中晚期非小细胞肺癌靶向治疗药物临床应用进展

李泓伯，杨　莹，虞永峰，陆　舜*
（上海交通大学医学院附属胸科医院肿瘤科，上海 200030）

摘要：靶向药物的临床应用在近 20 年来革新了携带可药用基因突变非小细胞肺癌患者的治疗策略，并带来显著生存获益。近年来，靶向药物的种类及临床应用不断扩展，在晚期至局部晚期不可切除患者的治疗，以及可切除患者围手术期治疗的应用均取得突破性成果。在晚期患者中，靶向药物与化疗或双抗类药物的联合治疗方案也为一线治疗及后线治疗提供新方案。同时，抗体偶联药物在晚期患者的后线治疗中取得积极进展。文章综述了靶向药物在中晚期非小细胞肺癌临床应用的研究进展。

关键词：靶向治疗；肺癌；非小细胞肺癌
中图分类号：R979.1 ＋ 9；R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）02-0107-016
引用：李泓伯, 杨莹, 虞永峰, 等. 中晚期非小细胞肺癌靶向治疗药物临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(2): 107-122.
DOI：10.13683/j.wph.2025.02.001

Progress in the clinical application of targeted therapy for intermediate and advanced non-small cell lung cancer

LI Hongbo, YANG Ying, YU Yongfeng, LU Shun*
(*Department of Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China*)

Abstract: The clinical use of targeted agents has revolutionized treatment strategies for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients carrying targetable mutations for two decades, and has resulted in significant survival benefits. In recent years, the types and clinical use of targeted agents have expanded, with breakthroughs in the treatment of advanced to locally advanced unresectable patients and perioperative adjuvant treatment of resectable patients. In advanced patients, the combination of targeted drugs with chemotherapy or dual-antibody drugs has also provided new options for first-line and subsequent treatment. Meanwhile, antibody-drug conjugates have made positive progress in the subsequent treatment of advanced patients. This article aimed to review the research progress of targeted drugs in the clinical application of intermediate and advanced NSCLC.

Key words: targeted therapy; lung cancer; non-small cell lung cancer

肺癌（lung cancer）是全球发病率及死亡占比最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）约占 85%[1]。靶向治疗的出现革新了 NSCLC 的治疗格局。近年来针对表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）融合突变、c-ros 原癌基因（c-ros oncogene，ROS）1 融合突变及间质表皮转化因子（mesenchymal to epithelial transition factor，MET）14 号外显子跳跃突变等靶点的靶向药物不断获批，凭借其良好的疗效及较化疗更低的毒性，为肺癌患者带来持久的临床获益。本文综述靶向药物在中晚期 NSCLC 中的应用进展，并讨论未来可能的发展方向。

收稿日期：2024-11-08
作者简介：李泓伯，博士研究生，研究方向：肿瘤内科。
通信作者：陆舜，主任医师，研究方向：肺癌的靶向治疗与免疫治疗。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（82030045、82202924）

1 可切除的中晚期 NSCLC

1.1 *EGFR* 突变患者术后辅助靶向治疗

目前，中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）已批准埃克替尼盐酸盐（icotinib hydrochloride）及奥希替尼（osimertinib）用于 *EGFR* 敏感突变的 NSCLC 患者术后辅助治疗。2024 年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）会议公布了Ⅲ期临床试验 ICTAN 研究（NCT01996098）的结果。该研究比较术后辅助化疗后埃克替尼辅助治疗 6 及 12 个月与无干预对Ⅱ～Ⅲa 期 NSCLC 患者的疗效。结果显示，埃克替尼治疗 12 个月组的中位无病生存期（disease-free survival，DFS）为 61.8 个月［95% 置信区间（confidence interval，CI）：43.3 ～ 80.3 个月］，埃克替尼治疗 6 个月组中位 DFS 为 63.2 个月（95%CI：44.8 ～ 81.6 个月），而无干预组为 23.7 个月（95%CI：16.5 ～ 30.9 个月）。埃克替尼辅助治疗 6 或 12 个月均能显著改善患者 DFS［风险比（hazard ratio，HR）＝ 0.41、0.40］，但埃克替尼辅助治疗 12 个月相比 6 个月未能显著改善 DFS［HR ＝ 0.97，P ＝ 0.89］及总生存期（overall survival，OS）（HR ＝ 1.00，P ＝ 0.99）[2]。提示埃克替尼辅助治疗可使患者获益，但长期应用无法增加临床获益。ICTAN 研究进一步巩固埃克替尼术后辅助治疗的地位，并为靶向药物辅助治疗策略提供新信息。

ADAURA 研究（NCT02511106）是一项Ⅲ期临床试验，旨在评估奥希替尼辅助治疗Ⅰb～Ⅲa 期携带 *EGFR* 敏感突变患者的效果。在Ⅱ～Ⅲa 期患者中，奥希替尼组中位 DFS 显著高于安慰剂组（65.8 个月 vs. 21.9 个月，HR ＝ 0.23，95%CI：0.18 ～ 0.30）[3]，奥希替尼组 5 年总生存率为 85%，安慰剂组为 73%（HR ＝ 0.49，95%CI：0.33 ～ 0.73，P ＜ 0.001）[4]。ADAURA 研究的结果为第 3 代 EGFR 酪氨酸激酶（tyrosine kinase inhibitor，TKI）奥希替尼在术后辅助治疗中的临床价值提供依据。

1.2 *ALK* 融合突变患者术后靶向辅助治疗

Ⅲ期临床试验 ALINA 研究（NCT03456076）比较阿来替尼（alatinib）辅助治疗与化疗对Ⅰb～Ⅲ期 *ALK* 融合突变患者的疗效。在Ⅱ～Ⅲa 期患者中，阿来替尼组 2 年 DFS 率为 93.8%，化疗组为 63.0%（HR ＝ 0.24，95%CI：0.13 ～ 0.45，P ＜ 0.001），但 OS 数据未成熟；同时，在意向治疗人群中观察到中枢神经系统（central nervous system，CNS）的 DFS 获益（HR ＝ 0.22，95%CI：0.08 ～ 0.58）[5]。目前，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）及 NMPA 已批准阿来替尼用于 *ALK* 融合突变患者的术后辅助治疗。ALINA 研究有望为 *ALK* 融合突变患者带来全新的治疗方案。

2 局部晚期不可切除的 NSCLC

对于局部晚期不可切除（部分Ⅲb、Ⅲc 期）的 NSCLC 患者，目前一线标准治疗为同步放化疗。根据 PACIFIC 研究 [6] 及 GEMSTONE-301 研究 [7]，NMPA 已批准度伐利尤单抗（duvalimumab）及舒格利单抗（sugemalimab）用于同步放化疗后巩固治疗。多项研究 [8—10] 显示，免疫巩固治疗对 *EGFR* 突变患者疗效欠佳，而靶向治疗对 *EGFR* 突变晚期患者表现出较好疗效。针对靶向治疗在这一部分患者中疗效的 RECEL 研究 [11] 及 LOGIK0902 研究 [12] 证实，第 1 代 EGFR-TKI 在联合放疗及序贯放化疗前的诱导治疗中具有显著临床获益。这些研究揭示靶向治疗在Ⅲ期不可切除的 *EGFR* 突变患者中的治疗前景，但同时也提示 EGFR-TKI 联合放疗面临着毒性叠加导致肺炎等不良反应发生风险增高的问题。故 EGFR-TKI 联合放疗 / 化疗的安全性仍需进一步研究。在这些研究的基础上，一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验，LAURA 研究（NCT03521154）探索奥希替尼巩固治疗对 *EGFR* 突变不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者的效果，其主要终点为无进展生存期（progression free survival，PFS）。结果显示，奥希替尼组中位 PFS 优于安慰剂组（39.1 个月 vs. 5.6 个月，HR ＝ 0.16，95%CI：0.10 ～ 0.24，P ＜ 0.001），

且奥希替尼组的客观缓解率（objective response rate，ORR）高于安慰剂组（57% vs. 33%），中位缓解持续时间（duration of response，DOR）也得到明显改善（36.9 个月 vs. 6.5 个月），同时不良反应均在可控范围[13]。LAURA 研究作为首个探索靶向治疗在不可切除的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者根治性放化疗后巩固治疗方案取得阳性结果的临床研究，有望为不可切除的Ⅲ期 NSCLC 患者带来新的治疗模式。

