

IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)

中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会 中国医师协会肿瘤医师分会

通信作者:石远凯,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室,北京 100021, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【摘要】 原发性肺癌(以下简称肺癌)是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,2022 年中国肺癌新发病例约 106.06 万例,死亡约 73.33 万例。由于缺乏有效的早期发现手段,大部分肺癌患者就诊时已是 IV 期。以全身治疗为主的多学科综合治疗是 IV 期肺癌患者的治疗原则,化疗是 IV 期肺癌治疗的基石,但疗效不佳。近年来,随着分子靶向治疗、免疫治疗的飞速发展,IV 期肺癌的治疗理念在不断发生变化,患者的治疗效果得到了很大改善。为了及时反映国内外 IV 期肺癌治疗的新进展,进一步提高中国 IV 期肺癌的规范化诊疗水平,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会和中国医师协会肿瘤医师分会组织专家编写了《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)》。《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)》在《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)》和《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2023 年版)》的基础上对流行病学数据、TNM 分期、2024 年 6 月 30 日之前获得中国国家药品监督管理局批准的新药、治疗方案和新适应症等方面进行了系统、全面的更新,增加了治疗药物推荐级别和 IV 期肺癌治疗流程图等。指南涵盖了 IV 期肺癌诊治过程中常见的临床问题和相应指导建议,旨在指导 IV 期肺癌临床实践,全面提高中国 IV 期肺癌规范化诊疗水平,以期延长 IV 期肺癌患者的生存时间、改善生活质量。

【关键词】 肺肿瘤; 诊断; 治疗; 指南

基金项目:重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304015)

China clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer (2024 edition)

Medical Oncology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Chinese Association for Clinical Oncologists

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, National Cancer Center / National Clinical Research Center for Cancer / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【Abstract】 Primary lung cancer (abbreviated as lung cancer) stands as the most prevalent malignant disease and the leading cause of cancer-related death in China, with an estimated 106.06×10^4 incident cases and 73.33×10^4 deaths in 2022. Due to the absence of effective early screening methods, most patients with lung cancer in China are in stage IV when diagnosed. Multi-disciplinary treatment based on systemic therapy is the treatment principle for patients with stage IV lung cancer. Chemotherapy remains the cornerstone, but its effectiveness is still unsatisfactory. In recent years, with the rapid development of molecular targeted therapy and immunotherapy, the treatment concept for stage IV lung cancer has been continually evolving, leading to significant improvements in patient treatment outcomes. To ensure timely updates on the global progress in the treatment of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240311-00104

收稿日期 2024-03-11 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会,中国医师协会肿瘤医师分会. IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7): 595-636. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240311-00104.



stage IV lung cancer and further improve the level of standardized diagnosis and treatment of stage IV lung cancer in China, Medical Oncology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care and Chinese Association for Clinical Oncologists organized experts to compile "China clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer (2024 edition)". This guideline systematically and comprehensively updates epidemiological data, TNM staging, new drugs, treatment regimens, and new indications approved by China National Medical Products Administration before June 30, 2024, etc. Based on the "Clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer in China(2021 version)" and the "Clinical practice guideline for stage IV lung cancer in China (2023 edition)." This guideline incorporates recommendation levels for therapeutic drugs and treatment flowcharts for stage IV lung cancer. The guideline covers common clinical issues and corresponding guidance in the diagnosis and treatment process of stage IV lung cancer. The guideline aims to guide the clinical practice of stage IV lung cancer, comprehensively improve the standardized diagnosis and treatment level in China, prolong the survival time of patients with stage IV lung cancer, and improve patients' quality of life.

【Key words】 Lung neoplasms; Diagnosis; Therapy; Guidelines

Fund program: National Science and Technology Major Project for Key New Drug Development (2017ZX09304015)

原发性肺癌(以下简称肺癌)是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)。NSCLC 占全部肺癌的 80%~85%,包括腺癌、鳞状细胞癌(鳞癌)等病理亚型^[1]。国家癌症中心发布的数据显示,2022 年中国新发肺癌病例约为 106.06 万例,发病率为 75.13/10 万,居男女恶性肿瘤发病首位;其中男性新发肺癌病例 65.87 万例,发病率为 91.36/10 万;女性新发肺癌病例 40.19 万例,发病率为 58.18/10 万^[2]。2022 年中国肺癌死亡人数约为 73.33 万例,死亡率为 51.94/10 万,居男女恶性肿瘤死亡首位;其中男性肺癌死亡病例 51.59 万例,死亡率为 71.55/10 万;女性肺癌死亡病例 21.74 万例,死亡率为 31.47/10 万^[2]。

