

晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的临床研究进展

梁丽媛

贵港市人民医院, 中国·广西 贵港 537100

摘要: 肺癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤之一, 超过 80% 的患者在确诊时已是 IIB-IV 期, 已失去局部根治的机会。以铂类为基础的双药化疗长期被视为一线标准, 但其无进展生存期不到半年, 且毒副作用明显, 严重制约其临床应用。随着对驱动基因谱系的深入研究, EGFR、ALK、ROS1、BRAFV600E、MET 第 14 号外显子跳跃性, 且 RET、KRASG12C 等已成为晚期 NSCLC 的一线首选药物。三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂, ALK 抑制剂, 双靶向联合治疗方案不断刷新疗效上限; 免疫-靶向序贯, 抗体-药物偶联物, 双特异性抗体等前沿技术也陆续投入使用, 使治疗模式不断向精准化、个性化、低毒方向发展。

关键词: 晚期; 非小细胞肺癌; 一线靶向治疗; 临床研究

Advances in Clinical Research on First-line Targeted Therapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Liang Liyuan

Guigang City People's Hospital, China Guangxi Guigang 537100

Abstract: Lung cancer is one of the malignant tumors with the highest mortality worldwide. Over 80% of patients are diagnosed at Stage IIB-IV, when curative local treatment is no longer feasible. Platinum-based doublet chemotherapy has long served as the standard first-line regimen; however, it yields a progression-free survival of less than six months and is accompanied by prominent toxic side effects, greatly limiting its clinical application. With in-depth research on the spectrum of driver genes, alterations including EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, MET exon 14 skipping, RET, and KRAS G12C have been identified, and targeted agents against these abnormalities have become the preferred first-line therapies for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors, ALK inhibitors, and dual-target combination regimens continuously push the boundaries of therapeutic efficacy. Cutting-edge modalities such as sequential immunotherapy and targeted therapy, antibody-drug conjugates, and bispecific antibodies have also entered clinical practice, driving the evolution of treatment strategies toward precision, individualization and reduced toxicity.

Keywords: Advanced stage; Non-small cell lung cancer; First-line targeted therapy; Clinical research

0 引言

恶性肿瘤是一种由基因和环境相互作用引起的克隆增殖性疾病, 由于 NSCLC 的高度异质性, 对 NSCLC 分子分型的研究已开始并取得丰硕的成果, 为靶向干预奠定理论基础。临床研究发现, 特定亚群对小分子抑制剂具有快速、持久的响应, 提示阻断关键信号节点可以在不依赖细胞毒性的情况下抑制肿瘤生长。因此, 应从短期缓解转为长期控制, 并对耐药机制、克隆进化、肿瘤微环境和免疫逃逸等问题进行深入研究。新的治疗策略将促进临床疗效评价、伴随诊断、药物警戒和多学科协同发展, 促进肺癌治疗从经验医学走向循证精准并重的新阶段。

1 靶向治疗的分子基础与靶点体系

1.1 分子靶向治疗的核心作用原理

针对晚期非小细胞肺癌的分子靶向治疗, 可以利用肿

瘤细胞特有的遗传变异和分子特性, 特异性干预肿瘤增殖、侵袭、转移和血管生成等关键信号通路, 达到精准杀伤和抑制肿瘤生长的目的^[1]。其核心原理是肿瘤细胞与正常细胞在分子水平上的本质区别, 靶向药物可通过靶向肿瘤细胞特异靶分子来阻断其信号通路, 或者直接诱导肿瘤细胞凋亡, 同时将正常细胞的损伤降到最低。不同于传统化疗药物的广谱性, 靶向治疗基于“精准识别, 精准打击”的核心理念, 可显著提高治疗效果, 降低毒副作用, 促进晚期非小细胞肺癌的治疗由“经验化疗”向“个体化精准治疗”迈进。该治疗模式的实质在于深入解析肿瘤分子机制并进行临床转化, 通过识别驱动因子, 实现治疗方案与肿瘤分子特征的精准匹配。

1.2 核心靶点的分类与分子特征

晚期非小细胞肺癌的一线靶向治疗已经形成以经典

为核心,新兴靶点为辅的完整格局,每一个靶点都有其独特的分子特征和致瘤机制。表皮生长因子受体(EGFR)基因突变主要由 19 号外显子缺失和第 21 号外显子 858R 点突变引起 EGFR 酪氨酸激酶持续活化,进而激活下游 RAS/RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT/mTOR 通路,促进肿瘤细胞无限增殖和血管新生。间变淋巴瘤激酶(ALK)是一种以基因融合为主要变异形式的融合蛋白,其突变率虽比 EGFR 低,但对靶向药物敏感,被称作“钻石突变”。