目前进行的临床研究集中在探索第 3 代 EGFR-TKI 在Ⅲ期不可切除的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者中的疗效。一类研究采用类似 LAURA 研究的模式，探索 EGFR-TKI 在同步放化疗后的巩固治疗方案，包括一项Ⅲ期临床试验正在探索阿美替尼（almonertinib）作为同步或序贯放化疗后的巩固治疗方案[14]，一项Ⅱ期临床试验探索拉泽替尼（lazetinib）在同步放化疗后的巩固治疗方案[15]。另一类研究探索 EGFR-TKI 与放疗或同步放化疗联合治疗，然后进行巩固 EGFR-TKI 治疗的模式，包括多项Ⅱ期及Ⅲ期临床试验[16—18]。这些研究的结果将为 EGFR-TKI 在Ⅲ期不可切除的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者治疗方案中的组合提供进一步的信息。

3 转移性 NSCLC

3.1 *EGFR* 经典突变

EGFR-TKI 靶向治疗是具有 *EGFR* 敏感突变的晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案[19]。然而，大多数 NSCLC 患者在接受 EGFR-TKI 靶向治疗 8 ～ 16 个月后会发生获得性耐药[20]。第 3 代 EGFR-TKI 包括奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼（furmonertinib）及贝福替尼（befotertinib）等[10,21—22]，针对 *EGFR*T790M 耐药突变，成为 *EGFR* 突变 NSCLC 患者一线治疗以及第 1/2 代 TKI 治疗后进展的二线治疗的优选方案。2023 年一项比较贝福替尼与埃克替尼对携带 *EGFR* 敏感突变局部晚期或晚期患者一线治疗效果的Ⅲ期临床试验（NCT04206072）结果表明，贝福替尼疗效优于埃克替尼（中位 PFS：22.1 个月 vs. 13.8 个月，HR ＝ 0.49，95%CI：0.36 ～ 0.68，$P < 0.001$）[23]。据此，贝福替尼被 NMPA 批准应用于 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的一线治疗。另一项全球性Ⅲ期临床试验 LASER301 研究（NCT04248829）证实，第 3 代 EGFR-TKI 拉泽替尼较吉非替尼（gefitinib）对 *EGFR* 经典突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者具有更好的疗效（中位 PFS：20.6 个月 vs. 9.7 个月，HR ＝ 0.45，95%CI：0.34 ～ 0.58，$P < 0.001$）[24]。目前拉泽替尼仅在韩国上市，正在等待 FDA 及 NMPA 的审核。此外，国产第 3 代 EGFR-TKI 奥瑞替尼（oritinib）及瑞齐替尼（rezivertinib）也获批用于接受 EGFR-TKI 治疗后进展且携带 *EGFR*T790M 突变的 NSCLC 患者[25—26]。但第 3 代 EGFR-TKI 同样无法避免耐药问题。为破解靶向治疗的耐药问题，目前研究集中在靶向治疗与其他治疗的联合方案（图 1）以及第 4 代 EGFR-TKI 的研发上。

3.1.1 EGFR-TKI 联合化疗

由于肿瘤的异质性，靶向治疗联合化疗具有较强的生物学合理性[27]。研究第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼联合含铂双药与吉非替尼单药对 *EGFR* 突变 NSCLC 患者疗效的Ⅲ期临床试验 NEJ009 研究（UMIN000006340）结果表明，一线使用靶向治疗联合化疗可显著延长患者 PFS（20.9 个月 vs. 11.9 个月，HR ＝ 0.49，95%CI：0.39 ～ 0.62，$P < 0.001$）[28]。随着第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼表现出优于第 1 代 EGFR-TKI 的临床疗效，基于第 3 代 EGFR-TKI 联合化疗的方案也在不断探索。Ⅱ期临床试验 OPAL 研究（jRCTs031180226）首次评估奥希替尼联合铂类、培美曲塞（pemetrexed）一线治疗对 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的安全性和有效性。结果显示，ORR 为 90.9%，中位 PFS 为 31.0 个月（95%CI：26.8 个月～未达到），不良反应均在可接受范围[29]。Ⅲ期临床试验 FLAURA2 研究（NCT04035486）评估 *EGFR* 突变的局部晚期或晚期 NSCLC 患者接受奥希替尼联合或不联合铂类化疗的效果。结果显示，奥希替尼联合化疗组的疗效优于奥希替尼单药组

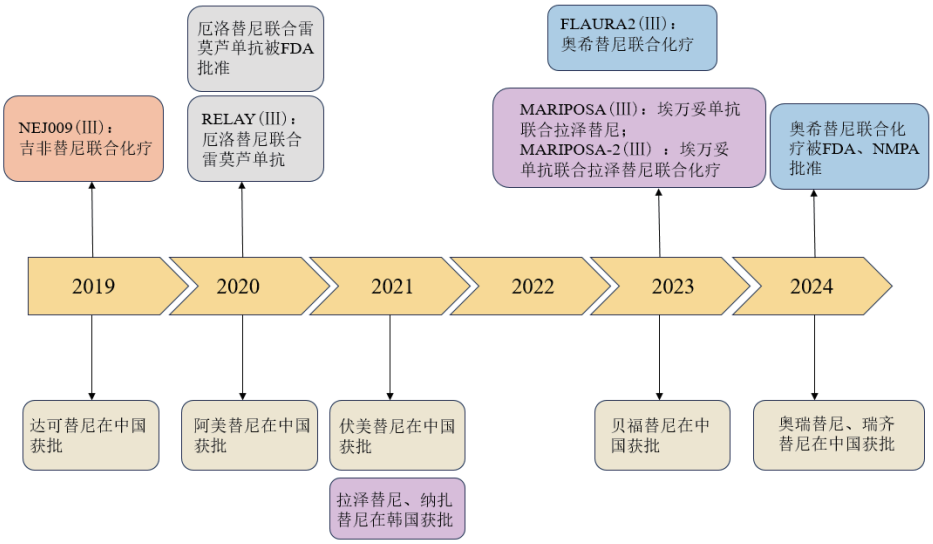


图 1　EGFR-TKI 主要研究及获批进展

Figure 1　The main research and approval progress of EGFR-TKI

（中位 PFS：25.5 个月 vs. 16.7 个月，HR ＝ 0.62，95%CI：0.49 ～ 0.79，$P < 0.001$），但联合治疗会导致 3 级及以上不良反应发生率增高[30]。在基线存在 CNS 转移的患者中，奥希替尼联合化疗组同样显示出更好的疗效（中位 PFS：30.2 个月 vs. 27.6 个月，HR ＝ 0.58，95%CI：0.33 ～ 1.01，$P = 0.054\ 8$）[31]。患者循环肿瘤细胞 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）分析显示，基线 ctDNA 检测显示存在 *EGFR* 突变的患者对奥希替尼联合化疗更为敏感（中位 PFS：24.8 个月 vs. 13.9 个月，HR ＝ 0.60，95%CI：0.45 ～ 0.80）；治疗 3 周后，在血浆 ctDNA 检测显示 *EGFR* 突变清除的患者中，奥希替尼联合化疗组及奥希替尼单药组的中位 PFS 分别为 27.6 和 15.2 个月（HR ＝ 0.51，95%CI：0.35 ～ 0.75）[32]。提示血液 ctDNA 检测或能预测患者是否可从联合治疗方案中获益。据此，FDA 及 NMPA 已批准奥希替尼联合含铂化疗用于 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的一线治疗。然而，旨在探索在 EGFR-TKI 治疗期间插入含铂化疗这一方案效果的 AGAIN 研究（III期临床试验，UMIN000020242）未能发现插入化疗方案在 OS 上的优势[33]。如何寻找适当的联合治疗方案仍有待进一步探索。