国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)2023 年制定了第 9 版肺癌 TNM 分期^[3]。美国国家癌症中心研究所监测、流行病学和最终结果数据库显示,在初诊时 57% 的肺癌患者已经发生了远处转移^[4]。中国 2012—2014 年肺癌流行病学调查数据显示,在 2 382 例肺癌患者中,初诊时 III B/IV 期患者为 46.6%^[5]。前瞻性临床研究结果显示,2015—2017 年中国不可切除的 III B/IV 期 NSCLC 患者的中位总生存时间(overall survival, OS)为 23.2 个月^[6]。回顾性临床研究显示,2011—2018 年中国医学科学院肿瘤医院诊治的 358 例广泛期 SCLC 患者的中位 OS 为 14 个月^[7]。因此,IV 期肺癌患者的治疗是肺癌治疗体系的重要组成部分,也是近年来肺癌治

疗领域研究进展最多的部分。病理诊断是肺癌诊断的金标准,基于遗传特征的分子分型使 IV 期肺癌的治疗步入了个体化分子靶向治疗时代,2015 年 WHO 发表了新的肺肿瘤组织学分类^[8]。与 2004 年版分类相比,其中一项最主要的变化就是在 IV 期肺癌患者的个体化治疗策略中强调了分子遗传学的作用。近年来,中国新药研发不断发展^[9-14],以细胞程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1)和细胞程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)为靶点的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)开辟了肺癌的免疫治疗,取得了令人瞩目的成果。为了及时反映国内外 IV 期肺癌治疗的新进展,进一步规范和提高中国 IV 期肺癌的治疗水平,改善患者预后,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会和中国医师协会肿瘤医师分会组织专家对《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)》^[15]和《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2023 年版)》^[16]的部分内容进行了更新,编写了《IV 期原发性肺癌中国治疗指南(2024 版)》。

一、方法学

本指南专家组成员由来自肿瘤科、肿瘤内科、呼吸与危重症医学科、呼吸内科、胸外科、放疗科、病理科、感染科等科室的 119 位专家组成。

本指南基于循证医学证据,并结合国际指南和中国国情进行撰写。大型随机对照临床研究和严谨的荟萃分析为高级别证据,小型随机对照临床研究、一般质量的荟萃分析、设计良好的大型回顾性研究和病例对照研究为稍低级别证据,非对照的单

臂临床研究、病例报告和专家观点为低级别证据。推荐意见由专家组成员针对IV期原发性肺癌临床实践中的关键问题进行2轮电子邮件审阅后决定。>75%的专家达成共识视为一致推荐,50%~74%的专家达成共识视为部分专家推荐,<50%的专家达成共识视为专家分歧大。本指南的循证医学推荐级别分类详见表1。

表1 指南推荐级别

推荐类别	证据级别
1类推荐	高级别证据,专家组一致推荐
2A类推荐	稍低级别证据,专家组一致推荐
2B类推荐	稍低级别证据,部分专家推荐
3类推荐	低级别证据,专家分歧大

二、临床表现

IV期肺癌患者可出现刺激性干咳、咯血、胸痛、发热和气促等。当肿瘤在胸内蔓延侵及周围组织时,可出现喉返神经压迫、上腔静脉阻塞综合征、霍纳氏综合征、胸腔积液和心包积液等病理性改变导致的临床症状。远处转移至脑、骨、肝、肾上腺及其他器官时,可导致相应器官转移的临床表现。另外,部分患者可出现副肿瘤综合征,包括库欣综合征、抗利尿激素分泌异常综合征、高钙血症、类癌综合征和继发增殖性骨关节病等,甚至有少数患者以恶液质状态为首发临床表现。

三、体格检查

除肺癌局部侵犯和远处转移导致的体征外,部分IV期肺癌患者可出现杵状指(趾)、男性乳腺增生、皮肤黝黑或皮炎、共济失调和声音嘶哑等征象。体检发现声带麻痹、上腔静脉阻塞综合征和霍纳氏综合征等表现时,需警惕肺癌局部侵犯及转移。如患者出现皮下结节和锁骨上淋巴结肿大等需除外远处转移,出现下肢不对称性肿胀或压痛需注意是否存在下肢深静脉血栓,并警惕肺栓塞的发生。

四、辅助检查

(一)实验室检查

1. 一般检查:患者在治疗前应行血常规、肝肾功能等实验室检查,必要时行甲状腺功能 and 心肌标志物检查,以评估患者的身体状况以及是否适于采取相应的治疗措施。对于进行有创检查或手术治疗的患者,还需行凝血功能检测以及肝炎病毒、梅毒、艾滋病检查,以明确是否存在相应传染性病原体携带或疾病状态。

2. 肿瘤标志物:肺癌相关的血清肿瘤标志物包括癌胚抗原、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA153、CA-19-9、细胞角蛋白片段19和鳞状上皮细胞癌抗原等。SCLC具有神经内分泌特点,与促胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、肌酸激酶BB以及嗜铬蛋白A(chromogranin A, CgA)等相关。肿瘤标志物可作为监测治疗反应和早期复发的辅助指标,联合检测可提高其在临床应用中的灵敏度和特异度。

