 基因敲除可显著降低 LSL-KRAS 的肺肿瘤负荷 G12D 系列; Trp53R172H/+小鼠。在 KRAS 中 G12C 系列 - 突变肺癌细胞系, RASON 过表达增强, 而 CRISPR 介导的敲除抑制体外增殖和体内肿瘤生长。揭示了 RASON 是 KRAS 的关键致癌调节因子, 确定 RASON 为 KRASG12C 突变的潜在治疗靶点, 为克服 KRASG12C 突变提供新靶点。

4.2. 阿达格拉西布

4.2.1. 阿达格拉西布疗效

相较于索托拉西布, 阿达格拉西布的半衰期显著更长(23 h vs 5 h), 因此采取 600 mg bid 给药方案可维持更高的血浆药物暴露量, 有助于对 KRAS G12C 蛋白起到更持久的共价抑制作用[48] [49]。

阿达格拉西布相较于传统化疗(多西他赛)具有显著的疗效优势。一项 III 期 KRYSTAL-12 试验(n=453)显示, 阿达格拉西布对比多西他赛 ORR(32% vs 9%), mPFS(5.5 个月 vs 3.8 个月; 风险比 HR 0.58; P < 0.001)均显著升高, 且阿达格拉西布组 ≥ 3 级 TRAEs 发生率并无显著变化(47% vs 46%) [50]。

4.2.2. 对脑转移患者治疗效果

阿达格拉西布对未接受治疗的 KRAS G12C 突变 NSCLC 脑转移患者表现出可观的中枢抗肿瘤活性, 颅内 ORR 为 42%、DCR 为 90%, 因此对于进展期脑转移患者可优先选用该药 [51]。

4.2.3. 阿达格拉西布不良反应

阿达格拉西布相关的 AE 通常为轻至中度, 且多发生在治疗早期。在 KRYSTAL-1 试验中, 所有接受阿达格拉西布联合西妥昔单抗治疗的患者均报告了 TRAEs, 但 3~4 级事件发生率仅为 27.7%, 且无 5 级事件报告[52]。临床试验中常见的 TRAEs 包括胃肠道相关毒性(腹泻、恶心和呕吐), 肝毒性(丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶升高)和疲劳, 但绝大部分可通过调整剂量、饮食调整、联合用药(如止泻药和止吐/止吐药)以及肝酶和电解质监测等手段缓解[53]。值得注意的是, 有病例报告首次描述了与阿达

格拉西布相关的多发性神经根炎, 患者出现症状后经泼尼松治疗和药物剂量调整后缓解。这一发现提示临床医生需警惕此类罕见不良反应, 并采取适当管理措施[54]。

5. 靶向治疗耐药机制与对策

5.1. 靶向治疗 NSCLC 的耐药机制

5.1.1. EGFR-TKI 耐药性的出现

靶向依赖性机制和靶点无关性机制均可导致 EGFR-TKI 耐药的出现, 但 EGFR T790M 突变(50%~60%)是第一代和第二代 EGFR-TKI 治疗后耐药性出现的最普遍形式(见图 2)。T790 残基位于 EGFR 蛋白的 ATP 结合口袋内, 通过增加蛋白质对 ATP 的亲合力来介导 TKI 抗性。当 T790M 与活化突变同时发生时, 实现半最大反应速率所需的 ATP 浓度会显著下降。该生化变化使 ATP 亲和力恢复到更接近野生型 EGFR 的水平, 从而导致了第一代和第二代 EGFR-TKI 耐药性的出现[55]。