ROS1 融合基因是另一个重要经典靶标,其融合蛋白结构类似于 ALK 融合蛋白,具有相似的信号通路,对 ROS1 特异性抑制剂有很好的治疗效果。除经典靶基因之外,新的靶基因如 BRAFV600E 突变、MET 扩增或突变、NTRK 融合、RET 融合等^[2]。BRAFV600E 基因突变可激活 BRAF-MEK-ERK 信号通路,促进肿瘤细胞增殖,但具体机制尚不清楚。MET 异常可通过激活受体酪氨酸激酶来影响肿瘤细胞的生存和侵袭,NTRK 和 RET 融合蛋白都能通过异常的融合蛋白通路促进肿瘤生长,具有跨肿瘤治疗特性。不同靶点的分子特性决定着相应的靶向药物作用模式、治疗效果和耐药模式,是制定个性化治疗方案的重要依据。

2 经典靶点靶向治疗的临床进展

2.1 EGFR 靶点靶向治疗的迭代与优化

以 EGFR 为靶点的靶向治疗历经三代,已形成成熟和不断优化的治疗系统。第一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)可逆转 EGFR 酪氨酸激酶结构域,在晚期非小细胞肺癌患者中率先实现精准治疗,但 10-14 个月易发生原发或继发耐药,且血脑屏障通透性差,难以有效控制脑转移灶。

第二代 EGFR TKIs 采用非可逆结合机制,对 EGFR 酪氨酸激酶结构域有更强的抑制作用,同时对一些首代耐药相关的突变也有一定的抑制作用,治疗效果优于一代,但副作用如腹泻、皮疹等的发生率和严重性也相对较高,需要在临床使用过程中密切监测,适时调整治疗方案^[3]。第三代 EGFR TKIs 研发取得重要突破,其结构设计对 EGFR 和 T790M 均有高选择性,能精准识别并结合突变位点,具有更强血脑屏障穿透能力,可有效控制脑转移灶,已成为晚期非小细胞肺癌的一线用药。

针对三代 EGFR TKIs 耐药机制的研究正在进行中,目前已知的三代 EGFR TKIs 耐药机制主要有 C797S 突变、MET 扩增、HER2 扩增等,第四代 EGFR TKIs 已进入临床试验阶段,有望实现“一代序贯,三代首选,四代续贯”

的治疗链条^[4]。同时,探索 EGFR TKIs 联合抗血管生成药物和免疫治疗药物的策略,以期进一步提高一线治疗效果,延缓耐药。

2.2 ALK 靶点靶向治疗的突破与发展

ALK 融合阳性晚期非小细胞肺癌的一线靶向治疗因其“高效、低毒、多代序列”而备受关注。随着第一代 ALK 抑制剂的问世,ALK+ 非小细胞肺癌(ALK+NSCLC)的精准治疗成为可能,但其治疗后 1-2 年易产生耐药性,且由于药物透过血脑屏障的能力不强,难以有效控制中枢神经系统转移^[5]。

针对第二代 ALK 抑制剂,通过结构优化,可以提高 ALK 融合蛋白抑制活性,拓宽突变抑制谱,并对 L1196M、G1269A 等与第一代抑制剂耐药相关的突变均有较好的抑制效果。有课题组前期研究发现,第二代 ALK 抑制剂可有效穿透血脑屏障,有效控制中枢神经系统转移灶,已成为晚期非小细胞肺癌的一线治疗方案^[6]。临床资料显示,二代 ALK 抑制剂在临床上具有较好的 PFS、较高的客观缓解率、更温和的毒副作用和更好的耐受性。

第三代 ALK 抑制剂以 G1202R 等第二代药物耐药关键突变为靶点,具有更强的选择性和抑制活性,不仅延长了一线用药的 PFS,也为第二代药物耐药患者提供有效后续治疗选择,形成“二代一线,三代续贯”的治疗模式。在此基础上,应进一步探索 ALK 抑制剂与其他治疗手段的联用,如联合抗血管生成药物和免疫疗法等,进一步提高疗效,延缓耐药,延长患者生存期。同时,针对 ALK 融合基因进行精准分型和个性化用药也是提高疗效的重要方向。

2.3 ROS1 靶点靶向治疗的临床应用

ROS1 融合阳性的晚期非小细胞肺癌虽然发病率低,但其靶向治疗取得了显著进展,成为小分子靶向精准治疗的典范。ROS1 融合基因与 ALK 在分子特性上有相似之处,都是通过编码异常的融合蛋白来激活下游信号通路,从而促进肿瘤的发生发展。