3. 血清表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变检测:与肿瘤组织相比,循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)中EGFR基因突变检测具有高度特异性。IGNITE、IPASS和IFUM研究的特异度分别为100%、99.8%和97.2%,但灵敏度相对较低,分别为43.1%、65.7%和49.6%^[17-19]。欧洲药品管理局2014年9月25日批准,当难以获取肿瘤组织样本时,可采用外周血ctDNA作为补充标本评估EGFR基因突变状态,以明确可能从吉非替尼治疗中获益的NSCLC患者。原中国国家食品药品监督管理总局(Chinese Food and Drug Administration, CFDA)于2015年2月13日批准吉非替尼说明书进行更新,在推荐所有NSCLC患者的肿瘤组织均应进行EGFR基因突变检测基础上,补充了如果肿瘤标本不可评估,可使用从血液(血浆)标本中获得的ctDNA进行评估,以明确最可能从吉非替尼治疗中受益的NSCLC患者。因此,血液(血浆)标本检测ctDNA评估EGFR基因突变状态是选择EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)治疗的补充检测手段。

(二)影像检查

肺癌的影像检查方法主要包括X线胸片、CT、MRI、超声、核素显像和正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)等方法,主要用于IV期肺癌诊断、分期、再分期、疗效监测和预后评估等。

1. 胸部X线检查:胸部X线由于分辨率低,容易造成误诊和漏诊,因此,目前不推荐胸部X线作为IV期肺癌治疗前后的常规检查方法。

2. 胸部CT检查:胸部CT对于IV期肺癌诊断、分期、疗效评价及治疗后随访具有重要意义,是肺癌最主要和最常用的影像检查方法。无禁忌证的患者一般应进行增强CT检查,以区别肿瘤病灶与邻近的血管和软组织、观察大血管受侵等。建议用

螺旋 CT 常规以 5 mm 层厚扫描;若需要行大血管、气道、肺病变多平面重组和三维重建以及药物临床试验需要精确评估疗效,建议加做 ≤ 1.25 mm 连续层重建(CT 薄层重建)。对于疗效评估,常规需要在固定的窗宽和窗位(如肺窗或者纵隔窗)测量病灶。

3. MRI 检查: MRI 特别适用于判定脑、脊柱有无转移。另外, MRI 检查可用于判定胸壁或纵隔是否受侵,显示肺上沟瘤与臂丛神经及血管的关系。对于有注射碘造影剂禁忌证的患者, MRI 是观察纵隔、肺门大血管受侵情况及淋巴结肿大的首选检查方法。

4. 超声检查: 超声主要用于发现腹部实质性重要器官以及腹腔、腹膜后淋巴结有无转移,也用于双侧锁骨上淋巴结的检查。超声还常用于胸腔积液和心包积液抽取时的定位、超声引导下的胸腔或心包积液穿刺引流,亦可用于引导穿刺活检(有肺气或骨骼遮挡时不适合)。

5. 放射性核素骨扫描检查: 放射性核素骨扫描是用于判断肺癌骨转移的常规检查。当骨扫描检查提示骨可疑转移时,对可疑部位进行 MRI、CT 或 PET-CT 等检查验证,并判断局部转移病变增生或破坏改变及程度。

6. PET-CT 检查: PET-CT 是肺癌诊断、分期与再分期、疗效评价和预后评估的有效方法之一,但是其假阴性和假阳性率均较高。对于 PET-CT 报告椎体转移者,建议应用椎体增强 MRI 检查排除或确定是否有椎体转移;对于 PET-CT 报告骨盆转移者,建议应用骨盆增强 CT 检查排除或确定是否有骨盆转移;对于 PET-CT 报告脑转移者,建议应用头颅增强 MRI 或 CT 检查排除或确定是否有颅内转移;对于 PET-CT 报告怀疑腹部器官(如肾上腺)转移者,建议应用腹部增强 CT 或 MRI 检查排除或确定是否有腹部器官转移。

(三)内窥镜检查

内窥镜检查可获取细胞学和组织学诊断,主要包括支气管镜检查、经支气管针吸活检术(trans bronchial needle aspiration, TBNA)、超声支气管镜引导的 TBNA、经支气管肺活检术、支气管镜下冷冻活检、电磁导航支气管镜、纵隔镜检查 and 胸腔镜检查。

(四)重要脏器功能检查

1. 骨髓造血功能: 大多数化疗药物会损伤骨髓造血功能,主要表现为中性粒细胞减少、血小板减

少和贫血。在化疗前应该进行血常规检查,以了解骨髓造血功能,根据检查结果决定患者是否可以接受化疗。在化疗过程中应定期监测血常规,根据血常规变化给予适当的治疗,并调整化疗药物的给药剂量和治疗周期。靶向治疗和免疫治疗药物也会对骨髓造血功能产生不同程度的损伤,同样应予以重视。