3.1.2　EGFR-TKI 联合其他靶向药物

由于 MET 通路改变是 EGFR-TKI 耐药的重要机制之一[34]，靶向 MET 及 EGFR 的联合治疗成为寻求突破 EGFR-TKI 耐药问题的热门方向之一。II 期临床试验 INSIGHT 研究（NCT01982955）结果表明，作为 EGFR-TKI 耐药的后线治疗，特泊替尼（tepotinib）联合吉非替尼较化疗能更好地改善存在 *MET* 扩增患者的中位 PFS（16.6 个月 vs. 4.2 个月，HR ＝ 0.13，90%CI：0.04 ～ 0.43）及中位 OS（37.3 个月 vs. 13.1 个月，HR ＝ 0.10，90%CI：0.02 ～ 0.36）[35]。Ⅰ期临床试验 CHRYSALIS 研究（NCT02609776）初步探索 EGFR-MET 双特异性抗体埃万妥单抗（amivantamab）与第 3 代 EGFR-TKI 拉泽替尼联合治疗方案[36]。在此基础上，III期临床试验 MARIPOSA 研究（NCT04487080）比较埃万妥单抗联合拉泽替尼与奥希替尼或拉泽替尼单药对 *EGFR* 突变 NSCLC 患者一线治疗的效果。埃万妥单抗联合拉泽替尼组的中位 PFS 显著优于奥

希替尼组（23.7 个月 vs. 16.6 个月，HR ＝ 0.70，95%CI：0.58 ～ 0.85，P ＜ 0.001）；但同时，联合用药组 3 级及以上不良反应发生率更高（75% vs. 43%）[37]。与第 3 代 EGFR-TKI 单药治疗相比，联合治疗方案的 PFS 获益更显著，有望为 *EGFR* 突变患者的一线治疗提供新选择。在克服第 3 代 EGFR-TKI 耐药方面，Ⅲ期临床试验 MARIPOSA-2 研究（NCT04988295）比较埃万妥单抗与拉泽替尼联合化疗对奥希替尼治疗后进展的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者的效果。结果表明，与化疗相比，埃万妥单抗＋化疗及埃万妥单抗＋拉泽替尼＋化疗的中位 PFS 显著延长（6.3 个月 vs. 8.3 个月 vs. 4.2 个月，HR ＝ 0.48、0.44，P ＜ 0.001）[38]。Ⅲ期临床试验 PALOMA-3 研究（NCT05388669）比较埃万妥单抗皮下注射与静脉注射联合拉泽替尼治疗 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者的效果。结果显示，皮下注射相较静脉注射可显著延长患者 OS（HR ＝ 0.62，95%CI：0.42 ～ 0.92，P ＝ 0.017），且安全性良好 [39]，提示埃万妥单抗给药途径可能会影响疗效。

3.1.3 第 4 代 EGFR-TKI

*EGFR*C797S 突变是第 3 代 EGFR-TKI 耐药的主要机制之一 [34]。针对存在 *EGFR*C797S 突变的第 4 代 EGFR-TKI 应运而生。Ⅰ/Ⅱ期临床试验 SYMPHONY 研究（NCT04862780）探索第 4 代 EGFR-TKI BLU-945 对接受 EGFR-TKI 治疗后进展 NSCLC 患者的疗效及安全性。108 例患者接受 BLU-945 单药治疗，剂量≥ 400 mg/d 时，48% 患者观察到肿瘤缩小；25 例患者接受 BLU-945 联合奥希替尼治疗，在 BLU-945 剂量≥ 300 mg/d 下，2 例患者达到部分缓解；单药组及联合组均表现出良好的耐受性 [40]。目前，还有多种第 4 代 EGFR-TKI 获批进入临床试验阶段 [41—43]，其结果将进一步阐明第 4 代 EGFR-TKI 的疗效。

3.2 *EGFR* 少见突变

*EGFR*20 号外显子插入突变是最常见的 *EGFR* 非典型突变 [44]。根据安德森癌症中心结构 - 功能分类系统，*EGFR*20 号外显子插入突变可分为 αC- 螺旋环内插入突变和 αC- 螺旋 C 末端插入突变，前者对 EGFR-TKI 广泛敏感，而后者则对 EGFR-TKI 反应性较差 [45]。FDA 批准埃万妥单抗用于正在接受含铂化疗或化疗后进展的 *EGFR*20 号外显子插入突变的局部晚期或晚期 NSCLC 患者 [46]。单臂Ⅱ期临床试验 WU-KONG6 研究（NCT05668988）评估舒沃替尼（sunvozertinib）对 *EGFR*20 号外显子插入突变且既往接受过一线含铂化疗患者的疗效，在 97 例可进行疗效分析评估的患者中，ORR 为 61%（95%CI：50% ～ 71%），且安全性可控 [47]。基于该结果，2023 年舒沃替尼被 NMPA 批准用于接受含铂化疗时或化疗后进展的 *EGFR*20 号外显子插入突变患者。在一线治疗方面，Ⅲ期临床试验 PAPILLON 研究（NCT04538664）比较埃万妥单抗联合化疗与化疗对既往未接受过系统治疗的 *EGFR*20 号外显子插入突变晚期 NSCLC 患者的疗效。埃万妥单抗＋化疗组 PFS 显著优于化疗组（11.4 个月 vs. 6.7 个月，HR ＝ 0.40，95%CI：0.30 ～ 0.53，P ＜ 0.001）[48]。目前，FDA 已批准埃万妥单抗联合化疗用于 *EGFR*20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。

EGFR 少见突变还包括 *EGFR*G719X、S768I 及 L861Q 等突变，其中 *EGFR*G719X 和 S768I 为 p 环和 α 螺旋压缩突变，EGFR-TKI 疗效较差 [49]。根据 LUX-LUNG2、3、6 研究的综合分析结果，FDA 已批准阿法替尼（afatinib）用于携带 *EGFR* 少见突变（L861Q、G719X、S768I）晚期 NSCLC 患者的治疗 [50]。Ⅲ期临床试验 ACHILLES/TORG1834 研究（jRCT031180175）进一步比较阿法替尼与化疗对携带 *EGFR* 少见突变患者的疗效。结果显示，阿法替尼组中位 PFS 显著优于化疗组（10.6 个月 vs. 5.7 个月，HR ＝ 0.422，95%CI：0.256 ～ 0.694，P ＝ 0.000 7），3 级及以上不良反应发生率分别为 43.8% 和 37.1%[51]。目前 *EGFR* 少见突变靶向药物选择有限，针对 *EGFR* 少见突变的靶向药物及联合治疗方

案仍在不断探索[52—53]。

3.3 *ALK* 融合突变

棘皮动物微管相关样蛋白4-ALK约为5%的NSCLC患者的驱动突变[54]，由于其对靶向治疗有较高的反应率，被誉为“钻石突变”。目前，NMPA批准的*ALK*突变靶向药物包括第1代克唑替尼（crizotinib），第2代阿来替尼、塞瑞替尼（ceritinib）、布格替尼（brigatinib）、恩沙替尼（ensartinib）、伊鲁阿克（iruplinalkib）、依奉阿克（envonalkib），第3代洛拉替尼（lorlatinib）[55—58]。Ⅲ期临床试验INSPIRE研究（NCT04632758）比较伊鲁阿克与克唑替尼对*ALK*融合突变NSCLC患者的疗效，其主要研究终点为PFS。结果显示，伊鲁阿克较克唑替尼能显著延长*ALK*融合突变患者的PFS（27.7个月 vs. 14.6个月，HR ＝ 0.34，95%CI：0.23 ～ 0.52，$P < 0.000\ 1$）；伊鲁阿克组ORR为93.0%（95%CI：87.5% ～ 96.6%），克唑替尼组ORR为89.3%（95%CI：83.1% ～ 93.7%），两组安全性相似[59]。据此，伊鲁阿克被NMPA批准用于*ALK*融合突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗。TQ-B3139-Ⅲ-01研究（NCT04009317）探索依奉阿克与克唑替尼一线治疗*ALK*融合突变晚期NSCLC患者的效果。结果显示，依奉阿克组及克唑替尼组的中位PFS分别为24.87和11.60个月（HR ＝ 0.47，95%CI：0.34 ～ 0.64，$P < 0.000\ 1$）[60]。据此，NMPA批准依奉阿克用于*ALK*融合突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗。2024年ASCO会议公布Ⅲ期临床试验CROWN研究（NCT03052608）5年随访数据。在晚期*ALK*融合突变NSCLC患者中，洛拉替尼组中位PFS为60.2个月（95%CI：57.4 ～ 61.6个月），克唑替尼组为55.1个月（95%CI：36.8 ～ 62.5个月）；洛拉替尼组未达到预期中位PFS（95%CI：64.3个月～未达到），克唑替尼组为9.1个月（95%CI：7.4 ～ 10.9个月）[61]。CROWN研究的长期随访数据进一步巩固洛拉替尼在*ALK*融合突变患者一线治疗中的地位。