ROS1 特异性抑制剂是目前晚期非小细胞肺癌治疗的首选药物,其作用机制是通过与 ROS1 融合蛋白酪氨酸激酶结构域结合,阻断 ROS1 介导的信号通路,进而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭^[7]。临床试验表明,ROS1 抑制剂在临床应用中,客观缓解率超过 70%,中位无进展期超过 19 个月,明显优于传统药物^[8]。同时,ROS1 抑制剂可穿透血脑屏障,并能有效控制 ROS1 融合阳性晚期非小细胞肺癌脑转移灶,改善神经症状,延长病人生存期。

ROS1 抑制剂对 ROS1 基因突变(如:G2032R)、

旁路通路（如 MET 扩增、EGFR 突变）等。因此，针对 ROS1 二次突变的新一代 ROS1 抑制剂正在研发中，有望成为一种新的抗肿瘤药物，有望进一步提高一线治疗效果，延缓耐药，延长患者生存期^[9]。

3 新兴靶点靶向治疗的临床探索

3.1 BRAFV600E 突变的靶向治疗进展

BRAFV600E 基因突变是晚期非小细胞肺癌在患者中占比约 2%—4%，目前针对该基因的靶向治疗研究取得了突破性进展。BRAFV600E 基因突变可使 BRAF 蛋白持续活化，并经 BRAF-MEK-ERK 通路调控肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，并抑制其凋亡。BRAFV600E 突变型非小细胞肺癌单药治疗效果不佳，且易迅速产生耐药，目前临床上主要采用 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂作为一线治疗方案^[10]。

其核心思路是同时抑制 BRAF 和 MEK 这两个关键信号节点，协同阻断 BRAF-MEK-ERK 信号通路，达到增效、延缓耐药的目的。临床研究发现 BRAFV600E 突变的晚期非小细胞肺癌的客观缓解率（ORR）超过 60%，中位 PFS（14 个月）和中位总生存（OS）近 25 个月（OS），明显优于传统化疗^[11]。同时，双靶向治疗的不良反应整体可控，主要有发热、皮疹、腹泻、疲劳等，大部分病人都能耐受，不良反应严重程度多在 1-2 级，对症治疗就能得到控制。

目前，靶向 BRAFV600E 突变的晚期非小细胞肺癌的靶向治疗正在进行中，包括双靶点联合免疫疗法和抗血管生成疗法，以及针对双靶向治疗耐药机制的新药开发。目前对 BRAFV600E 突变型非小细胞肺癌的耐药机制研究表明，双靶点治疗可通过 MAPK 信号通路再激活、PI3K/AKT 通路活化等途径实现，联合治疗可显著延长患者生存期。

3.2 MET 靶点异常的靶向治疗突破

MET 基因异常是晚期非小细胞肺癌治疗的重要新靶点，约占 3%-5%。MET 扩增可以分为原发性和继发性两种，前者直接激活 MET 受体酪氨酸激酶，激活下游信号通路，促进肿瘤增殖^[12]。继发 MET 扩增是 EGFR TKI 等靶向药物产生耐药性的重要机制。MET14 号外显子跳跃突变引起 MET 受体降解减少，持续激活下游信号通路，促进肿瘤进展。

靶向 MET 的特异性抑制剂已成为晚期非小细胞肺癌的一线药物，MET 抑制剂通过特异性结合 MET 受体酪氨酸激酶结构域，阻断其信号通路，抑制肿瘤细胞增殖和

侵袭。临床数据表明，MET 抑制剂对 MET 扩增和 14 号外显子突变的晚期非小细胞肺癌的客观缓解率达到 40%—60%，中位 PFS>9 个月^[13]。此外，MET 抑制剂还可有效控制 MET 异常引起的脑转移灶，改善预后。

目前，以 MET 为靶点靶向药物的研究主要集中在 MET 抑制剂的开发，MET 抑制剂与其它靶向药物，如 EGFR TKI 的联用，以及 MET 抑制剂与免疫、化疗的联用等。MET 抑制剂耐药机制的研究在不断深入，目前已知的主要机制为 MET 二次突变、旁路通路活化等，新一代 MET 抑制剂或联合用药有望克服上述问题，提高疗效。

3.3 NTRK/RET 融合的靶向治疗探索

NTRK/RET 融合蛋白是治疗晚期非小细胞肺癌少见的新靶点，其靶向治疗为该类药物提供新的选择。NTRK 融合基因在非小细胞肺癌中不到 1%，其融合基因编码 TRK 蛋白可持续激活下游信号通路，促进肿瘤进展^[14]。RET 融合基因在非小细胞肺癌中约占 1%—2%，该融合基因编码一种异常融合蛋白，通过激活下游信号通路促进肿瘤细胞增殖和侵袭。这两个靶点都具有跨肿瘤治疗的特征，即不同肿瘤细胞内 NTRK/RET 融合蛋白均能被 TRK 或 RET 抑制靶向治疗。