2. 心脏功能: 心肌标志物(肌酸肌酶同工酶、心肌肌钙蛋白 T、心肌肌钙蛋白 I)、心电图、超声心动图和放射性核素心脏扫描是监测心脏功能的常用检查方法。化疗药物、靶向治疗药物和 ICI 均有可能导致心脏功能损伤,所以 IV 期肺癌患者,尤其是既往有心脏基础疾病的患者,应该在治疗开始前进行心脏功能检查,根据检查结果决定患者是否可以进行治疗。在治疗过程中应定期监测心脏功能,根据心脏功能变化给予相应的处置,并对治疗方案进行调整。

3. 肺脏功能: 外周血氧饱和度、动脉血气分析和肺功能检查是评估肺脏功能的常用检查方法。由于原发疾病的影响,IV 期肺癌患者往往会存在一定程度的肺脏功能损伤,对于已经有咳嗽、喘憋或呼吸困难等呼吸道症状的患者,肺脏功能损伤程度较无症状者更加明显。在抗肿瘤治疗开始前进行肺脏功能检查可以帮助医师了解患者的肺脏功能,根据检查结果决定患者是否可以进行治疗,治疗过程中监测肺脏功能可以帮助医师了解治疗药物对肺脏功能的损害程度,从而及时调整治疗方案。

4. 肝肾功能: 肝酶、血清白蛋白、肌酐、内生肌酐清除率和尿蛋白等是评估肝肾功能的常用指标。多种类型的抗肿瘤药物均可引起患者肝肾功能损伤,在抗肿瘤治疗开始前应该进行血生化及尿常规检查以了解患者的肝肾功能,根据检查结果决定患者是否可以进行治疗。在治疗过程中应定期监测肝肾功能,根据肝肾功能检查结果了解药物对肝肾功能的损害程度,从而及时调整治疗方案。

5. 内分泌功能: 甲状腺功能、肾上腺功能、垂体功能和胰腺功能等相关检查是评估内分泌功能的常用指标。ICI, 如 PD-1 单抗、PD-L1 单抗或 CTLA-4 单抗等均可引起患者全身内分泌器官的损伤,导致内分泌激素分泌异常,引起相应症状。在开始应用 ICI 治疗前,应该进行甲状腺功能、肾上腺功能、垂体功能和胰腺功能等相关检查,了解患者内分泌功能状况,根据检查结果决定患者是否可以

进行 ICI 治疗。在治疗过程中应定期监测上述指标,根据检查结果调整治疗方案,如患者内分泌功能出现异常,应进行相应处理。

(五)其他检查技术

痰和肺泡灌洗液及浆膜腔积液细胞学检查、经胸壁肺内肿物及纵隔肿瘤穿刺针吸活检术、胸腔穿刺术、胸膜活检术、浅表淋巴结和皮下转移结节活检术等均是 IV 期肺癌诊断的重要方法。

五、病理诊断

(一)标本固定标准

使用 4% 甲醛固定液,避免使用含有重金属的固定液,固定液量应大于等于所固定标本体积的 10 倍,常温固定。标本从离体到固定时间不宜 > 30 min。活检标本直接放入固定液,支气管镜活检标本的固定时间为 6~24 h,手术切除标本的固定时间为 12~48 h。不同类型细胞学标本制片固定应采用 95% 乙醇固定液,时间不宜 < 15 min,或采用非妇科液基细胞学固定液,固定时间和方法可按照说明书进行操作。所有细胞学标本应尽量制作甲醛固定石蜡包埋细胞学蜡块。将细胞学标本离心沉淀置于包埋盒中,后续操作与组织学标本制作蜡块流程相同。

(二)标本大体描述及取材要求

活检标本核对无误后将送检组织全部取材。

(三)取材后标本处理原则和保留时限

取材剩余组织保存在标准固定液中,并始终保持充分的固定液量和甲醛浓度,以备在病理诊断报告签发后接到临床反馈信息时复查大体标本或补充取材。剩余标本处理的时限建议在病理诊断报告签发 1 个月未接到临床反馈信息、未发生因外院会诊意见分歧而要求复审等情形后,由医院自行按相关流程处理。

(四)组织病理诊断

小的组织标本用于肺癌病理诊断主要解决有无肿瘤及肿瘤类型,对于形态不典型的或晚期不能手术的患者,病理诊断需结合免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色尽可能进行亚型分类,尽量避免使用 NSCLC-非特殊类型的诊断。腺癌与鳞癌鉴别的 IHC 标志物宜选用 TTF-1、Napsin-A、P40 和 CK5/6;神经内分泌肿瘤标志物宜选用 CD56、Syn、CgA、Ki-67 和 INSM1,在具有神经内分泌形态学特征基础上,至少有 1 种神经内分泌标志物明确为阳性,阳性细胞数应 > 10% 肿瘤细胞量才可诊断神经内分泌肿瘤;细胞内黏液物质的鉴