目前，第4代ALK-TKI已在临床研究中表现出良好疗效。ALKOVE-1研究探索NVL-655对接受过第2、3代ALK-TKI治疗的*ALK*融合突变NSCLC患者的疗效。在51例疗效可评估患者中，ORR为39%；在ALK-TKI耐药患者中，ORR为54%[62]。该研究部分结果将进一步充实第4代ALK-TKI疗效相关证据。

3.4 鼠类肉瘤病毒癌基因（Kirsten rats arcoma viral oncogene homolog，KRAS）突变

10% ～ 15%肺腺癌患者携带*KRAS*突变，长期以来，针对*KRAS*突变的靶向药物研发面临巨大困难[63]。近年针对*KRAS*G12C突变的靶向药物取得突破性进展。一项Ⅲ期临床试验（NCT04303780）比较索托拉西布（sotorasib）与多西他赛（docetaxel）对既往接受过治疗的*KRAS*G12C突变患者的疗效。结果表明，索托拉西布能显著延长患者PFS（5.6个月 vs. 4.5个月，HR ＝ 0.66，95%CI：0.51 ～ 0.86，$P = 0.001\ 7$），且3级及以上不良反应发生率更低（33% vs. 40%）[64]。Ⅲ期临床试验KRYSTAL-12研究（NCT04685135）比较阿达格拉西布（adagrasib）与多西他赛对既往接受过治疗的*KRAS*G12C突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的疗效。结果显示，阿达格拉西布组PFS优于多西他赛组（5.49个月 vs. 3.84个月，HR ＝ 0.58，95%CI：0.45 ～ 0.76，$P < 0.000\ 1$），且安全性相似[65]。目前，索托拉西布及阿达格拉西布被FDA批准用于既往接受过系统治疗的*KRAS*G12C突变晚期NSCLC患者的后线治疗。一项Ⅱ期临床试验（NCT05005234）评估氟泽雷塞（fulzerasib）对既往接受过治疗的*KRAS*G12C突变NSCLC患者的疗效。结果显示，ORR为49.1%（95%CI：39.7% ～ 58.6%），中位PFS为9.7个月（95%CI：5.6 ～ 11.0个月），41.4%的患者发生3级及以上不良反应[66]。另一项研究（NCT05383898）评估格舒瑞昔（garsorasib）对既往接受过治疗的*KRAS*G12C突变局部晚期或晚期NSCLC患者的有效性及安全性。结果显示，ORR

为 50%(95%CI：41% ～ 59%)，PFS 为 7.6 个月(95%CI：5.6 ～ 9.7 个月)，3 级及以上不良反应发生率为 50%[67]。

为提高 KRASG12C 抑制剂的疗效，更多研究着眼于其与化疗、免疫治疗及靶向治疗的联合应用方案。Ⅰb 期临床试验 CodeBreaK101 研究 (NCT04185883) 结果表明，索托拉西布联合化疗具有治疗潜力，且安全性可控[68]。有Ⅰb/Ⅱ期临床试验探索 KRASG12C 抑制剂与抗程序性死亡受体 1、抗 EGFR 抗体及靶向药物联合应用作为一线治疗方案的前景，并取得较好的临床疗效[69]。另有Ⅰb/Ⅱ期临床试验 (NCT05379946、NCT06166836) 显示，KRASG12C 抑制剂格舒瑞昔联合 ifebemtinib 一线治疗 ORR 为 87.5%(95%CI：56.6% ～ 96.2%)，疾病控制率 (disease control rate，DCR) 为 93.8%(95%CI：63.6% ～ 98.5%)[70]。KROCUS 研究评估氟泽雷塞联合西妥昔单抗 (cetuximab) 对既往未经治疗的 *KRAS*G12C 突变晚期 NSCLC 患者的疗效。结果显示，ORR 为 80.0%(95%CI：56.3% ～ 94.3%)[71]。联合治疗方案可能为 *KRAS*G12C 突变患者带来新的一线治疗方案，进一步的Ⅲ期临床试验结果值得期待。

3.5 *ROS1* 融合突变

继第 1 代 ROS1-TKI 克唑替尼、恩曲替尼 (nitritinib) 后[72—73]，第 2 代 ROS1-TKI 也在临床研究中表现出良好疗效。Ⅰ/Ⅱ期临床试验 TRIDENT-1 研究 (NCT03093116) 评估第 2 代 ROS1-TKI 瑞普替尼 (repotrectinib) 对 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者的疗效。结果显示，ROS1-TKI 初治队列 ORR 为 79%(95%CI：68% ～ 88%)，中位 PFS 为 35.7 个月 (95%CI：24.6 个月～未达到)，3 级及以上不良反应发生率为 57%[74]。FDA 及 NMPA 已批准瑞普替尼用于 *ROS1* 融合突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。TRUST-I 研究 (NCT04919811) 评估他雷替尼 (taletrectinib) 对 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者的疗效。结果显示，在 ROS1-TKI 初治患者中，ORR 为 91%(95%CI：83% ～ 95%)；在接受过 ROS1-TKI 治疗的患者中，ORR 为 52%(95%CI：40% ～ 65%)[75]。一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验 (NCT03972189) 评估安奈克替尼 (unecritinib) 的安全性及抗肿瘤活性。其中Ⅱ期临床试验显示，ORR 为 80.2%(95%CI：71.5% ～ 87.1%)，PFS 为 16.5 个月 (95%CI：10.2 ～ 27.0 个月)[76]。据此，NMPA 已批准安奈克替尼用于 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者。

由于 *ROS1* 基因与 *ALK* 基因具有同源性[77]，获批的 ALK-TKI 也在向 *ROS1* 融合突变患者扩展适应证，并取得较好疗效。一项Ⅱ期临床试验 (NCT03612154) 评估洛拉替尼对既往未接受过 TKI 治疗的 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者的疗效。结果显示，所有患者的中位 PFS 及 OS 分别为 35.8 个月(95%CI：未达到～未达到)和未达到；初治患者和经治患者的 ORR 分别为 81% 及 46%(P = 0.042)，PFS 分别为未达到及 13.9 个月 (P = 0.25)，且具有良好的安全性[78]。该结果表明第 3 代 ALK-TKI 洛拉替尼对 *ROS1* 融合突变患者有一定的长期临床获益，具有纳入早期治疗方案的潜力。目前，美国国立综合癌症网络推荐使用恩曲替尼、克唑替尼及瑞普替尼作为 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者的一线治疗首选方案，塞瑞替尼作为可选方案。对于后线治疗，恩曲替尼、克唑替尼、瑞普替尼、塞瑞替尼及洛拉替尼均为推荐方案。克唑替尼、恩曲替尼、安奈克替尼及瑞普替尼相继获 NMPA 批准用于 *ROS1* 融合突变 NSCLC 患者[19]。

3.6 *MET*14 号外显子 (*MET* exon 14，*MET*ex14) 跳跃突变

赛沃替尼 (savolitinib) 是我国自主研发的针对 *MET*ex14 跳跃突变的靶向药物，2023 年其Ⅲ期临床试验 (NCT04923945) 结果公布。该研究中队列 2 纳入初治的 *MET*ex14 跳跃突变局部晚期或转移性 NSCLC 患者，ORR 为 59.5%(95%CI：48.3% ～ 70.1%)，中位 PFS 为 12.6 个月 (95%CI：

8.5个月～未达到），66.7%的患者发生3级及以上不良反应[79]。这一结果为赛沃替尼一线治疗*MET*ex14跳跃突变NSCLC患者提供新证据。VISION研究（NCT02864992）评估特泊替尼对*MET*ex14跳跃突变NSCLC患者的长期疗效和安全性。结果显示，ORR为51.4%（95%CI：45.8%～57.1%），中位DOR为18.0个月（95%CI：12.4～46.4个月），3级及以上不良反应发生率为34.8%[80]。KUNPENG研究（NCT04258033）中的队列1评估伯瑞替尼（bozitinib）对*MET*ex14跳跃突变晚期NSCLC患者的疗效。结果显示，ORR为75%（95%CI：61.1%～86.0%），中位PFS及OS分别为14.1和20.7个月[81]。目前，NMPA已批准特泊替尼、谷美替尼（glumetinib）、赛沃替尼、伯瑞替尼及卡马替尼（capmatinib）用于*MET*ex14跳跃突变NSCLC患者[82—84]。

