

肺癌靶向药物的研发与临床应用

包晨

内蒙古医科大学通辽临床医学院, 中国·内蒙古 通辽 028000

摘要: 非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,驱动基因突变的精准治疗显著改善了患者的生存期和生活质量。EGFR、ALK 和 KRAS 等驱动基因的靶向药物,如埃克替尼、克唑替尼和 Sotorasib,在临床应用中表现出较好疗效,但治疗耐药性和肿瘤异质性仍是主要挑战。研究发现,T790M 突变、旁路激活等机制是靶向治疗耐药的主要原因。为克服耐药问题,新一代 TKI 药物、靶向与免疫联合治疗成为重要策略。未来,通过液体活检、二代测序等分子诊断技术,以及大数据与人工智能支持的个性化医疗,可进一步提高 NSCLC 精准治疗效果,解决耐药性和异质性问题,推动肺癌治疗向更精准、个体化方向发展。

关键词: 非小细胞肺癌;精准医疗;靶向治疗;EGFR 突变;耐药机制

Research and Clinical Application of Targeted Drugs for Lung Cancer

Chen Bao

Tongliao Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Tongliao, Inner Mongolia, 028000, China

Abstract: Non small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, and precise treatment of driver gene mutations has significantly improved patients' survival and quality of life. Targeted drugs targeting driver genes such as EGFR, ALK, and KRAS, such as Ecatinib, crizotinib, and Sotorasib, have shown high efficacy in clinical applications, but treatment resistance and tumor heterogeneity remain major challenges. Research has found that mechanisms such as T790M mutation and bypass activation are the main reasons for targeted therapy resistance. To overcome the problem of drug resistance, the new generation of TKI drugs, targeted and immunotherapy combination therapy have become important strategies. In the future, molecular diagnostic technologies such as liquid biopsy and second-generation sequencing, as well as personalized medicine supported by big data and artificial intelligence, can further improve the precision treatment of NSCLC, solve the problems of drug resistance and heterogeneity, and promote the development of lung cancer treatment towards more accurate and personalized directions.

Keywords: non-small cell lung cancer; precision medicine; targeted therapy; EGFR mutation; drug resistance mechanism

0 前言

肺癌靶向治疗已持续数十年,取得不少进展,但至今仍存在靶向药物耐药等问题尚未解决,该问题对学术研究有深远影响。论文立足于对肺癌靶向治疗研发与临床应用的实际梳理并总结了学术界对此问题的讨论。

1 肺癌概述

1.1 非小细胞肺癌的流行病学与临床特征

2020 年全球癌症数据显示,肺癌为全球癌症相关死亡主要原因之一。根据常见病理组织分型分为两种类型:小细胞肺癌(SCLC)与非小细胞肺癌(NSCLC)。小细胞肺癌约占 15%,对放化疗敏感,恶性程度高,易发生远处转移,预后差。非小细胞肺癌是最常见肺癌类型,约占 85%,主要分为三类包括腺癌,鳞状细胞癌和大细胞癌。其中腺癌是最主要的类型,约占非小细胞肺癌中的 50%,肺鳞癌占 20%~30%,其他类型占 10%。非小细胞肺癌预后受多种因素影响,包括肿瘤分期,癌症类型等肿瘤相关因素,与患者

年龄,性别等个人情况以及肺切除手术,化疗,放疗等治疗情况有关^[1],临床发现 WBC、PLT、GGT 升高及贫血的 NSCLC 患者确诊时多已为病情晚期,放化疗效果差,且病情进展迅速、预后较差^[2]。

1.2 基因组学与驱动基因突变

中国肺癌患者最常见的驱动基因突变为 EGFR 突变(约 50%),而西方国家人群肺癌中最常见的为 KRAS 基因突变(25%~32%)。罕见突变在东西方人群中发生率无明显差异,ALK 融合、MET 扩增、MET 14 外显子跳跃突变、HER-2 扩增等少见基因突变在肺癌患者中分别占 3%~5%,其余罕见突变如 ROS1 融合、BRAF V600、RET 融合等约占肺癌的 1%~2%,NTRK 融合基因在 NSCLC 中的发生率仅为 0.2%^[10]。

在非小细胞肺癌的治疗中,表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)的突变状态是影响治疗方案选择和预后的关键因素之一。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 ERBB 受