别宜进行黏液卡红染色、阿利新蓝-过碘酸-雪芙特殊染色;可疑累及胸膜时应进行弹力纤维特殊染色确认。

(五)病理报告内容

临床信息包括姓名、性别、年龄、病历号、送检科室、病变部位、活检方式或手术方式、相关肿瘤史和治疗史。大体描述内容包括标本类型、肿瘤大小、与支气管或胸膜的关系、其他伴随病变或多发病变、切缘。诊断内容包括肿瘤部位、组织学亚型。

(六)分子病理检测

对于 IV 期 NSCLC 中的肺腺癌、含腺癌成分的其他类型肺癌、小的组织标本诊断或不吸烟的鳞癌患者,应在诊断的同时常规进行 EGFR 基因突变、ALK 融合基因、ROS1 基因、RET 融合基因、MET 基因 14 号外显子跳跃突变、BRAF 基因 V600E 突变、NTRK 融合基因、KRAS 基因突变、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 基因突变、MET 基因扩增、PD-L1 蛋白表达、HER-2 蛋白表达等分子检测(1 类推荐)。有条件的患者建议进行二代基因测序(next generation sequencing, NGS)检测,NGS 技术可以一次性进行多个基因变异的同时检测。手术切除和活检的组织标本是常见的用于基因变异检测的标本类型,建议优先选择组织标本进行检测,规范处理的组织标本可以满足检测要求。原发灶和转移灶的组织标本均可用于基因变异检测,细胞学标本也可以用于基因变异检测。无论采用哪种标本类型,均应保证足够的肿瘤细胞数量,尽量排除非肿瘤组织和细胞。石蜡组织切片厚度一般为(5±1)μm。应规范不同标本的处理方法,组织标本的固定应使用 4% 甲醛固定液,避免使用酸性及含有重金属离子的固定液。活检组织标本一般固定 6~24 h,手术切除标本需固定 12~48 h。肿瘤组织切片应由病理医师审阅复核,评估肿瘤细胞含量,必要时在显微镜下定位标出肿瘤组织区域,进行人工切割刮取组织,以保证有足量的肿瘤细胞提取 DNA。对于肿瘤细胞数量不达标的样本应重新采集。进行分子病理检测时,肿瘤组织标本的处理和质量控制均应由有经验的病理科医师负责,所有标本均应在尽量短的时间内进行检测,在进行切片时应有措施避免不同患者病理组织间的交叉污染。检测报告单应包括患者的基本个人信息、病历号、病理诊断、标本类型、肿瘤细胞含量(如肿瘤细胞数量或百分比)、检测方法和检测结果,同时标明标本接收日期和报



告日期,由检测员和另一位有经验的医师审核并出具报告。检测结果中基因变异类型应采用国际通用的人类基因组变异协会命名法则命名。

1. EGFR 基因突变检测^[20]:目前 EGFR 基因突变最常用的检测方法是扩增阻遏突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)。建议使用权威机构批准上市的 EGFR 基因突变检测试剂盒。NGS 技术可以对 IV 期 NSCLC 患者的肿瘤组织或血液进行多基因检测,其临床应用不仅能节省检测样本,还能够提高检测效率。第一代、第二代 EGFR-TKI 治疗失败的患者,在条件允许的情况下应再次进行肿瘤组织活检,明确病变组织学类型,如果病理为 NSCLC,建议进行 EGFR T790M 基因突变检测。对于无法获取肿瘤组织的患者,可用外周血提取 ctDNA 行 EGFR T790M 基因突变检测,常用方法包括 ARMS、Super-ARMS 和 NGS 法等。当没有 EGFR T790M 基因突变的证据时,可进行其他耐药相关基因的检测,如 MET 基因扩增、HER-2 基因扩增、RET 基因融合等。

2. ALK 融合基因检测^[20]:目前用于 ALK 融合基因的检测方法主要有荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、IHC、实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR)和 NGS 技术等。FISH 能特异和灵敏地检测出 ALK 融合基因,是检测 ALK 融合基因的经典方法,在克唑替尼上市时被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准为 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的伴随诊断方法。FISH 探针包括分离探针和融合探针,分离探针与克唑替尼疗效显示较好的相关性。RT-qPCR 能够灵敏地检测出已知类型的融合基因。CFDA 批准的 IHC 技术平台与 FISH 具有高度的检测一致性。NGS 技术在检测已知或未知的 ALK 融合基因的同时,还能发现 ALK 融合基因具体位点、耐药突变及其他驱动基因变异。分离探针标记的 FISH 技术、经权威机构批准的 RT-qPCR、IHC 技术平台和 NGS 技术均可用于 ALK 融合基因检测,其他 IHC 检测平台可成为 ALK 融合基因的初筛手段,建议采用 FISH、RT-qPCR 或 NGS 方法确认。在检测报告中需要注明检测方法、检测平台,FISH 法需要注明肿瘤细胞数及阳性细胞比例。对患者和标本等信息的要求同 EGFR 基因突变检测部分。