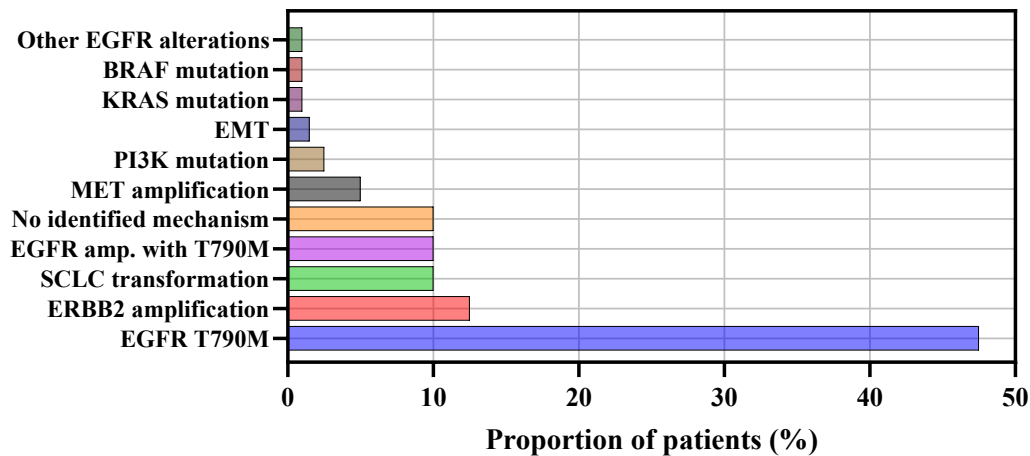


Figure 2. Mechanisms of acquired resistance following first- and second-generation EGFR-TKI treatment
图 2. 第一/二代 EGFR-TKI 治疗后耐药性出现的形式

5.1.2. ALK-TKI 耐药性的出现

在接受所有第二代 ALK-TKI 治疗后, 一种特定耐药突变 ALK G1202R 的频率显著增加。尽管 ALK G1202R 仅在 2% 的第一代 ALK-TKI (克唑替尼) 耐药样本中检测到, 但在接受第二代 ALK 抑制剂治疗期间病情进展的患者活检中, 21% 至 43% 检测到该细胞。这种改变通过立体阻碍对现有第一代和第二代 ALK-TKI 产生了高水平的抗性[56]。

有趣的是, 在劳拉替尼获得性耐药病例中可检出 C1156Y/L1198F 复合 ALK 突变; L1198F 突变阻碍劳拉替尼与激酶结构域结合, 介导三代 ALK-TKI 耐药, 但可逆转 C1156Y 造成的克唑替尼耐药, 使肿瘤重新恢复对一代 ALK-TKI 克唑替尼的敏感性[57]。

5.1.3. KRASG12C-TKI 耐药性的出现

目前, 细胞间变异性或肿瘤内异质性被认为是导致 KRAS-G12C-TKI 出现耐药性的主要原因。对接受 KRAS-G12C-TKI 处理的 KRAS-G12C 突变 NSCLC 细胞系进行单细胞 RNA 测序分析 ARS1620 证明, 合成新 KRAS-G12C 蛋白的细胞亚群而非野生型 KRAS 蛋白, 是适应性抗性的成因[58]。另一项研究表明, 由多种 RTK 介导的野生型 RAS 激活, 而非单一 RTK 介导, 是多种癌细胞系中 KRAS G12C-TKI

(ARS-1620 和索托拉西布)获得性耐药的原因[59]。此外, 多种旁路信号的代偿性激活和诱导 HER2 的适应性上调被证明为索托拉西布耐药的原因, 这为抑制耐药性提供全新思路[60]。

5.2. 针对靶向治疗出现耐药的新治疗方式

5.2.1. EGFR-TKI 耐药的对策

尽管奥西替尼显示出高反应率和更优的疗效, 其耐药性依然给 NSCLC 的治疗带来了新的挑战。我们给出了几种前沿的联合治疗方式来改善这一现状。在一项回顾性研究[61]中, 39 位表现出奥西替尼耐药性的 EGFRm 阳性的 NSCLC 患者接受奥西替尼(80 mgqd)和阿帕替尼(250 mgqd)联合治疗。结果显示, 奥西替尼与阿帕替尼联合治疗的 ORR 为 12.8%, DCR 为 79.5%, mPFS 为 4 个月(95% CI: 3.5~4.5)。此外, 36%的患者继续治疗超过 6 个月。

在一项小鼠模型试验[62]中, 通过分析翻译抑制分析(SCENITH)的 ATAC 测序和单细胞 ENergetlc 代谢发现, 卡洛妥昔单抗作为 CD105 中和抗体, 与奥西替尼联合用药降低慢循环转录组特征, 增加染色质可及性并有效减少慢循环细胞群, 而且恢复奥西替尼敏感性。奥西替尼联合卡洛妥昔单抗可以使敏感性恢复, 延长奥西替尼治疗益处。

阿美替尼联合安罗替尼治疗对第三代 EGFR-TKI 耐药的患者具有治疗效果, 且联合治疗耐药患者效果良好, AE 可控。一项回顾性研究[63]中, 16 位第三代 EGFR-TKI 耐药的 EGFRm 的 NSCLC 患者均给予阿美替尼联合安罗替尼治疗, ORR 为 25%, DCR 为 93.75%。6 个月和 12 个月的 PFS 发生率分别为 92.9% (95% CI: 80.3%~100.0%)和 84.4% (95% CI: 66.6%~100.0%)。