体家族成员之一,属于酪氨酸激酶型受体 (tyrosine kinase receptor),它是由 28 个外显子编码的 1186 个氨基酸组成的 170kDa 的跨膜糖蛋白^[3],EGFR 基因,特别是酪氨酸激酶区域,如外显子 19 的 LREA 缺失和外显子 21 的 L858R 变异,是非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一个主要诱因^[4]。这些突变增强了 EGFR 酪氨酸激酶的活性,引发了持续的下游信号传导,从而加速了肿瘤的生长和进展。因此,EGFR 成为非小细胞肺癌靶向治疗的关键靶点。EGFR 突变作为 NSCLC 的一个重要的分子标志物,其在靶向治疗中的意义不仅在于为患者提供了更为精准的治疗选择,而且在于不断优化治疗方案有望进一步改善患者的生存预后。随着对 EGFR 突变以及相关耐药机制的深入理解,未来的研究将继续推动 EGFR-TKIs 的优化和新治疗策略的开发。

ALK 是一种受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体超家族,与白细胞酪氨酸激酶具有高度同源性^[5],ALK 基因位于人类染色体 2p23,编码 1620 个氨基酸的多肽,经过翻译后修饰,生成 200~220kDa 的成熟 ALK 蛋白。ALK 由 1030 个氨基酸组成的胞外配体结合域、跨膜域及胞内酪氨酸激酶结构域组成^[6]。在对非小细胞肺癌的诊疗过程中,ALK 基因突变的发生率在 5%~7%。这些突变主要通过基因融合的方式产生,进而引发 ALK 蛋白的异常激活,并刺激肿瘤细胞的增殖、存活、增长和扩散。值得注意的是,ALK 融合基因的出现与某些特定的患者特征有关,如年轻的非吸烟患者,这暗示 ALK 基因突变可能是一个独特的生物标志物,有助于我们识别出具有不同治疗反应和预后的患者亚群。

ROS 是一种受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体家族,位于 6 号染色体 q22 区,参与激活多条下游信号转导通路,它在 NSCLC 中的发生率约 2%^[7]。ROS1 基因的发现引领了靶向疗法的新阶段。部分 NSCLC 患者存在 ROS1 基因的异常表达或重排,与肿瘤生长、增殖和存活相关。因此,针对 ROS1 的靶向药物治疗成为 NSCLC 治疗的关键组成部分。

KRAS 基因作为 RAS 家族的一员,KRAS 基因在肺腺癌中突变率为 25%^[8]。研究提示 KRAS 突变可能和吸烟有关。RAS 突变以点突变为主,最常见 12、13 和 61 位氨基酸的突变。在肺癌中最常见 KRAS 的 12 位氨基酸突变 (占 92%)^[9]。当 KRAS 发生突变时,它与 GTP 的结合能力增强,使得 GTP 酶活性增强,从而导致细胞信号传导的持续激活,这可能会促进细胞不受控制的生长和增殖,从而促进肿瘤的形成和发展。

1.3 精准医疗与个体化治疗的应用

“精准医疗”一词源自 2008 年,由哈佛大学商学院的 Clayton Christensen 首次提出,其核心思想是利用分子诊断技术,让医生能够依据科学数据而非直觉或经验来明确疾病的种类。精准医疗的概念自提出以来,已经在诸多领域显示出其显著的优势和潜力,特别是在肺癌的诊断和治疗上。肺癌作为全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其治疗进展和患

者生存率的提高一直是肿瘤学领域的重要课题。精准医疗通过对患者个体化的遗传信息、分子特征及临床特点的深入了解,实现了对肺癌的精准诊断和个体化治疗,从而提高了治疗效率,降低了不必要的副作用,改善了患者的生存质量。

国内外肺癌诊疗指南均建议对初诊的肺腺癌 (包括含有腺癌成分的 NSCLC 或小标本送检) 患者进行分子基因检测。常用分子病理检测方法包括 Sanger 测序、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、实时荧光聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, q RT-PCR)、免疫组织化学染色 (immunohistochemistry staining, IHC)、二代测序技术 (next generation sequencing, NGS) 等^[10]。