3.7 *RET*融合突变

目前，获NMPA批准用于*RET*融合突变局部晚期或转移性NSCLC患者的靶向药物为普拉替尼（pralsetinib）及赛普替尼（selpercatinib）。ARROW研究显示，接受普拉替尼治疗的*RET*融合突变初治NSCLC患者ORR为72%（95%CI：60%～82%），中位PFS为13.0个月（95%CI：9.1个月～未达到）；既往接受过铂类化疗患者ORR为59%（95%CI：50%～67%），中位PFS为16.5个月（95%CI：10.5～24.1个月）[85]。LIBRETTO-431研究（NCT04194944）评估塞普替尼一线治疗与化疗联合或不联合免疫治疗对*RET*融合突变NSCLC患者的疗效。结果显示，塞普替尼组及对照组的中位PFS分别为24.8和11.2个月（HR＝0.46，95%CI：0.31～0.70，$P<0.001$），塞普替尼组ORR为84%（95%CI：76%～90%），对照组为65%（95%CI：54%～75%）[86]。

3.8 *BRAF*V600E突变

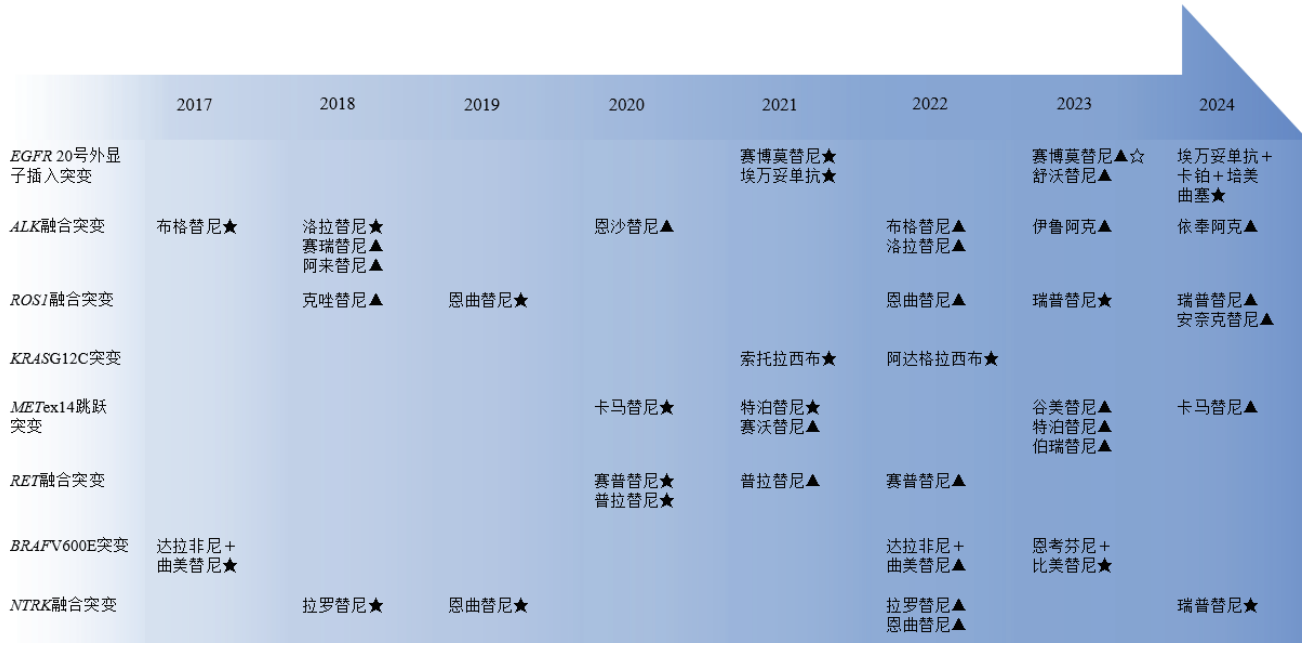
一项Ⅱ期临床试验（NCT01336634）评估达拉非尼（dabrafenib）联合曲美替尼（trametinib）治疗*BRAF*V600E突变晚期NSCLC患者的效果。结果显示，初治患者ORR为64%（95%CI：46%～79%），中位PFS为10.9个月（95%CI：7.0～16.6个月）[87]。PHAROS研究（NCT03915951）评估恩考芬尼（encorafenib）联合比美替尼（binimetinib）对*BRAF*V600E突变晚期NSCLC患者的疗效。结果显示，初治患者ORR为75%（95%CI：62%～85%），中位PFS未达到（95%CI：15.7个月～未达到）；既往接受过治疗的患者ORR为46%（95%CI：30%～63%），中位PFS为9.3个月（95%CI：6.2个月～未达到）[88]。

3.9 神经营养因子受体络氨酸激酶（neurotrophic tyrosine receptor kinase，NTRK）融合突变

目前，NMPA批准恩曲替尼及拉罗替尼（larotrectinib）用于*NTRK*融合突变晚期NSCLC患者的治疗[89—90]。TRIDENT-1研究（NCT03093116）评估瑞普替尼对*NTRK*融合突变NSCLC患者的疗效。结果显示，TKI初治患者ORR为62%（95%CI：38%～82%），TKI经治患者ORR为42%（95%CI：18%～71%），3级及以上不良反应发生率为51%[91]。据此，FDA批准瑞普替尼用于*NTRK*融合突变局部晚期或转移性实体瘤患者的治疗。截至2024年7月针对各靶点（除*EGFR*经典突变外）的靶向药物获批情况见图2。

3.10 人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）-2突变

目前，尚未有针对*HER-2*突变的靶向药物获NMPA批准上市。Beamion LUNG-1研究（NCT04886804）探索宗格替尼（zongertinib）对*HER-2*突变晚期NSCLC患者的疗效。该研究是一项Ⅰa/Ⅰb期临床试验，其中Ⅰa期试验所纳入的36例可评估的NSCLC患者ORR为58%，中位PFS未达到；Ⅰb期试验所纳入的42例NSCLC患者ORR为73.9%[92]。SOHO-01研究（NCT05099172）探索BAY2927088对既往接受过治疗的*HER-2*突变晚期NSCLC患者的疗效。结果显示，ORR为



注：★ FDA 批准；▲ NMPA 批准；☆ FDA 撤销批准。

Note: ★ FDA approvaled; ▲ NMPA approvaled; ☆ FDA revoked approval

图 2　罕见靶点靶向药物获批情况

Figure 2　Approval status of rare targeted drugs

70%，中位 PFS 为 8.1 个月（95%C：4.4 个月～未达到）[93]。针对 *HER-2* 突变的抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）将在下文阐述。

3.11　ADC

ADC 是一类通过连接子组合单克隆抗体与细胞毒药物形成的新型药物 [94]，其能精准靶向肿瘤细胞，为肿瘤患者带来全新的治疗手段。目前，应用于肺癌的 ADC 药物靶点主要包括滋养层表面细胞抗原（trophoblast cell surface antigen，TROP）-2、HER-2、HER-3 及细胞间质上皮转化因子（cellular-mesenchymal epithelial transition factor，c-MET）。

3.11.1　TROP-2 ADC

TROPION-Lung01 研究（NCT04656652）评估德达博妥单抗（datopotamab deruxtecan，Dato-DXd）与多西他赛对既往接受过治疗的晚期 NSCLC 患者的疗效。结果显示，Dato-DXd 较多西他赛能显著改善患者 PFS（4.4 个月 vs. 3.7 个月，HR ＝ 0.75，95%CI：0.62 ～ 0.91，*P* ＝ 0.004）；Dato-Dxd 组及多西他赛组 ORR 分别为 26.4% 和 12.8%，3 级及以上不良反应发生率分别为 24.6% 和 41.4%；亚组分析显示，非鳞状细胞癌患者 PFS 改善更为显著 [95]。ICARUS-Lung01 研究（NCT04940325）得到相似结果，ORR 为 26.0%（95%CI：17.4% ～ 34.6%），中位 PFS 为 3.6 个月（95%CI：2.6 ～ 6.0 个月）[96]。TROPION-Lung05 研究（NCT04484142）评估 Dato-DXd 在接受过靶向治疗及含铂化疗、携带可靶向基因改变的 NSCLC 患者中的疗效。结果显示，ORR 为 35.8%，DCR 为 78.8%，*EGFR* 突变患者 ORR 为 43.6%[97]。提示 Dato-Dxd 在 *EGFR* 突变患者后线治疗中或有临床价值。EVOKE-01 研究（NCT01631552）比较戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan）与多西他赛对化疗联合免疫治疗后进展的转移性 NSCLC 患者的疗效和安全性。戈沙妥珠单抗组 OS 虽较多西他赛组有所改善，但差异无统