黄芩素和阿美替尼的组合可提高阿美替尼耐药 NSCLC 的抗肿瘤活性。一项试验[64]显示, 相较于单独使用黄芩素(20 mg/kg)或阿美替尼(15 mg/kg), 两种药物联用显著减弱了细胞增殖, 导致 Caspase-3、PARP 和 Caspase-9 裂解并下调 p-PI3K 和 p-Akt 的蛋白表达, 显著抑制裸鼠的肿瘤生长, 为提高阿美替尼耐药的 NSCLC 抗肿瘤活性提供新思路。

第三代 EGFR-TKI 对经典 EGFRm 和 EGFR T790M 突变的 NSCLC 具有良好的选择性, 但不可避免地会出现耐药性。伏美替尼对于第三代 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者, 尤其是因颅内病变进展而耐药的患者, 展现出了良好疗效。在一项真实世界研究[65]中, 39 位 EGFRm 的对奥西替尼或阿美替尼耐药 NSCLC 患者接受了伏美替尼(160 mg/d)治疗, 结果显示, DCR 为 79.5%, mPFS 为 4.7 个月, 最大 PFS 接近 13.8 个月, 优于既往报道。颅内进展患者(IP 组)的 mPFS 和 mOS 明显高于颅外进展患者(EP 组)(5.5 vs 3.2 个月, $P=0.0018$; 9.8 vs 6.7 个月, $P=0.021$)。表明伏美替尼在 IP 患者中的疗效突出, 且与奥西替尼或阿美替尼相比, 伏美替尼有更强的血脑屏障(Blood-brainBarrier, BBB)的渗透性。

5.2.2. ALK-TKI 耐药的对策

联合治疗是目前较为成熟的治疗方案。回顾性研究显示, 在合并 MET 扩增的 ALK 融合阳性 NSCLC 患者中, 劳拉替尼联合克唑替尼、阿来替尼联合卡马替尼的治疗方案均可带来一定临床获益[66]。

耐药持久细胞被认为有助于逆转 ALK-TKI 治疗患者产生的耐药性。利用局部巩固方法对抗残留病灶区域的持久细胞, 通过 CDK4/6 抑制对细胞周期进行操控, 识别维持持久状态的因素, 抑制导致转录的调控途径均可靶向耐药持久细胞。

一项病理报告[57]显示, 三代 ALK-TKI (劳拉替尼)可以使 ALK 耐药突变 L1198F 对一代 ALK-TKI 克唑替尼再过敏。在一位患有 ALK 重排肺癌的患者中, 由于 ALK 激酶结构域的突变, 对克唑替尼产生了耐药性。预计这种突变会导致氨基酸残基 1156 (C1156Y)处的酪氨酸取代半胱氨酸。她的肿瘤对第二代 ALK-TKI 没有反应, 但对劳拉替尼有反应。当她的肿瘤复发时, 耐药肿瘤的测序显示, 除了 C1156Y 突变外, 还有 ALK L1198F 突变。L1198F 取代通过对药物结合的空间干扰赋予对劳拉替尼的耐药性。然而,

L1198F 反常地增强了与克唑替尼的结合, 抵消了 C1156Y 的作用并使耐药癌症对克唑替尼重新敏感。患者再次接受克唑替尼治疗, 癌症相关症状和肝功能衰竭消退。这为逆转耐药性提供了一个新思路。

5.2.3. KRAS G12C-TKI 耐药的对策

HGF/MET 和 CXCL1/CXCR2 轴在耐药细胞中显著上调, 同时阻断 c-MET 和 CXCR2 受体可协同抑制细胞生长并逆转上皮-间充质转化[67]。MET 抑制剂(特泊替尼)联合质子泵抑制剂(奥美拉唑), 可通过下调 ENO1 和 LRP5/6 的磷酸化, 在索托拉西布耐药 NSCLC 中显示出活性[68]。曲妥珠单抗德鲁替康(T-DXd)与索托拉西布联用, 在耐药异种移植模型中实现了更深度和持久的肿瘤消退[60]。SOS1 抑制剂(BI-3406)联合阿达格拉西布治疗效果强于单用阿达格拉西布且与 RAS-MAPK 信号抑制更强相关。BI-3406 联合阿达格拉西布治疗还延缓了获得性耐药性的出现, 并诱导阿达格拉西布抗药模型的抗肿瘤反应出现[69]。另外, 有实验采用了两个携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者来源异种移植模型。相较于单独给药, 辛伐他汀和阿达格拉西布联合治疗的抑制肿瘤生长和耐药起始延迟现象显著更优。此外, 在携带 KRAS G12C 突变的小鼠模型中, 联合治疗相比单用治疗的抗肿瘤效果显著更强。值得注意的是, 未观察到显著体重下降, 提示安全性可接受[70]。