肿瘤精准医疗的发展方向之一是无创诊疗,其中液体活检愈来愈受诊断业界的关注。相较于传统组织活检,液体活检受肿瘤异质性影响小,因非侵入性、可重复性、动态监测性等特点在肿瘤精准诊治中凸显优势,在肺癌的早期筛查和诊断、精准治疗、治疗监测及预后评估等方面临床应用前景良好凭借其,在疾病诊断、治疗、监测及预后等方面具有广阔的临床应用前景^[11]。针对特定基因突变的靶向治疗是精准医疗在肺癌治疗中的关键应用之一。周震报道,自 2005 年第一代肺癌靶向药物引入中国以来,非小细胞肺癌的治疗步入了靶向时代,对于晚期肺癌患者,中位生存期已从 14.1 个月延长至 33.5 个月^[12]。精准医疗在研发上已取得巨大进步,目前临床已使用 30 余种靶向药物,一些激酶的突变导致靶向治疗的耐药性,从而增加了新药开发的难度。大数据的智能化应用推动了医疗信息化发展,精准医疗将成为未来发展趋势。

2 靶向治疗的机制与药物研发

2.1 EGFR 突变阳性 NSCLC 的靶向治疗

EGFR 突变主要分为三种类型:19 外显子缺失、21 外显子 L858R 点突变以及其他少见突变类型。非小细胞肺癌 (NSCLC) 中,EGFR 基因 19 号外显子缺失突变 (简称 19del) 是常见的激活突变之一,19del 突变由于酪氨酸激酶域的完整性和功能部分保留,导致 EGFR 酪氨酸激酶活性的保留,由于受体的内化和随后的内源性抑制 (endocytic internalization and endogenous inhibition) 增强,酪氨酸激酶活性受到限制,从而在一定程度上减少了信号级联反应的范围和强度。目前,针对 EGFR19 缺失的 NSCLC 患者,主要的靶向治疗药物包括埃克替尼、厄洛替尼和阿法替尼等。其中,埃克替尼和阿法替尼是首批被证明对 EGFR19 缺失突变有效的药物。埃克替尼作为第二代 EGFR-TKI,与第一代相比,在一些临床试验中表现出了更好的客观缓解率 (ORR) 和无进展生存期 (PFS)。在 EGFR19 缺失突变的患者中,约有 30%~40% 的患者在使用 EGFR-TKIs 治疗的前几年内发展出耐药。与 19 号外显子缺失突变型相比,L858R 突变在 NSCLC 患者中的发生率较低。这种突变发生在 EGFR 酪氨酸激酶功能域的第 858 位的赖氨酸 (L) 被

精氨酸 (R) 取代, 这一改变影响了 EGFR 的激酶活性, 特别是其对配体的反应能力以及与 ATP 的结合能力。L858R 突变的主要后果是减少了 EGFR 的 ATP 结合位点的亲和力, 导致其对 EGFR 配体的反应性降低, 这种改变减少了 EGFR 依赖的信号传导活动。在临床上, 19del 突变的患者对 EGFR-TKIs 治疗的反应可能不如 L858R 突变的患者明显。一些研究显示, 19del 突变的患者可能表现出对第 1 代和第 2 代 EGFR-TKIs (如吉非替尼和 Iressa) 的部分敏感性, 但对后续开发的第 3 代 TKIs (如 osimertinib) 的敏感性可能较低。这是因为第 3 代 TKIs 设计时考虑到了 T790M 耐药突变的存在, 而 T790M 与 19del 并不同, 第 3 代 TKIs 通过同时针对 T790M 和 19del 两种突变设计, 从而增强对前者的抑制作用。

2.2 ALK 阳性 NSCLC 的靶向治疗

ALK 重排是指在某些肿瘤细胞中, ALK (间变性淋巴瘤激酶) 基因发生染色体易位, 导致 ALK 基因与其他基因发生融合, 进而产生新的融合基因, ALK 重排主要发生在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中, 表现为 EML4 (棘皮微管相关蛋白样 4) 基因的 5' 端与 ALK 基因的 3' 端连接形成 EML4-ALK 融合基因。克唑替尼是一种口服的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 主要用于治疗 ALK (间变性淋巴瘤激酶) 阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC)。该药物的作用机制主要针对 ALK 的活性, 通过竞争性地与 ALK 结合位点上的 ATP (腺苷三磷酸) 结合, 从而阻止了 ALK 的激酶活性, 抑制了肿瘤细胞的增殖和生长。在临床研究中^[13], 克唑替尼展现出了良好的疗效, 尤其是对 ALK 阳性 NSCLC 患者。它能够显著提高患者的客观缓解率 (ORR) 和无进展生存期 (PFS), 这表明了克唑替尼在延长患者生存期和改善生活质量方面的潜力。