计学意义[98]。一项Ⅱ期临床试验（NCT04152499）探索芦康沙妥珠单抗（sacituzumab tirumotecan）对晚期NSCLC患者的疗效。结果显示，ORR为43.6%，中位PFS为7.2个月（95%CI：5.4～11.3个月）；在*EGFR*突变患者中，ORR为60%，中位PFS为11.5个月（95%CI：5.7～12.9个月）[99]。

在联合治疗方面，TROPION-Lung02研究（NCT04526691）评估Dato-DXd联合帕博利珠单抗（pembrolizumab）联合或不联合铂类化疗对NSCLC患者的疗效。二联组和三联组ORR分别为38%（95%CI：25%～54%）和47%（95%CI：34%～60%），中位PFS分别为10.8个月（95%CI：8.3～15.2个月）和7.8个月（95%CI：5.5个月～未达到）；在初治队列中，二联组和三联组ORR分别为60%（95%CI：36%～81%）和55%（95%CI：39%～70%）；总体3级及以上不良反应发生率为61%[100]。OptiTROP-Lung01研究（NCT05351788）评估芦康沙妥珠单抗联合程序性死亡配体1抑制剂KL-A167一线治疗晚期NSCLC患者的效果，根据药物剂量分为1A及1B队列。结果显示，队列1A的ORR为48.6%，中位PFS为15.4个月（95%CI：6.7个月～未达到）；队列1B的ORR为77.6%，中位PFS数据尚未成熟[101]。

3.11.2 HER-2 ADC

DESTINY-Lung02研究（NCT04644237）评估德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan）对既往接受过含铂化疗的*HER-2*突变NSCLC患者的疗效。5.4 mg/kg组及6.4 mg/kg组的ORR分别为49%（95%CI：39.0%～59.1%）和56.0%（95%CI：41.3%～70.0%），3级及以上不良反应发生率则分别为38.6%和58.0%[102]。目前，FDA已批准德曲妥珠单抗用于既往接受过全身治疗的局部晚期或转移性*HER-2*突变实体瘤患者。一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验（NCT04818333）探索SHR-A1811对*HER-2*突变晚期NSCLC患者的疗效，在Ⅱ期队列中ORR为41.9%（95%CI：27.0%～57.9%），中位PFS为8.4个月（95%CI：7.1～15.0个月）[103]。

3.11.3 HER-3 ADC

U31402-A-U102是一项评估HER-3 ADC药物patritumab deruxtecan治疗晚期NSCLC的Ⅰ期临床试验（NCT03260491），纳入接受EGFR-TKI及铂类化疗后疾病进展的NSCLC患者。结果显示，ORR为41.0%（95%CI：30.0%～52.7%），中位PFS为6.4个月（95%CI：4.4～10.8个月），中位OS为16.2个月（95%CI：11.2～21.9个月），76.5%的患者发生3级及以上不良反应[104]。HERTHENA-Lung01研究（NCT04619004）进一步评估patritumab deruxtecan对既往接受过EGFR-TKI治疗和化疗的*EGFR*突变晚期NSCLC患者的疗效。结果显示，ORR为29.8%（95%CI：23.9%～36.2%），中位PFS为5.5个月（95%CI：5.1～5.9个月），中位OS为11.9个月（95%CI：11.2～13.1个月）[105]。

3.11.4 c-Met ADC

LUMINOSITY研究（NCT03539536）评估telisotuzumab vedotin对既往接受过治疗的局部晚期或晚期c-Met过表达NSCLC患者的疗效。结果显示，总体ORR为28.6%（95%CI：21.7%～36.2%）；c-Met高表达组（≥50%肿瘤细胞具有3^+染色）ORR为34.6%（95%CI：24.2%～46.2%），c-Met中表达组（25%～＜50%肿瘤细胞具有3^+染色）为22.9%（95%CI：14.4%～33.4%）[106]。在联合治疗方面，一项Ⅰb期临床试验（NCT02099058）评估elisotuzumab vedotin联合厄洛替尼（erlotinib）治疗c-Met阳性NSCLC患者的效果，结果显示，总体中位PFS为5.9个月（95%CI：2.8个月～未达到），ORR为30.6%（95%CI：16.3%～48.1%）；c-Met高表达（组织学评分≥225）患者ORR为52.6%[107]。

4 结语

近年来，靶向药物相关研究不断取得新进展，靶向治疗在NSCLC患者的临床应用不断拓展。靶向药物与化疗及其他抗肿瘤药物的联用方案也取得可喜突破。对于一些罕见靶点，尤其是过去难以成

靶或靶向药物疗效不佳的位点（如 *KRAS* 突变），靶向药物的研发取得突破性进展，更多靶向治疗方案获批应用于临床治疗。同时，ADC 药物作为新兴的抗肿瘤药物，也在后线治疗中展示出在 PFS 及 ORR 方面的优势，但仍需更多前瞻性临床研究验证其在 OS 方面的获益。目前，获得性耐药仍然是靶向药物面临的主要困境，如何在众多靶向药物中兼顾疗效与安全性选择适当的联合治疗方案以克服耐药，将是未来靶向治疗发展的重要方向。

参考文献：

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] WANG SY, LONG H, LI N, *et al*. Adjuvant icotinib of 12 months or 6 months versus observation following adjuvant chemotherapy for resected *EGFR*-mutated stage Ⅱ－Ⅲa non-small-cell lung cancer(ICTAN, GASTO1002): a randomized phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8004.

[3] HERBST RS, WU YL, JOHN T, *et al*. Adjuvant osimertinib for resected *EGFR*-mutated stage Ⅰb－Ⅲa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase Ⅲ randomized ADAURA trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(10): 1830-1840.

[4] TSUBOI M, HERBST RS, JOHN T, *et al*. Overall survival with osimertinib in resected *EGFR*-mutated NSCLC[J]. N Engl J Med, 2023, 389(2): 137-147.

[5] WU YL, DZIADZIUSZKO R, AHN JS, *et al*. Alectinib in resected *ALK*-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 390(14): 1265-1276.

[6] ANTONIA SJ, VILLEGAS A, DANIEL D, *et al*. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919-1929.

[7] ZHOU Q, CHEN M, JIANG O, *et al*. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage Ⅲ non-small-cell lung cancer in China(GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 209-219.

[8] MOK TS, WU YL, THONGPRASERT S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[9] ZHOU CC, WU YL, CHEN GY, *et al*. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer(OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.

[10] SORIA JC, OHE Y, VANSTEENKISTE J, *et al*. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[11] XING LG, WU G, WANG LH, *et al*. Erlotinib versus etoposide/cisplatin with radiation therapy in unresectable stage Ⅲ epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 109(5): 1349-1358.

[12] HOTTA K, SAEKI S, YAMAGUCHI M, *et al*. Gefitinib induction followed by chemoradiotherapy in *EGFR*-mutant, locally advanced non-small-cell lung cancer: LOGIK0902/OLCSG0905 phase Ⅱ study[J]. ESMO Open, 2021, 6(4): 100191.

[13] LU S, KATO T, DONG XR, *et al*. Osimertinib after chemoradiotherapy in stage Ⅲ *EGFR*-mutated NSCLC[J]. N Engl J Med, 2024, 391(7): 585-597.

[14] ClinicalTrials.gov. A phase Ⅲ, randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study of almonertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer(stage Ⅲ) who have not progressed following definitive, platinum-based chemoradiation therapy[EB/OL]. [2024-08-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951635.

[15] CHOI J, LEE JE, CHOI CM, *et al*. A phase Ⅱ, multicenter study of lazertinib as consolidation therapy in patients with locally advanced, unresectable, *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer(stage Ⅲ) who have not progressed following definitive, platinum-based, chemoradiation therapy(PLATINUM trial)[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(23): 3431-3435.

[16] ZHU LC, ZOU CL, ZHANG ZC, *et al*. Thoracic radiotherapy and concurrent almonertinib for unresectable

stage Ⅲ *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2 study[J]. Bio Med Central Cancer, 2021, 21(1): 511.