Table 2. Major resistance-associated mutations and therapeutic strategies for different targeted agents
表 2. 不同靶向药物主要耐药突变和治疗方案

主要耐药突变/机制		潜在应对策略
EGFR-TKI	EGFR T790M 突变	第三代 EGFR-TKI (奥西替尼/伏美替尼)
		奥西替尼和阿帕替尼联合治疗
		奥西替尼和卡洛妥昔单抗联合治疗
		阿美替尼和安罗替尼联合治疗
		黄芩素和阿美替尼联合治疗
		伏美替尼
ALK-TKI	1) ALK G1202R 频率增加 2) C1156Y/L1198F 复合突变	劳拉替尼和克唑替尼联合治疗
		阿来替尼和卡马替尼联合治疗
		靶向耐药持久细胞
		L1198F 突变使肿瘤对一代 ALK-TKI 再敏感
KRAS G12C-TKI	1) 细胞间变异性/肿瘤内异质性	同时阻断 c-MET 和 CXCR2 受体
	2) 合成新 KRAS-G12C 蛋白	MET 抑制剂联合奥美拉唑
	3) 激活 RTK 介导的野生型 RAS	AURKA 抑制剂联合索托拉西布
	4) 多种旁路信号代偿性激活	曲妥珠单抗德鲁替康联合索托拉西布
	5) HER2 适应性上调	SOS1 抑制剂联合阿达格拉西布
		辛伐他汀联合阿达格拉西布