2.3 KRAS 突变的靶向治疗

KRAS G12C 突变通过改变 RAS 蛋白的结构和功能, 导致其异常激活, 进而促进了细胞的增殖和存活, 这对肿瘤的发展和进展起到了关键作用。Sotorasib 在中国 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者中 ORR 较高, 安全性也较好, 值得临床推广应用。骨转移是疗效不佳的因素, 应当开展更多联合治疗以克服该不良因素^[14]。

2.4 RET 重排、MET 扩增等新靶点的靶向治疗

RET 基因产物是一种跨膜受体酪氨酸激酶, 能与 GDNF 家族的配体结合, 形成三元复合物并激活多个信号通路, 影响细胞的增殖、生长和分化^[15]。普拉替尼是一种选择性 RET 抑制剂, 具有中枢神经系统活性。临床试验^[16]显示对 RET 融合阳性 NSCLC 患者, 无论是初治还是经治患者, 普拉替尼都显示出较高的客观缓解率 (ORR) 和中位无进展生存期 (PFS), 特别是对 7 例有颅内转移的患者, 其 ORR 达到 70%。因此, 普拉替尼已被 NMPA 批准用于 RET 融合阳性的晚期 NSCLC 患者。

BRAF 基因突变在人类癌症的发生率为 8%, NSCLC 中突变发生率为 1%~4%^[17]。Hyman 等^[18]最先报道了维罗非尼在非恶恶性肿瘤领域的 II 期研究 (VE-BASKET), NSCLC 患者应用维罗非尼单药治疗, 客观缓解率 (ORR) 为 42% (95%CI: 20%~67%), 中位 PFS 为 7.3 个月 (95%CI: 3.5~10.8), 12 个月 OS 为 66% (95%CI: 36~85), 高于其他类型肿瘤。

NTRK 基因突变导致受体酪氨酸激酶的持续激活, 促进细胞增殖、生长, 并可能参与细胞的存活、分化及细胞周期的调控。archival case study 中提到的拉罗替尼 (Larotrectinib) 为例, 这是一种口服的选择性 NTRK 抑制剂, 目前已在多种肿瘤中进行了临床试验。对 159 名 NTRK 融合实体瘤患者进行的三项临床试验的综合分析^[19]显示, 拉罗替尼治疗后, 客观缓解率 (ORR) 为 79%, 中位无进展生存期 (PFS) 为 28.3 个月, 而颅内 ORR 为 75%。该研究详尽地展现了拉罗替尼在疾病控制方面的持久效果, 同时也证实了颅内转移患者的显著临床改善。

2.5 靶向治疗与免疫检查点抑制剂联合应用

联合使用靶向药物和免疫疗法时, 关键在于选用能对肿瘤关键机制产生影响的靶向药物和能激活免疫系统的免疫疗法, 且治疗顺序应基于肿瘤的基因型和分子特征。如 KEYNOTE-189^[20] 在 3 期 KEYNOTE-189 期研究中, 与安慰剂联合培美曲塞 + 铂类相比, 帕博利珠单抗 [一种抗程序性细胞死亡蛋白 1 单克隆抗体 (programmed death 1, PD-1)] 联合培美曲塞 + 卡铂 / 顺铂显著延长了既往未经治疗的无 EGFR/ALK 突变的转移性非鳞非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的总生存期 [OS; 风险比 (HR)=0.49; 95% 可信区间 (CI) 0.38~0.64; P ≤ 0.001] 和无进展生存期 (PFS; HR=0.52; 95%CI 0.43~0.64; P ≤ 0.001)^[21]。

3 药物的临床应用与效果评价

3.1 临床试验与疗效评估

临床试验与疗效评估见表 1。

3.2 副作用与安全管理

皮肤毒性是分子靶向药物常见的副作用, 机制复杂, 涉及药物 EGFR 相互作用、免疫反应及代谢。常见表现包括皮疹、瘙痒、手足综合征、脱发^[28,29]等。皮肤毒性最常见的是皮疹, 对于皮疹的护理, 可根据皮疹严重程度给予相应的临床处理, 合并感染时予抗生素治疗, 若经处理后不能缓解的重度皮疹则考虑减量或者停药^[31]。患者可通过联合应用维生素 K1、维生素 B6、COX-2 抑制剂^[30]等来改善皮肤损伤。