[17] ClinicalTrials.gov. Effectiveness and safety of dynamic MRD guiding treatment after aumolertinib induction therapy of *EGFR*-mutation-positive unresectable stage Ⅲ non-small cell lung cancer in the MDT diagnostic model: an open-label, multicenter, randomized, phase Ⅲ study[EB/OL]. [2024-08-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04841811.

[18] ClinicalTrials.gov. A single arm, prospective, open clinical study of combination of almonertinib and concurrent chemoradiotherapy in unresectable stage Ⅲ NSCLC With *EGFR* mutation[EB/OL]. [2024-08-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04952168.

[19] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, *et al*. NCCN Guidelines® Insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(4): 340-350.

[20] YU HA, ARCILA ME, REKHTMAN N, *et al*. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with *EGFR*-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.

[21] LU S, DONG XR, JIAN H, *et al*. AENEAS: A randomized phase Ⅲ trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastaticnon-small-cell lung cancer with *EGFR* exon 19 deletion or L858R mutations[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(27): 3162-3171.

[22] SHI YK, CHEN GY, WANG X, *et al*. Furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line therapy for Chinese patients with locally advanced or metastatic *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (FURLONG): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(11): 1019-1028.

[23] LU S, ZHOU JY, JIAN H, *et al*. Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with *EGFR*-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(10): 905-915.

[24] CHO BC, AHN MJ, KANG JH, *et al*. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(26): 4208-4217.

[25] WU SM, WANG K, CANG SD, *et al*. Efficacy and safety of rezivertinib (BPI-7711) in patients with locally advanced or metastatic/recurrent *EGFR* T790M-mutated NSCLC: a phase Ⅱ b, multicenter, single-arm, open-label study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16 suppl): 9098.

[26] XIONG AW, REN SX, LIU HM, *et al*. Efficacy and safety of SH-1028 in patients with *EGFR* T790M-positive NSCLC: a multicenter, single-arm, open-label, phase 2 trial[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(10): 1216-1226.

[27] YANG Z, TAM KY. Combination strategies using EGFR-TKI in NSCLC therapy: learning from the gap between pre-clinical results and clinical outcomes[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2): 204-216.

[28] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, *et al*. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123.

[29] SAITO R, SUGAWARA S, KO R, *et al*. 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[J]. Eur J Cancer, 2023, 185: 83-93.

[30] PLANCHARD D, JANNE PA, CHENG Y, *et al*. Osimertinib with or without chemotherapy in *EGFR*-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2023, 389(21): 1935-1948.

[31] JANNE PA, PLANCHARD D, KOBAYASHI K, *et al*. CNS Efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(7): 808-820.

[32] JANNE PA, KOBAYASHI K, ROBICHAUX J, *et al*. Abstract CT017: FLAURA2: Exploratory analysis of baseline (BL) and on-treatment plasma EGFRm dynamics in patients (PTS) with EGFRm advanced NSCLC treated with first-line (1L) osimertinib (OSI) ± platinum-pemetrexed[J]. Cancer Res, 2024, 84(7 supplement): CT017.

[33] KANDA S, NIHO S, KURATA T, *et al*. A phase Ⅲ study comparing EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy and EGFR-TKI with inserted cisplatin (CDDP) plus pemetrexed (PEM) as a first-line treatment in patients (PTS) with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) harboring *EGFR* activating mutation (EGFR-NSqNSCLC): JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study[J]. J Clini Oncol, 2023, 41(17 suppl):

LBA9009.

[34] RAMALINGAM SS, CHENG Y, ZHOU C, *et al*. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase Ⅲ FLAURA study[J]. Ann Oncol, 2018, 29: 740.

[35] LIAM CK, AHMAD AR, HSIA TC, *et al*. Randomized trial of tepotinib plus gefitinib versus chemotherapy in *EGFR*-mutant NSCLC with EGFR inhibitor resistance due to MET amplification: INSIGHT final analysis[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(10): 1879-1886.

[36] CHO BC, KIM DW, SPIRA AI, *et al*. Amivantamab plus lazertinib in osimertinib-relapsed *EGFR*-mutant advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(10): 2577-2585.

[37] CHO BC, LU S, FELIP E, *et al*. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated *EGFR*-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2024, 391(16): 1486-1498.

[38] PASSARO A, WANG J, WANG Y, *et al*. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase Ⅲ MARIPOSA-2 study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(1): 77-90.

[39] LEIGHL NB, AKAMATSU H, LIM SM, *et al*. Subcutaneous amivantamab vs intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated, advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): Primary results, including overall survival(OS), from the global, phase 3, randomized controlled PALOMA-3 trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17 suppl): LBA8505.

[40] ELAMIN YY, NAGASAKA M, SHUM E, *et al*. BLU-945 monotherapy and in combination with osimertinib(OSI) in previously treated patients with advanced *EGFR*-mutant(EGFRm) NSCLC in the phase 1/2 SYMPHONY study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16 suppl): 9011.

[41] SPIRA AI, SPIGEL DR, CAMIDGE DR, *et al*. A phase 1/2 study of the highly selective EGFR inhibitor, BLU-701, in patients with *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16 suppl): TPS9142

[42] ClinicalTrials.gov. A phase Ⅰ, open-label, multicenter, dose escalation and expansion study to evaluate the tolerance and pharmacokinetics of TQB3804 in subjects with advanced malignant tumors[EB/OL]. [2024-08-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128085.

[43] ClinicalTrials.gov. A phase 1/2, open-label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of BBT-176 in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) who progressed following prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor(EGFR-TKI) agent[EB/OL]. [2024-08-20]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820023.

[44] ROBICHAUX JP, ELAMIN YY, TAN Z, *et al*. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 638-646.

[45] ROBICHAUX JP, LE XN, VIJAYAN RSK, *et al*. Structure-based classification predicts drug response in *EGFR*-mutant NSCLC[J]. Nature, 2021, 597(7878): 732-737.

[46] CHON K, LARKINS E, CHATTERJEE S, *et al*. FDA approval summary: Amivantamab for the treatment of patients with non-small cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertion mutations[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(17): 3262-3266.

[47] WANG MZ, FAN Y, SUN ML, *et al*. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and *EGFR* exon 20 insertion mutation(WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(3): 217-224.

[48] ZHOU CC, TANG KJ, CHO BC, *et al*. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with *EGFR* exon 20 insertions[J]. N Engl J Med, 2023, 389(22): 2039-2051.

[49] KOBAYASHI Y, MITSUDOMI T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9): 1179-1186.

[50] YANG JCH, SEQUIST LV, GEATER SL, *et al*. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 830-838.

[51] MIURA S, TANAKA H, MISUMI T, *et al*. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naive non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase Ⅲ study(ACHILLES/TORG1834)[J]. Ann Oncol, 2023, 34: S1310-S1311.

[52] WU FY, ZHOU F, ZHAO FY, *et al*. A phase 2a study evaluating the efficacy and safety of sutetinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon *EGFR* mutations[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16 suppl): 9131.

[53] CHO BC, WANG YS, FELIP E, *et al*. Amivantamab plus lazertinib in atypical *EGFR*-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from CHRYSALIS-2[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8516.

[54] GOU LY, WU YL. Prevalence of driver mutations in non-small-cell lung cancers in the People's Republic of China[J]. Lung Cancer (Auckl), 2014, 5: 1-9.

[55] 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.

[56] 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.

[57] CAMIDGE DR, KIM HR, AHN MJ, *et al*. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naive 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.

[58] HORN L, WANG ZP, WU G, *et al*. Ensartinib *vs* crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2021, 7(11): 1617-1625.

[59] SHI YK, CHEN JH, YANG RX, *et al*. Iruplinalkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naive locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC: interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 study (INSPIRE)[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(6): 912-927.

[60] YANG YP, MIN J, YANG N, *et al*. Envonalkib versus crizotinib for treatment-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter, open-label, phase Ⅲ trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 301.

[61] SOLOMON BJ, LIU G, FELIP E, *et al*. Lorlatinib *vs* crizotinib in treatment-naïve patients with advanced ALK + non-small cell lung cancer: 5-year progression-free survival and safety from the CROWN study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17 suppl): LBA8503.