6. 结语

越来越多研究表明, 靶向药物单药治疗或联合化疗、免疫检查点抑制剂及其他治疗手段, 可在一定程度上改善 NSCLC 患者的生存预后。

尤其是本文探讨的第三代 EGFR-TKI、新一代 ALK-TKI, 以及靶向 KRAS G12C 突变的新型药物,

在延长 mPFS、提升 ORR、控制中枢神经系统转移灶、克服耐药性方面均展现出显著优势。但目前仍存在诸多问题急需解决, 如治疗最优序贯方案尚未明确、部分药物联合用药后 AEs 难以管控、临床落地应用可行性存疑等。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Kratzer, T.B., Giaquinto, A.N., Sung, H. and Jemal, A. (2025) Cancer Statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **75**, 10-45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
- [2] Yu, F., Zheng, S., Yu, C., Gao, S., Shen, Z., Nar, R., *et al.* (2025) KRAS Mutants Confer Platinum Resistance by Regulating ALKBH5 Posttranslational Modifications in Lung Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e185149. <https://doi.org/10.1172/jci185149>
- [3] Li, M.S.C., Mok, K.K.S. and Mok, T.S.K. (2023) Developments in Targeted Therapy & Immunotherapy—How Non-Small Cell Lung Cancer Management Will Change in the Next Decade: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **11**, 358-358. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4444>
- [4] Sun, H., Li, M., Huang, W., Zhang, J., Wei, S., Yang, Y., *et al.* (2025) Thoracic Radiotherapy Improves the Survival in Patients with EGFR-Mutated Oligo-Organ Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors: A Multicenter, Randomized, Controlled, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 412-421. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02075>
- [5] Cheng, Y., He, Y., Li, W., Zhang, H., Zhou, Q., Wang, B., *et al.* (2021) Osimertinib versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, a Randomized Study. *Targeted Oncology*, **16**, 165-176. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00794-6>
- [6] Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B.C., Gray, J.E., Ohe, Y., *et al.* (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **382**, 41-50. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913662>
- [7] Ramalingam, S.S., Yang, J.C., Lee, C.K., Kurata, T., Kim, D., John, T., *et al.* (2018) Osimertinib as First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 841-849. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.7576>
- [8] Bak, M., Park, H., Lee, S., Lee, N., Ahn, M., Ahn, J.S., *et al.* (2025) The Risk and Reversibility of Osimertinib-Related Cardiotoxicity in a Real-World Population. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.10.003>
- [9] Le, X., Patel, J.D., Shum, E., Baik, C., Sanborn, R.E., Shu, C.A., *et al.* (2025) A Multicenter Open-Label Randomized Phase II Study of Osimertinib with and without Ramucirumab in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve EGFR-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (RAMOSE Trial). *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 403-411. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00533>
- [10] Planchard, D., Jänne, P.A., Cheng, Y., Yang, J.C., Yanagitani, N., Kim, S., *et al.* (2023) Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1935-1948. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306434>
- [11] Saito, R., Sugawara, S., Ko, R., Azuma, K., Morita, R., Maemondo, M., *et al.* (2023) Phase 2 Study of Osimertinib in Combination with Platinum and Pemetrexed in Patients with Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: The OPAL Study. *European Journal of Cancer*, **185**, 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.023>
- [12] Lu, S., Dong, X., Jian, H., Chen, J., Chen, G., Sun, Y., *et al.* (2022) AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3162-3171. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02641>
- [13] Niu, H., Song, F., Zhou, X., Jin, Q., Liu, Y., Luo, B., *et al.* (2025) Severe Hypotension Induced by Almonertinib: A Case Report with Literature Review and Clinical Insights. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1566768. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1566768>
- [14] Zhou, Q., Hu, Z., Li, X. and Tang, X. (2023) Almonertinib-Induced Interstitial Lung Disease in a Lung Adenocarcinoma Patient Complicated with Interstitial Lung Abnormality. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02367-x>
- [15] Felip, E., Cho, B.C., Gutiérrez, V., Alip, A., Besse, B., Lu, S., *et al.* (2024) Amivantamab Plus Lazertinib versus Osimertinib in First-Line EGFR-Mutant Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with Biomarkers of High-Risk Disease: A Secondary Analysis from Mariposa. *Annals of Oncology*, **35**, 805-816. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.541>