3. ROS1 融合基因检测:目前用于 ROS1 融合基

因的检测方法有 FISH、RT-qPCR 和 IHC。但 ROS1 IHC 结果不能直接指导临床用药。ROS1 IHC 检测结果阳性的患者,需进一步进行 RT-qPCR 或 FISH 检测确认。ROS1 融合基因检测的具体方法详见《ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识》^[21]。

4. RET 融合基因检测:RET 融合基因检测方法包括 FISH、RT-qPCR、IHC 和 NGS,具体方法详见《中国非小细胞肺癌 RET 基因融合临床检测专家共识》^[22]。

5. MET 基因 14 号外显子跳跃突变检测:MET 基因检测方法包括 RT-qPCR、DNA-NGS 或 RNA-NGS 等。具体检测方法详见《非小细胞肺癌 MET 临床检测中国专家共识》^[23]。

6. BRAF 基因突变检测:BRAF 基因中一个特定位点(BRAF V600)的突变导致了第 600 位氨基酸的改变,对于这部分患者,联合应用 BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂的疗效较好。目前用于 BRAF 基因突变检测的常用方法有 3 种,ARMS-PCR、Sanger 测序法(要求最大程度的肿瘤富集)和 NGS 法。尽管一些学者已经使用并验证了上述方法,但还需要更加广泛的验证。具体方法详见《中国晚期非小细胞肺癌 BRAF 突变诊疗专家共识》^[24]。

7. NTRK 融合基因检测:NTRK 基因家族包括 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3,当 NTRK 基因与另外一个不相关的基因融合在一起时,TRK 蛋白将处于持续活跃状态,引发下游信号通路永久性级联反应。与我们熟知的 ALK 基因融合的检测方法类似,目前可用于 NTRK 融合基因的检测方法有 4 种,分别为 FISH、RT-qPCR、IHC 和 NGS。其中,NGS 技术可以检测到大范围的变化,但是基于 DNA 的 NGS 可能对 NTRK1 和 NTRK3 融合基因的检测能力相对不足^[25]。

8. KRAS 基因突变检测:KRAS 基因突变中最常见的突变位点是第 12 号外显子。目前用于 KRAS 基因突变检测的常用方法有 3 种,包括直接测序法、ARMS-PCR 和 NGS 法。

9. HER-2 基因突变检测:NSCLC 患者的 HER-2 基因突变主要发生在蛋白酪氨酸激酶结构域的 20 号外显子的插入突变^[26],HER-2 基因突变检测可用 ARMS-PCR 或 NGS 法等,具体检测方法详见《非小细胞肺癌 HER2 基因变异临床诊疗实践专家共识》^[27]。

10. MET 基因扩增检测:MET 基因位于人类 7 号染色体长臂上,MET 基因扩增即 MET 拷贝数扩



增,包括染色体多体和局部区域基因的扩增。FISH 是 MET 基因扩增的标准检测方法,NGS 法也可用于 MET 基因扩增的检测^[28],具体检测方法详见《非小细胞肺癌 MET 临床检测中国专家共识》^[23]。

11. PD-L1 检测:PD-L1 表达水平与 PD-1/PD-L1 单抗治疗的疗效相关。PD-L1 检测标本类型可分为手术切除和活检标本,目前推荐的 PD-L1 检测方法为 IHC。IHC 方法检测 PD-L1 表达水平在临床推广及应用方面存在一定困难,如不同 PD-1/PD-L1 单抗需要不同的 PD-L1 IHC 试剂盒进行检测,不同的 PD-L1 IHC 检测试剂盒评价标准、阈值、检测平台有所差异等。目前,FDA 批准的 PD-L1 试剂盒包括安捷伦科技(中国)有限公司研发的 22C3 和 28-8 以及罗氏集团研发的 SP263 和 SP142。中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)已分别批准上述 PD-L1 检测试剂盒上市。2022 年 3 月 11 日,NMPA 批准我国首款国产 PD-L1 伴随诊断试剂盒(PD-L1 E1L3N)上市,用于体外定性检测经 10% 中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋 NSCLC 组织切片中 PD-L1 蛋白的表达情况,用于辅助鉴别可使用帕博利珠单抗治疗的 NSCLC 患者^[29]肺癌免疫治疗中的 PD-L1 检测请参考《非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识》^[30]。