胃肠道毒性是大多数抗肿瘤药物的常见不良反应, 分子靶向抗肿瘤药物亦是如此, 临床主要表现为恶心、呕吐、腹泻、食欲缺乏等, 其中腹泻为最常见的症状^[31]。发生腹泻时应给予补液、纠正水电解质及酸碱平衡等相关对症处

理，以改善症状，合并感染时可给予抗生素治疗，尤其合并重度粒细胞减少的患者应及时予以相关处理。常用的止泻药物有盐酸洛哌丁胺胶囊和复方地芬诺酯片，对症处理后仍不能缓解的则考虑减量或停药^[31]。

表 1 临床试验与疗效评估

TKI	代表药物	疗效评价
第一代	吉非替尼	IPASS 研究亚组分析发现，无进展生存期（progressionfree survival，PFS）超过化疗组 7~13 个月 ^[22]
	厄洛替尼	多项Ⅲ期临床随机研究发现，厄洛替尼治疗 NSCLC 患者的中位 PFS 和客观缓解率 ORR 均明显优于化疗组 ^[23]
	埃克替尼	2010 年的 ICOGEN 随机双盲试验证实，埃克替尼在Ⅲ B 和Ⅳ期 NSCLC 患者中具有与吉非替尼相似的疗效，且拥有更高的耐受性和安全性，且后期的Ⅳ期试验也得到验证 ^[24]
第二代	阿法替尼	LUX-lung7 随机Ⅱ B 期临床研究 ^[25] 发现，EGFR（19del、L858R）突变的 NSCLC 患者应用阿法替尼治疗的中位 PFS 高于吉非替尼，患者 OS 提高 3.4 个月，但差异无统计学意义（HR=0.86，P=0.258），相较于第一代吉非替尼，阿法替尼不良反应增多，部分患者出现难以忍受皮肤反应而被迫停药。阿法替尼在临床治疗中表现的疗效和安全性欠佳，但是对于 EGFR 非经典位点（如 p.G719S、p.L861Q）突变阿法替尼疗效显著。
	达克替尼	ARCHER1050 Ⅲ期头对头临床研究 ^[26] 认为，达克替尼作为 EGFR 敏感突变患者的一线治疗药物，中位 PFS 和中位 OS 均高于吉非替尼。
第三代	奥希替尼	FLAURA Ⅲ期研究 ^[27] 显示，一线应用奥希替尼和吉非替尼或厄洛替尼治疗 EGFR 敏感的 NSCLCS 患者，ORR 相似，中位 FPS 和不良反应发生率均有显著优势，疾病进展的风险降低了 54%。

4 靶向治疗耐药机制与克服策略

4.1 耐药机制的研究进展

EGFR-TKI 在临床实践过程中，大部分患者在接受 TKI 治疗约 9~15 个月后均出现疾病进展，即对 EGFR-TKI 失效^[32]。表现出对 EGFR-TKIs 的耐药性，其中最常见的耐药机制是 EGFR T790M 突变的出现。EGFR T790M 突变是指 EGFR 基因的第 20 号外显子中的第 790 位氨基酸由苏氨酸（T）变为甲硫氨酸（M），造成蛋白质结构的改变。这种突变是在 EGFR-TKIs 治疗期间或治疗后出现的新突变，与获得性耐药性密切相关。T790M 突变主要通过两种机制导致 EGFR-TKIs 耐药：一是 T790M 的氨基酸改变导致其氨基酸序列上的改变，从而阻碍了 TKIs 与 EGFR 的结合；二是 T790M 突变增加了 EGFR 与 ATP 的亲合力，进一步阻碍了 TKIs 的结合和抑制作用^[33]。

C797S 与 T790M 反式突变约 10% 患者为 C797S/T790M 反式突变（位于不同染色体上）。反式突变导致肿瘤细胞对第 3 代 EGFR-TKIs 耐药，但对第 1 代和第 3 代 EGFR-TKIs 联合治疗敏感，可以选择奥西替尼联合吉非替尼或厄洛替尼^[34]。

克唑替尼是一种针对 ALK 的第一代小分子抑制剂，它能够有效地与 ALK 结合，阻断其活性，从而抑制肿瘤细胞的生长。然而，克唑替尼的使用经常会在短期内（约一年内）遇到耐药的问题^[35]。耐药机制的研究显示，ALK 重排相关的耐药可能与 ALK 蛋白的二次突变^[36]及 ALK 融合基因拷贝数扩增^[37]有关。劳拉替尼可抑制克唑替尼耐药的 9 种突变，对第 2 代 TKI 药物耐药后仍有较高的有效性。同时，劳拉替尼也具有较强的血脑屏障透过能力，特别适合对其他 ALK 耐药的晚期 NSCLC 患者^[38]。