- [16] Shi, Y., Chen, G., Wang, X., Liu, Y., Wu, L., Hao, Y., *et al.* (2022) Central Nervous System Efficacy of Furmonertinib (AST2818) versus Gefitinib as First-Line Treatment for EGFR-Mutated NSCLC: Results from the FURLONG Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, 1297-1305. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.1143>
- [17] Sa, H., Shi, Y., Ding, C. and Ma, K. (2023) A Real-World Study of the Efficacy and Safety of Furmonertinib for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 7729-7742. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04726-x>
- [18] Hou, J., Li, H., Ma, S., He, Z., Yang, S., Hao, L., *et al.* (2022) EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00372-6>
- [19] Yang, G., Li, J., Xu, H., Sun, Y., Liu, L., Li, H., *et al.* (2021) Osimertinib for Chinese Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Diverse EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *Lung Cancer*, **152**, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.027>
- [20] Yang, G., Li, J., Xu, H., Yang, Y., Yang, L., Xu, F., *et al.* (2020) EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Chinese Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Molecular Heterogeneity and Treatment Outcome from Nationwide Real-World Study. *Lung Cancer*, **145**, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.014>
- [21] Shi, Y., Chen, G., Wang, X., Liu, Y., Wu, L., Hao, Y., *et al.* (2024) Patient-Reported Outcomes for the Phase 3 FURLONG Study of Furmonertinib versus Gefitinib as First-Line Therapy for Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **48**, Article ID: 101122. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101122>
- [22] Luping, Z., Cheng, Z., Pan, L. and Xu, X. (2025) An Atypical Case of Acute Thrombocytopenia Induced by Rivaroxaban in a Patient with NSCLC Undergoing Furmonertinib Treatment. *Asian Journal of Surgery*, **48**, 1327. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.08.146>
- [23] Wang, Z., Yu, Z., Fang, L., An, J., Xue, C., Zhou, X., *et al.* (2025) Effect of Furmonertinib on the Pharmacokinetics of Rivaroxaban or Apixaban *in Vivo*. *Journal of Chromatography B*, **1251**, Article ID: 124425. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2024.124425>
- [24] Cho, B.C., Ahn, M., Kang, J.H., Soo, R.A., Reungwetwattana, T., Yang, J.C., *et al.* (2023) Lazertinib versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from Laser301. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4208-4217. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00515>
- [25] Ahn, M., Han, J., Lee, K.H., Kim, S., Kim, D., Lee, Y., *et al.* (2019) Lazertinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from the Dose Escalation and Dose Expansion Parts of a First-In-Human, Open-Label, Multicentre, Phase 1-2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1681-1690. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30504-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30504-2)
- [26] Lee, S., Choi, J. and Lee, S.Y. (2025) Lazertinib-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Respirology Case Reports*, **13**, e70105. <https://doi.org/10.1002/rcr2.70105>
- [27] Brazel, D. and Nagasaka, M. (2024) MARIPOSA: Can Amivantamab and Lazertinib Replace Osimertinib in the Front-Line Setting? *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **15**, 41-47. <https://doi.org/10.2147/ltt.s453974>
- [28] Cho, B.C., Felip, E., Spira, A.I., Girard, N., Lee, J., Lee, S., *et al.* (2023) LBA14 Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results from MARIPOSA, a Phase III, Global, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **34**, S1306. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.062>
- [29] Mok, T., Camidge, D.R., Gadgeel, S.M., Rosell, R., Dziadziuszko, R., Kim, D., *et al.* (2020) 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. *Annals of Oncology*, **31**, 1056-1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
- [30] Zhou, C., Kim, S., Reungwetwattana, T., Zhou, J., Zhang, Y., He, J., *et al.* (2019) Alectinib versus Crizotinib in Untreated Asian Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALESIA): A Randomised Phase 3 Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 437-446. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30053-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30053-0)
- [31] Rodriguez, R.R., Dindak, J., Kline, J. and Raj, M.S. (2023) Alectinib-Induced Rash Unresponsive to Desensitization: A Case Report and Literature Review. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 261. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02558-6>
- [32] Kim, D., Gadgeel, S., Gettinger, S.N., Riely, G.J., Oxnard, G.R., Mekhail, T., *et al.* (2022) Brief Report: Safety and Antitumor Activity of Alectinib Plus Atezolizumab from a Phase 1b Study in Advanced Alk-Positive NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*, **3**, Article ID: 100367. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100367>
- [33] Watanabe, S., Sakai, K., Matsumoto, N., Koshio, J., Ishida, A., Abe, T., *et al.* (2022) Phase II Trial of the Combination of Alectinib with Bevacizumab in Alectinib Refractory Alk-Positive Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NLCTG1501). *Cancers*, **15**, Article 204. <https://doi.org/10.3390/cancers15010204>