六、肿瘤分期

1. NSCLC:目前,NSCLC 的分期采用 IASLC 2023 年第 9 版分期标准。第 9 版分期标准中 IV 期肺癌的定义为任何 T,任何 N 和 M1a/b/c1/c2。M1a 包括胸膜播散(恶性胸腔积液、心包积液或胸膜结节)以及对侧肺叶出现独立性的单个或多个转移癌结节,M1b 包括胸腔外单个器官的孤立转移(包括单个非区域淋巴结的转移),M1c1 包括胸腔外单个器官的多发转移,M1c2 包括胸腔外多个器官的多发转移^[3]。具体分期标准见表 2。

2. SCLC:目前,SCLC 的分期可采用美国退伍军人肺癌协会提出的局限期和广泛期分期方法。局限期为肿瘤局限于一侧胸腔、同侧肺门、双侧纵隔、同侧锁骨上区,且除外恶性心包积液或恶性胸腔积液等情况,即所有肿瘤体积能够被一个放射野所包括。广泛期为病变超出同一侧胸腔,包括恶性胸腔积液、心包积液及远处转移^[31]。近年来 IASLC 建议,SCLC 同时采用 NSCLC 的 TNM 分期,广泛期患者均为 IV 期(任何 T,任何 N, M1a/b/c1/c2),或者 T3~4 期(T3:肿瘤 > 5 cm 且 ≤ 7 cm;直接侵犯以下

任何 1 个器官:胸壁、膈神经、心包;同一肺叶出现独立性的单个或多个癌结节;符合以上任何一个条件即为 T3 期。T4:肿瘤 > 7 cm;无论大小,侵犯以下任何 1 个器官:纵隔、膈肌、心脏、大血管、喉返神经、隆突、气管、食管、椎体;同侧不同肺叶内独立性的单个或多个癌结节)患者由于肺部多发癌结节或肿瘤(癌结节)体积太大而不能包含在一个可接受的照射野中,对于这部分 T3~4 期患者,治疗原则同广泛期患者。

七、治疗

(一)治疗原则

IV 期肺癌的治疗原则是采用以全身治疗为主的多学科综合治疗^[32],根据患者的病理组织学类型、分子遗传学特征和体能状态制定个体化的治疗策略,以期最大程度地延长患者生存时间、控制疾病进展速度、提高生活质量。

1. IV 期 NSCLC 的治疗

IV 期 NSCLC 的治疗原则是以全身治疗为主的多学科综合治疗。在一线治疗前应首先获取肿瘤组织,明确病理组织学诊断和分子分型,根据检测结果决定治疗方案。20 年来靶向治疗使 IV 期 NSCLC 进入了基于驱动基因变异的个体化精准治疗时代,显著改善了患者的治疗效果和生活质量^[33],近年来,ICI 治疗使 IV 期 NSCLC 患者的长期生存又得到了显著改善^[34]。

(1)一线治疗

①驱动基因阳性 IV 期 NSCLC 患者(图 1):对于 EGFR 基因敏感突变阳性的 IV 期 NSCLC 患者,推荐 EGFR-TKIs 治疗,包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼或贝福替尼(1 类推荐),优先推荐第三代 EGFR-TKIs,奥希替尼联合培美曲塞和顺铂或卡铂方案也可以作为一线治疗选择(1 类推荐)。对于 ALK 融合基因阳性的 IV 期 NSCLC 患者,推荐 ALK-TKIs 治疗,包括克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼、伊鲁阿克或伊奉阿克(1 类推荐),优先推荐新一代 ALK-TKIs。对于 ROS1 融合基因阳性的 IV 期 NSCLC 患者,推荐克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼、安奈替尼治疗(2A 类推荐)。对于 BRAF 基因 V600 突变阳性的 IV 期 NSCLC 患者,可选择达拉非尼联合曲美替尼治疗(2A 类推荐)。对于 RET 融合基因阳性的 IV 期 NSCLC 患者,可选择塞普替尼或普拉替尼治疗(2A 类推荐)。对于 MET 外显子 14 跳跃突变阳性的 IV