在 KRAS G12C 突变中，已有研究揭示多种耐药机制，包括但不限于：该突变肿瘤细胞的增殖不仅依赖 KRAS

G12C 突变^[39]，还可能激活 AKT 或 MAPK/PI3K 等旁路信号通路^[40]，绕过 KRAS G12C 的抑制。其他耐药机制包括继发性 KRAS 突变、CKIT 受体扩增、信号旁路的激活或 CKIT 的缺失促使耐药性发展。

4.2 克服耐药的新策略与新药研发

在 NSCLC 患者的治疗中，将现有的化疗方案与新的分子靶向药物相结合，对于改善患者的预后具有重要意义。此外，与局部放疗联合也是改善 EGFR-TKI 耐药的方案之一。研究发现，EGFR-TKI 治疗敏感的 NSCLC 患者在接受 KTI 联合肺部病灶或转移灶放疗后，患者的癌胚抗原水平较单用 TKI 的患者明显下调，而患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）则显著增高。该研究还发现，采用 NSCLC 患者在接受 KTI 联合肺部病灶或转移灶放疗后发生耐药的时间延缓，耐药的发生率也明显降低。还有报道表明，将 KTI 与射频消融术联合用于治疗晚期 NSCLC 患者能够获得较好的近期疗效^[41]。动物模型中，厄洛替尼耐药后继续应用并联合化疗，比单用化疗疗效更好。耐药性研究仍面临挑战，主要在于理解复杂的耐药机制、开发克服耐药的新药物或策略，以及针对靶向药物的更复杂的作用机制。这些挑战包括需要长期研发、临床试验和监测逃逸突变，以及需要精准的分子水平检测方法。尽管如此，对耐药机制的研究对提高治疗效果、延长患者生存期具有重要意义，需要深入研究以提供更多策略和方法。

5 预期与展望

本研究系统回顾了肺癌靶向药物的研发进展及其在临床中的应用，重点探讨了非小细胞肺癌（NSCLC）中驱动基因突变的特征及其精准治疗策略。研究表明，以 EGFR、ALK、KRAS 等驱动基因为靶点的分子治疗显著延长了患者的生存期，改善了生活质量，同时为精准医疗的实施提供了重要依据。然而，靶向治疗在临床实践中仍面临诸多挑战，

特别是治疗耐药性的出现和肿瘤异质性问题, 这些因素限制了治疗的长期效果。

未来研究方向应重点围绕新靶点和新药物的开发, 进一步优化治疗方案。一方面, 通过分子诊断技术的进步, 如液体活检和二代测序技术(NGS), 可以更精准地识别突变基因, 为个性化治疗提供依据。另一方面, 联合治疗策略的探索已展现出广阔前景, 靶向药物与免疫检查点抑制剂的联合应用, 不仅能够克服耐药性, 还可能进一步提高疗效。此外, 大数据与人工智能技术的引入, 将有助于整合患者的基因信息和临床数据, 为靶向治疗决策提供更科学的支持。

总之, 随着分子生物学和药物研发技术的快速发展, 肺癌靶向治疗将不断向精准化和个体化方向迈进, 未来有望通过更高效的治疗策略, 克服当前面临的局限性, 进一步改善患者的预后和生活质量。

参考文献:

- [1] 石亚飞,陈伟,曹宇,等.非小细胞肺癌患者预后影响因素分析及预测列线图构建[J].中国医院药学杂志,2018,38(20):52-55+88.
- [2] 葛辰蕾,李醒亚,尚可,等.非小细胞肺癌预后影响因素分析[J].郑州大学学报(医学版),2011,46(2):58-61.
- [3] 宋肖玲,屈小娟,曲思琪,等.靶向EGFR蛋白降解剂及其在非小细胞肺癌中的应用[J].自然杂志,2021,43(6):14-21.
- [4] RITTER C A, ARTEAGA C L. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase:a promising therapeutic target in solid tumors[J]. Semin Oncol,2003,30(S1):3-11.
- [5] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases[J]. Cell,2010,141(7):1117-1134.
- [6] 王永生,周彩存.ALK抑制剂研究进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(7):50-55.
- [7] Jin Y, Sun PL, Park SY, et al. Frequent aerogenous spread with decreased E-cadherin expression of ROS1-rearranged lung cancer predicts poor disease-free survival[J]. Lung Cancer, 2015,89(3):343-349.
- [8] Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer[J]. Cancer Res,2012,72(10):2457-2467.
- [9] 周晓荣.Kras基因突变的非小细胞肺癌靶向治疗进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(9):127-130.
- [10] 王洁,赫捷,王志杰,等.原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南(2024版)[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(5):5-35.
- [11] 林慧娴,陈静.液体活检分析技术研究进展[J].临床检验杂志,2019,37(8):33-37.
- [12] 周霄.中国非小细胞肺癌靶向治疗10年高端峰会在沪召开[J].康复,2015(4):9.
- [13] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med,2013,368(25):2385-94.
- [14] 包小云,吕庄,栾天燕,等.Sotorasib治疗KRAS G12C突变非小细胞肺癌53例分析[J].肿瘤学杂志,2024,30(9):23-27.
- [15] SHEN Z, QIU B, LI L, et al. Targeted therapy of RET fusion-positive non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol,2022(12):1-13.
- [16] 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.
- [17] 主要是在毛细胞白血病(100%)、黑色素瘤(50%)、甲状腺乳头状癌(45%)等疾病中[Z].
- [18] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations[J]. N Engl J Med,2015,373(8):726-736.
- [19] HONG D S, DUBOIS S G, KUMMAR S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours:a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. Lancet Oncol,2020,21(4):531-540.
- [20] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer:5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study[J]. J Clin Oncol,2023(41).
- [21] 韩宝惠.帕博利珠单抗联合含铂化疗治疗初治的转移性非鳞状NSCLC:KEYNOTE-189的5年结果[J].循证医学,2023,23(4):22-26.
- [22] Ham JS, Kim S, Kim HK, et al. Two cases of small cell lung cancer transformation from EGFR mutant adenocarcinoma during AZD 9291treatment[J]. J Thorac Oncol,2016,11(1):1-4.
- [23] 侯爱萍.表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌靶向药物的研究进展[J].当代医学,2022,28(15):189-194.
- [24] SHI Y, ZHANG I, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer(ICOGEN):a randomised,double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol,2013.
- [25] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer:overall survival data from the phase II b LUX-Lung 7 trialpulmo[Z].
- [26] Mok TS, CHENG Y, ZHOU X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating[Z].
- [27] Soria J C, 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.
- [28] LANKHEET N A, HUITEMA A D, MALLO H, et al.The effect of seasonal variation and secretion of sunitinib in sweat on the development of hand-foot syndrome[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013,69(12):2065.

- [29] TAKEDA M, OKAMOTO I, NAKAGAWA K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2015,88(1):74.
- [30] ZHANG R X, WU X J, LU S X, et al. The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer:a phase II randomized prospective study[J].
- [31] 黄灵,马卓.分子靶向抗肿瘤药物的主要不良反应及应对措施[J].湖北科技学院学报(医学版),2018,32(6):90-94.
- [32] 谢同济,李研,邢镡元.驱动基因阳性肺腺癌在靶向治疗中病理类型转化的机制与治疗策略[J].中国肺杂志,2020,23(8):701-709.
- [33] YUN C H, MENGWASSER K E, TOMS A V, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(6):2070-2075.
- [34] CHABON J J, SIMMONS A D, LOVEJOY A F, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients[J]. Nat Commun,2016,7(1):118-125.
- [35] Katayama R, Khan T M, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011(108).
- [36] Choi Y L, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors[J]. N Engl J Med,2010,363(18):1734-9.
- [37] Katayama R, Shaw A T, Khan T M, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers[J]. Sci Transl Med,2012,4(120):120ra17.
- [38] 朱愿超,胡欣,艾斌.肺癌靶向药物耐药机制及处理方案[J].中国临床药理学杂志,2019,35(17):121-125.
- [39] Singh A, Greninger P, Rhodes D, et al. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival[J]. Cancer Cell,2020,15(6):489-500.
- [40] Muzumdar MD, Chen PY, Dorans KJ, et al. Survival of pancreatic cancer cells lacking KRAS function[J]. Nat Commun, 2017,8(1):1090.
- [41] 潘玲.非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药机制及治疗策略[J].医学信息,2021,34(7):10-14.