- [34] Lin, J.J., Schoenfeld, A.J., Zhu, V.W., Yeap, B.Y., Chin, E., Rooney, M., *et al.* (2020) Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in Alk-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 258-265. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.014>
- [35] Shi, Y., Chen, J., Zhang, H., Zhang, Z., Zhang, Y., Wang, Z., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Iruplinalkib (WX-0593) in Alk-Positive Crizotinib-Resistant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Single-Arm, Multicenter Phase II Study (INTELLECT). *BMC Medicine*, **21**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02738-5>
- [36] Shi, Y., Chen, J., Yang, R., Wu, H., Wang, Z., Yang, W., *et al.* (2024) Iruplinalkib (WX-0593) versus Crizotinib in ALK TKI-Naïve Locally Advanced or Metastatic Alk-Positive NSCLC: Interim Analysis of a Randomized, Open-Label, Phase 3 Study (INSPIRE). *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 912-927. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.01.013>
- [37] Shaw, A.T., Bauer, T.M., de Marinis, F., Felip, E., Goto, Y., Liu, G., *et al.* (2020) First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2018-2029. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027187>
- [38] Solomon, B.J., Bauer, T.M., Mok, T.S.K., Liu, G., Mazieres, J., de Marinis, F., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of First-Line Lorlatinib versus Crizotinib in Patients with Advanced, Alk-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Analysis of Data from the Phase 3, Randomised, Open-Label CROWN Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **11**, 354-366. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00437-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00437-4)
- [39] Lim, T.K.H., Skoulidis, F., Kerr, K.M., Ahn, M., Kapp, J.R., Soares, F.A., *et al.* (2023) KRAS G12C in Advanced NSCLC: Prevalence, Co-Mutations, and Testing. *Lung Cancer*, **184**, Article ID: 107293. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107293>
- [40] Hansen, R., Peters, U., Babbar, A., Chen, Y., Feng, J., Janes, M.R., *et al.* (2018) The Reactivity-Driven Biochemical Mechanism of Covalent KRAS^{G12C} Inhibitors. *Nature Structural & Molecular Biology*, **25**, 454-462. <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0061-5>
- [41] Hong, D.S., Fakih, M.G., Strickler, J.H., Desai, J., Durm, G.A., Shapiro, G.I., *et al.* (2020) KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1207-1217. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917239>
- [42] de Langen, A.J., Johnson, M.L., Mazieres, J., Dingemans, A.C., Mountzios, G., Pless, M., *et al.* (2023) Sotorasib versus Docetaxel for Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer with KRAS^{G12C} Mutation: A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **401**, 733-746. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00221-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00221-0)
- [43] Dy, G.K., Govindan, R., Velcheti, V., Falchook, G.S., Italiano, A., Wolf, J., *et al.* (2023) Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients with Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3311-3317. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02524>
- [44] Sun, J., Hwang, D.W., Ahn, J.S., Ahn, M. and Park, K. (2013) Prognostic and Predictive Value of KRAS Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*, **8**, e64816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064816>
- [45] Johnson, M., Younan, D., Kent, S.T., Mesa-Frias, M., Alan Brookhart, M., Balasubramanian, A., *et al.* (2024) Real-World Comparative Effectiveness of Sotorasib versus Docetaxel in Second Line and beyond among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, **197**, Article ID: 107960. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107960>
- [46] Addeo, A., Banna, G.L., Metro, G. and Di Maio, M. (2019) Chemotherapy in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00264>
- [47] Wu, J., Xie, K., Zhang, Y., Zhang, W., Cheng, R., Zhang, Y., *et al.* (2025) RASON Promotes KRAS^{G12C}-Driven Tumor Progression and Immune Evasion in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03369-9>
- [48] Jänne, P.A., Riely, G.J., Gadgeel, S.M., Heist, R.S., Ou, S.I., Pacheco, J.M., *et al.* (2022) Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *New England Journal of Medicine*, **387**, 120-131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204619>
- [49] Fell, J.B., Fischer, J.P., Baer, B.R., Blake, J.F., Bouhana, K., Briere, D.M., *et al.* (2020) Identification of the Clinical Development Candidate MRTX849, a Covalent KRAS^{G12C} Inhibitor for the Treatment of Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 6679-6693. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02052>
- [50] Rosas, D., Barad, P., Wright, J. and Raez, L. (2026) KRAS G12C-Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer: From Resistant Salvage to Potential First-Line Backbone. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 6455. <https://doi.org/10.3390/ijms27146455>
- [51] Negrao, M.V., Spira, A.I., Heist, R.S., Jänne, P.A., Pacheco, J.M., Weiss, J., *et al.* (2023) Intracranial Efficacy of Adagrasib in Patients from the KRYSTAL-1 Trial with KRAS^{G12C}-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Who Have Untreated