TRK 抑制剂和 RET 抑制剂都是特异性靶向抑制剂，通过与 TRK 融合蛋白酪氨酸激酶结构域结合，阻断信号通路，发挥抗肿瘤作用。临床研究发现，TRK 抑制剂作为治疗 NTRK 融合阳性的晚期非小细胞肺癌，其客观缓解率超过 70%，中位无进展期 >12 个月。RET 抑制剂作为治疗 RET 融合阳性的晚期 NSCLC 的一线药物，有 50%—60% 的 ORR，中位 PFS>10 个月。该类抑制剂副作用较小，病人耐受性好，主要副作用为疲乏、腹泻、皮疹、高血压等，经对症治疗后可以得到较好的控制。

由于 NTRK 和 RET 融合率低，临床上对该类靶标的筛选亟待加强，特别是对缺乏经典靶点的晚期 NSCLC 患者，开展多基因芯片筛查有助于发现此类稀有靶点，从而实现精准治疗^[15]。目前，以 NTRK/RET 融合蛋白为靶点的靶向治疗正在进行中，包括新一代抑制剂的开发、抑制剂与其它药物的联用、以及对耐药机制的探索，以期进一步提高疗效，延长病人的生存期。

4 靶向治疗的耐药机制与应对策略

4.1 靶向治疗耐药的核心机制解析

晚期非小细胞肺癌对一线靶向治疗耐药是临床亟待解决的难题，其耐药机制复杂多样，可分为靶标依赖性和非靶标依赖性两类。靶点依赖型耐药最为常见，其主要原

因是靶向药物作用靶点二次突变所致,即肿瘤细胞为逃避药物抑制,对原驱动靶基因进行全新突变,使药物不能与靶基因有效结合而失去抑制作用。如 EGFR TKI 治疗后发生的 T790M 和 C797S 突变,以及 ALK 抑制剂治疗后 G1202R 和 L1196M 突变,均属靶向耐药^[16]。此外,靶点基因扩增亦属靶点依赖性耐药,即肿瘤细胞可通过增加靶基因的拷贝数量,提高靶蛋白表达水平来抵消靶基因对靶基因的抑制作用。

靶点非依赖性耐药是指不改变原驱动靶点,而是替代原驱动通路,激活其它信号通路或改变细胞表型,维持肿瘤细胞存活和增殖。靶向非依赖性耐药的共同机制包括激活旁路通路,如 MET 扩增、HER2 扩增、PI3K/AKT 通路活化等。肿瘤细胞发生表型转化(EMT),改变肿瘤细胞的形态和功能,增强肿瘤的侵袭和耐药能力。肿瘤微环境发生变化,如肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞等异常激活,分泌大量促肿瘤耐药的细胞因子。药物外排泵(P-glycoprotein)的过量表达会使肿瘤细胞内药物浓度下降而失去疗效,这些机制相互交织,构成复杂的靶向治疗网络,给治疗带来挑战。

4.2 耐药后的精准应对策略

针对目前靶向治疗耐药机制多样的现状,临床上已形成精准诊断加个性化治疗的应对策略。耐药分子检测是实现精准治疗的基础,因此,可采用“外周血循环肿瘤 DNA 检测”“活检”等方法,明确耐药机制,为制定合理的治疗方案提供依据。“液体活检”具有非侵入性、便捷性和可重复进行等优点,能实时反映肿瘤分子特性的改变,特别适合于无法获取组织标本的病人。组织活检因其能更准确地反映肿瘤组织中的分子特性而成为研究耐药机制的“金标准”。

对于靶点依赖性耐药,如果发现有明确的耐药突变,则可以选择新一代的靶向治疗药物。如对于 EGFR T790M 突变的病人,可以用第 3 代 EGFR TKI 替代;第三代 ALK TKI 可以作为 ALK G1202R 突变的选择;针对 EGFR C797S 突变的病人,可以选择第一代 EGFR TKI 与三代 EGFR TKI 联用,也可以选择靶向 C797S 突变的四代 TKI。针对靶点非依赖性耐药,应以 EGFR TKI 和 MET 抑制剂、ALK 抑制剂和 PI3K 抑制剂为靶点,以“双重抑制”的方式阻断肿瘤细胞逃逸通路。