[62] LIN JJ, JOHNSON M, FELIP E, *et al*. Abstract B154: Safety and preliminary activity of the selective ALK inhibitor NVL-655 in patients with ALK fusion-positive solid tumors[J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(12 supplement): B154.

[63] URAS IZ, MOLL HP, CASANOVA E. Targeting *KRAS* mutant non-small-cell lung cancer: past, present and future[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4325.

[64] DE LANGEN AJ, JOHNSON ML, MAZIERES J, *et al*. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with *KRAS*G12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10378): 733-746.

[65] MOK TSK, YAO WX, DURUISSEAUX M, *et al*. KRYSTAL-12: Phase 3 study of adagrasib versus docetaxel in patients with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a *KRAS*G12C mutation[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17 suppl): LBA8509.

[66] ZHOU Q, MENG XJ, SUN LH, *et al*. Efficacy and safety of KRAS G12C inhibitor IBI351 monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: results from a phase 2 pivotal study[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(12): 1630-1639.

[67] LI ZM, DANG XM, HUANG DZ, *et al*. Garsorasib in patients with *KRAS*G12C-mutated non-small-cell lung cancer in China: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12(8): 589-598.

[68] LI BT, CLARKE JM, FELIP E, *et al*. Sotorasib plus carboplatin and pemetrexed in KRAS G12C advanced NSCLC: updated analysis from the international CodeBreaK 101 trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8512.

[69] GARASSINO MC, THEELEN WSME, JOTTE R, *et al*. LBA65 KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-native, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a *KRAS*G12C mutation[J]. Ann Oncol, 2023, 34(supplement 2): S1309-S1310.

[70] SONG ZB, LI XY, LIN RB, *et al*. Safety and efficacy of ifebemtinib (IN10018) combined with D-1553 in non-small-cell lung cancer (NSCLC) with *KRAS*G12C mutation: results from a phase Ⅰb/Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8605.

[71] GREGORC V, GONZALEZ-CAO M, SALVAGNI S, *et al*. KROCUS: A phase Ⅱ study investigating the efficacy

and safety of fulzerasib (GFH925) in combination with cetuximab in patients with previously untreated advanced *KRAS*G12C mutated NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17 suppl): LBA8511.

[72] WU YL, YANG JC, KIM DW, *et al*. Phase Ⅱ study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14): 1405-1411.

[73] DRILON A, CHIU CH, FAN Y, *et al*. Long-term efficacy and safety of entrectinib in *ROS1* fusion-positive NSCLC[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(6): 100332.

[74] 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.

[75] LI W, XIONG AW, YANG N, *et al*. Efficacy and safety of taletrectinib in patients with advanced or metastatic ROS1 + non-small cell lung cancer: the phase 2 TRUST-I study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8520.

[76] LU S, PAN HM, 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.

[77] GAINOR JF, SHAW AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: *ROS1* and *RET* fusions[J]. Oncologist, 2013, 18(7): 865-875.

[78] AHN BC, KIM YJ, KIM DW, *et al*. Lorlatinib in TKI naive, advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8519.

[79] LU S, YU Y, GUO Q, *et al*. OA21.03 A phase 3b study of 1L savolitinib in patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring *MET* exon 14 mutation[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(11): S92-S93.

[80] 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]. J Am Med Assoc Oncol, 2023, 9(9): 1260-1266.

[81] 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(supplement 2): S791.

[82] YU YF, ZHOU JY, LI XY, *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.

[83] LU S, FANG J, LI XY, *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.

[84] 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.

[85] GRIESINGER F, CURIGLIANO G, THOMAS M, *et al*. Safety and efficacy of pralsetinib in *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial[J]. Ann Oncol, 2022, 33(11): 1168-1178.

[86] ZHOU CC, 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.

[87] PLANCHARD D, SMIT EF, GROEN HJM, *et al*. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated *BRAF*V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(10): 1307-1316.

[88] RIELY GJ, SMIT EF, AHN MJ, *et al*. Phase Ⅱ, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with *BRAF*V600-mutant metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(21): 3700-3711.

[89] DOEBELE RC, DRILON A, PAZ-ARES L, *et al*. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1—2 trials[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 271-282.

[90] DRILON A, TAN DSW, LASSEN UN, *et al*. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers[J]. JCO Precision Oncology, 2022, 6: e2100418.

[91] SOLOMON BJ, DRILON A, LIN JJ, *et al*. 1372P Repotrectinib in patients (PTS) with *NTRK* fusion-positive (NTRK +) advanced solid tumors, including NSCLC: update from the phase Ⅰ/Ⅱ TRIDENT-1 trial[J]. Ann

Oncol, 2023, 34: S787-S788.

[92] HEYMACH J, OPDAM F, BARVE MA, *et al*. Phase Ⅰa/Ⅰb trial of zongertinib (BI 1810631), a HER2-specific tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (PTS) with HER2 aberration-positive solid tumors: Updated phase Ⅰa data from Beamion LUNG-1, including progression-free survival (PFS) data[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8514.

[93] GIRARD N, KIM TM, KIM HR, *et al*. Safety and anti-tumor activity of BAY 2927088 in patients with *HER2*-mutant NSCLC: Results from an expansion cohort of the SOHO-01 phase Ⅰ/Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(17 suppl): LBA8598.

[94] CHAU CH, STEEG PS, FIGG WD. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10200): 793-804.

[95] AHN MJ, TANAKA K, PAZ-ARES L, *et al*. Datopotamab deruxtecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer: the randomized, open-label phase Ⅲ TROPION-Lung01 study[J]. J Clin Oncol, 2024, 43(3): 260-272.

[96] PLANCHARD D, COZIC N, WISLEZ M, *et al*. ICARUS-LUNG01: A phase 2 study of datopotomab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with sequential tissue biopsies and biomarkers analysis to predict treatment outcome[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8501.

[97] PAZ-ARES L, AHN MJ, LISBERG AE, *et al*. 1314MO TROPION-Lung05: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs) [J]. Ann Oncol, 2023, 34(supplement 2): S755-S756.

[98] PAZ-ARES LG, JUAN-VIDAL O, MOUNTZIOS GS, *et al*. Sacituzumab govitecan versus docetaxel for previously treated advanced or metastatic non cmall cell lung cancer: the randomized, open-label phase Ⅲ EVOKE-01 study[J]. J、Clin Oncol, 42(24): 2860-2872.

[99] FANG W, CHENG Y, CHEN ZD, *et al*. Abstract CT247: Updated efficacy and safety of anti-TROP2 ADC SKB264 (MK-2870) for previously treated advanced NSCLC in phase 2 study[J]. Cancer Res, 2024, 84(7 supplement): CT247.

[100] GOTO Y, SU WC, LEVY BP, *et al*. TROPION-Lung02: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) plus pembrolizumab(pembro) with or without platinum chemotherapy (Pt-CT) in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16 suppl): 9004.

[101] FANG WF, WANG QM, CHENG Y, *et al*. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in combination with KL-A167 (anti-PD-L1) as first-line treatment for patients with advanced NSCLC from the phase Ⅱ OptiTROP-Lung01 study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 8502.

[102] GOTO K, GOTO Y, KUBO T, *et al*. Trastuzumab deruxtecan in patients with *HER2*-mutant metastatic non67 (anti-PD-L1) as fier: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(31): 4852-4863.

[103] LI ZM, SONG ZB, HONG W, *et al*. SHR-A1811(antibody-drug conjugate) in advanced *HER2*-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, phase 1/2 study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 182.

[104] YU HA, BAIK C, KIM DW, *et al*. Translational insights and overall survival in the U31402-A-U102 study of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in *EGFR*-mutated NSCLC[J]. Ann Oncol, 2024, 35(5): 437-447.

[105] YU HA, GOTO Y, HAYASHI H, *et al*. HERTHENA-Lung01, a phase Ⅱ trial of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy and platinum-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(35): 5363-5375.

[106] CAMIDGE DR, BAR J, HORINOUCHI H, *et al*. Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-Metidermal growth factor receptor-mutated type advanced NSCLC: primary analysis of the LUMINOSITY trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16 suppl): 103.

[107] CAMIDGE DR, BARLESI F, GOLDMAN JW, *et al*. Phase Ⅰb study of telisotuzumab vedotin in combination with erlotinib in patients with c-Met protein-expressing non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(5): 1105-1115.

（编辑：王 佳）