- CNS Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 4472-4477. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00046>
- [52] Yaeger, R., Uboha, N.V., Pelster, M.S., Bekaii-Saab, T.S., Barve, M., Saltzman, J., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Adagrasib Plus Cetuximab in Patients with *KRAS*^{G12C}-Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, **14**, 982-993. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-0217>
- [53] Zhang, J., Johnson, M., Barve, M., Bazhenova, L., McCarthy, M., Schwartz, R., *et al.* (2023) Practical Guidance for the Management of Adverse Events in Patients with *KRAS*^{G12C}-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Adagrasib. *The Oncologist*, **28**, 287-296. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad051>
- [54] Leeuwenberg, K.E., ter Heine, R., Gijtenbeek, J.M.M. and van den Heuvel, M.M. (2024) Polyradiculitis as a Neurological Complication Associated with Adagrasib: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, **17**, 1289-1293. <https://doi.org/10.1159/000541988>
- [55] Westover, D., Zugazagoitia, J., Cho, B.C., Lovly, C.M. and Paz-Ares, L. (2018) Mechanisms of Acquired Resistance to First- and Second-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Annals of Oncology*, **29**, i10-i19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx703>
- [56] Choi, Y.L., Soda, M., Yamashita, Y., Ueno, T., Takashima, J., Nakajima, T., *et al.* (2010) EML4-ALK Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to ALK Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1734-1739. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1007478>
- [57] Shaw, A.T., Friboulet, L., Leshchiner, I., Gainor, J.F., Bergqvist, S., Brooun, A., *et al.* (2016) Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib *ALK* Resistance Mutation L1198F. *New England Journal of Medicine*, **374**, 54-61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1508887>
- [58] Xue, J.Y., Zhao, Y., Aronowitz, J., Mai, T.T., Vides, A., Qeriqi, B., *et al.* (2020) Rapid Non-Uniform Adaptation to Conformation-Specific *KRAS*(G12C) Inhibition. *Nature*, **577**, 421-425. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1884-x>
- [59] Ryan, M.B., Fece de la Cruz, F., Phat, S., Myers, D.T., Wong, E., Shahzade, H.A., *et al.* (2020) Vertical Pathway Inhibition Overcomes Adaptive Feedback Resistance to *KRAS*^{G12C} Inhibition. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1633-1643. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3523>
- [60] Ozakinci, H., Desai, B., Kalos, D., Chen, D., Henry, M., Solanki, H., *et al.* (2026) Pre-Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan Plus Sotorasib in *KRAS*^{G12C}-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer and Exploratory HER2 Profiling in Human Tumors. *Translational Lung Cancer Research*, **15**, 94-94. <https://doi.org/10.21037/tlcr-2025-1-1431>
- [61] Yang, X., Xia, Y., Xu, L., Liang, L., Zhuo, M., Wu, M., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Combination Treatment with Apatinib and Osimertinib after Osimertinib Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma—A Retrospective Analysis of a Multicenter Clinical Study. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 639892. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.639892>
- [62] Thiruvalluvan, M., Billet, S., Liu, Z., Lownik, J., Waissengrin, B., Kim, H., *et al.* (2025) CD105 Blockade Restores Osimertinib Sensitivity in Drug-Resistant EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Drug Resistance Updates*, **81**, Article ID: 101237. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2025.101237>
- [63] Zhang, Y., Wang, C., Zhao, J. and Wang, M. (2024) The Efficacy of Almonertinib and Anlotinib Combination Therapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Continued to Experience Cancer Progression during Third-Generation EGFR-TKI Treatment: A Retrospective Study. *Thoracic Cancer*, **15**, 1757-1763. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15399>
- [64] Chen, T., Zhang, P., Cong, X., Wang, Y., Li, S., Wang, H., *et al.* (2024) Synergistic Antitumor Activity of Baicalein Combined with Almonertinib in Almonertinib-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer Cells through the Reactive Oxygen Species-Mediated PI3K/Akt Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1405521. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405521>
- [65] Qi, R., Fu, X., Yu, Y., Xu, H., Shen, M., He, S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Re-Challenging 160 mg Fummonertinib for Advanced NSCLC after Resistance to Third-Generation EGFR-TKIs Targeted Agents: A Real-World Study. *Lung Cancer*, **184**, Article ID: 107346. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107346>
- [66] Dagogo-Jack, I., Kiedrowski, L.A., Heist, R.S., Lin, J.J., Meador, C.B., Krueger, E.A., *et al.* (2023) Efficacy and Tolerability of ALK/MET Combinations in Patients with Alk-Rearranged Lung Cancer with Acquired MET Amplification: A Retrospective Analysis. *JTO Clinical and Research Reports*, **4**, Article ID: 100534. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100534>
- [67] Cavazzoni, A., Pagano Mariano, M., Palladini, A., Digiacomio, G., La Monica, S., Bonelli, M., *et al.* (2026) Targeting HGF/MET and CXCL1/CXCR2 Axes Bypasses Resistance to *KRAS*^{G12C} Inhibitors in NSCLC. *Lung Cancer*, **213**, Article ID: 108939. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2026.108939>
- [68] Rosell, R., Jantus-Lewintre, E., Cao, P., Cai, X., Xing, B., Ito, M., *et al.* (2024) *KRAS*-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Therapy Based on Tepotinib and Omeprazole Combination. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 324. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01667-x>

-
- [69] Thatikonda, V., Lyu, H., Jurado, S., Kostyrko, K., Bristow, C.A., Albrecht, C., *et al.* (2024) Co-Targeting SOS1 Enhances the Antitumor Effects of KRAS^{G12C} Inhibitors by Addressing Intrinsic and Acquired Resistance. *Nature Cancer*, **5**, 1352-1370. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00800-6>
- [70] Lin, W., Chen, Q., Yang, Y., Gao, Y. and He, J. (2026) Targeting the Mevalonate Pathway with Statins Overcomes Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Experimental Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40164-026-00797-x>