此外,靶向药物与化疗,抗血管生成,免疫治疗等也是治疗耐药的重要手段。对于机制不明的病人,化疗仍然是治疗的主要方法。靶向药物与抗血管生成疗法协同增效,

靶向药物与免疫治疗相结合,有望改善肿瘤免疫微环境,增强抗肿瘤免疫应答,提高疗效。同时,针对不同作用机制的靶向药物联合一线用药,优化给药剂量和给药模式,以延缓耐药,延长有效时间。

5 结语

综上所述,经过 20 多年的迭代治疗,晚期 NSCLC 患者中位生存期超过 5 年,显著降低全身毒副作用,改写了晚期 NSCLC 无法治愈的传统认识。随着新靶点的发现、药物结构的优化和耐药途径的解析,分子亚型的细化和联合干预的模式也将从双靶点-靶向-免疫联合治疗扩展到多机制联合治疗,进一步延迟耐药性的产生。未来,可将真实世界数据和动态监测技术相结合,实现临床疗效预测和治疗方案实时调整,将个性化诊疗推向动态精准时代。不断深化基础研究,完善多中心协同平台,优化药物可及性,实现更广泛的患者受益,为最终实现晚期 NSCLC 向可控慢性病转化打下坚实的基础。

参考文献:

- [1] 尹钊,刘志,訾滢洁等. CD3+T 细胞比例、IL-8 与 EGFR 突变进展期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 靶向治疗应答的相关性及治疗前的预测价值[J].海南医学, 2025,36(24): 3589-3594.
- [2] 欧咸辉,何傅梅,胡婉盈. 顺铂+培美曲塞化疗联合奥希替尼靶向治疗 EGFR 突变阳性中晚期非小细胞肺癌的效果[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2025,32(12):43-46.
- [3] 李碧峰,施雄文,林文笔. 奥希替尼在 T790M 阳性非小细胞肺癌老年患者靶向治疗中的临床效果及对肿瘤标志物的影响[J]. 临床合理用药, 2025,18(32):71-73.
- [4] 陈志勇,廖日强,钟文昭. 新辅助靶向治疗序贯化疗联合免疫治疗 EGFR/ERBB2 共突变肺腺癌获病理完全缓解一例[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2025,32(12): 1800-1804.
- [5] 卢秀明,柴宝英,曹颖祺等. 血清 CA125、TRAP1、HO-1 对晚期非小细胞肺癌患者靶向治疗联合化疗疗效的评估价值[J]. 检验医学, 2025,40(10):972-977.
- [6] 张蓉,李璐璐,于俊岩等. ctDNA 在酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗表皮生长因子受体突变型肺腺癌的疗效及预后中的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2025,24(20): 2144-2147.
- [7] 李卓然,霍婷婷,毛晓娜等. 治疗前 Nrf2、PLIN3、PECAM1 mRNA 联合检测对表皮生长因子受体突变型晚期非小细胞肺癌患者靶向治疗反应性的预测效能[J]. 海南医

学, 2025,36(17):2501-2506.

[8] 朱盼盼, 尚慧娟. 手术联合放疗配合阿美替尼靶向治疗肺癌脑转移患者的疗效及对其神经认知功能的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2024,16(05):504-508.

[9] 陈风云, 吴霞, 郁昊达等. 慢性轨迹模式护理对靶向治疗肺癌患者的效果及价值分析[J]. 护理实践与研究, 2024,21(04):583-588.

[10] 周毅. 浅谈靶向治疗联合化疗治疗肺癌脑转移患者的临床疗效[J]. 生命科学仪器, 2023,21(S2):28.

[11] 马小莉, 霍志刚, 毕俊芳等. 疏风透疹汤联合银翘三黄膏治疗肺癌靶向药物相关性皮疹的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2023,47(08):897-902.

[12] 黄爱云, 梁菁, 陈星宇等. 中药熏洗联合蛋黄油

治疗肺癌靶向药物相关性皮疹临床效果及对血液指标、复发率影响[J]. 临床误诊误治, 2023,36(07):82-85+96.

[13] 刘庆玲, 林春丽. 不同一线靶向药治疗晚期表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 青岛医药卫生, 2023,55(02):87-92.

[14] 郑国红, 李娜, 肖磊等. 手术联合放疗及安罗替尼靶向药治疗非小细胞肺癌单发脑转移瘤患者临床疗效研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023,26(02):138-142.

[15] 余静平, 张劭琴, 杨爱莲. 中药当归饮子治疗肺癌分子靶向药物所致皮疹的效果研究[J]. 中国卫生标准管理, 2023,14(07):182-186.

作者简介: 梁丽媛 (2000.06-), 女, 汉族, 广西贵港, 在读研究生, 住院医师, 研究方向: 呼吸与危重症。