表 2 第 9 版肺癌 TNM 分期

TNM 分期	具体描述	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T 分期						
Tx	原发肿瘤无法评估					
T0	无原发肿瘤证据					
Tis	原位癌					
T1	肿瘤最大径≤3 cm, 周围包绕肺组织和脏层胸膜, 无侵及叶支气管近端的支气管镜证据, 即未侵及主支气管					
T1a(mi)	微浸润性腺癌, 贴壁为主, 浸润灶最大径≤5 mm					
T1a	肿瘤最大径≤1 cm	I A1	II A	II B	III A	III B
T1b	1 cm<肿瘤最大径≤2 cm	I A2	II A	II B	III A	III B
T1c	2 cm<肿瘤最大径≤3 cm	I A3	II A	II B	III A	III B
T2	3 cm<肿瘤最大径≤5 cm 或具有以下任意一种情况:(1)侵及主支气管, 但未侵及隆突;(2)侵及脏层胸膜;(3)伴有部分或全肺炎、肺不张					
T2a	3 cm<肿瘤最大径≤4 cm	I B	II B	III A	III B	III B
T2b	4 cm<肿瘤最大径≤5 cm	II A	II B	III A	III B	III B
T3	5 cm<肿瘤最大径≤7 cm 或具有以下任意一种情况:(1)原发肿瘤同一肺叶出现孤立性癌结节;(2)侵及胸壁、膈神经或壁层心包	II B	III A	III A	III B	III C
T4	肿瘤最大径>7 cm 或具有以下任意一种情况:(1)原发肿瘤同侧不同肺叶出现孤立性癌结节;(2)侵及横膈、纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体或隆突	III A	III A	III B	III B	III C
N 分期						
Nx	淋巴结转移无法评估					
N0	无区域淋巴结转移					
N1	同侧支气管旁和(或)肺门淋巴结及肺内淋巴结转移, 包括原发肿瘤直接侵犯					
N2	同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结转移					
N2a	单站 N2 淋巴结侵及					
N2b	多站 N2 淋巴结侵及					
N3	对侧纵隔和(或)对侧肺门和(或)同侧或对侧斜角肌和(或)锁骨上区淋巴结转移					
M 分期						
Mx	远处转移无法评估					
M0	无远处转移					
M1	存在远处转移					
M1a	对侧肺叶孤立性癌结节、胸膜或心包结节、恶性胸腔或心包积液	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A
M1b	单个胸外器官单发转移灶	IV A	IV A	IV A	IV A	IV A
M1c1	单个胸外器官多发转移灶	IV B	IV B	IV B	IV B	IV B
M1c2	多个胸外器官多发转移灶	IV B	IV B	IV B	IV B	IV B

期 NSCLC 患者, 可选择谷美替尼、伯瑞替尼、特泊替尼或卡马替尼治疗(2A 类推荐)。

由于各种原因, 一线治疗无法使用上述相应靶向药物的患者, 应当选择含铂(顺铂或卡铂)两药方案化疗, 对于无抗血管生成药物治疗禁忌证的患者, 可以考虑化疗联合贝伐珠单抗(非鳞癌)或重组人血管内皮抑素治疗。此外, 对于 BRAF 基因 V600 突变阳性以及 RET 融合基因阳性的患者, 如无免疫治疗禁忌证, 还可考虑含铂(顺铂或卡铂)两药方案联合 ICI 治疗。在全身治疗有效的基础上针对具体的局部病灶, 可以选择恰当的局部治疗方

法, 以求改善症状、提高生活质量。

②驱动基因阴性 IV 期 NSCLC 患者(图 2、3): EGFR 基因敏感突变阴性、ALK 融合基因阴性或 ROS1 融合基因阴性的 IV 期 NSCLC 患者, 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)功能状态(performance status, PS)评分为 0~1 分, 无论 PD-L1 表达状态如何, 一线推荐治疗方案包括培美曲塞+铂类+帕博利珠单抗/卡瑞利珠单抗/信迪利单抗/替雷利珠单抗/阿替利珠单抗/舒格利单抗/特瑞普利单抗(非鳞癌), 或紫杉醇/白蛋白紫杉醇+铂类+帕博利珠单抗/替雷利珠单抗(鳞

癌),或紫杉醇+卡铂+卡瑞利珠单抗/舒格利单抗/派安普利单抗/斯鲁利单抗(鳞癌),或吉西他滨+铂类+信迪利单抗(鳞癌)(1类推荐)。如果PD-L1(22C3抗体)肿瘤比例评分(tumor proportion score, TPS)≥50%,一线可以推荐帕博利珠单抗单药治疗(1类推荐),如果PD-L1 TPS(22C3抗体)≥1%且<50%,帕博利珠单抗单药治疗作为一线备选方案(2B类推荐);如果PD-L1肿瘤细胞(tumor cell, TC)≥50%或PD-L1免疫细胞(immune cell, IC)≥10%(SP142抗体或SP263抗体),一线可以推荐阿替利珠单抗单药治疗(1类推荐)。对于各种原因无法一线应用ICI的患者,应当采用含铂(顺铂或卡铂)两药方案化疗;对不适合铂类药物治疗的患者,可考虑非铂类两药联合方案化疗。ECOG PS评分为2分的患者应考虑给予非铂单药化疗。对于合适的患者,可以考虑化疗联合贝伐珠单抗(非鳞癌)或重组人血管内皮抑素治疗。ECOG PS评分≥3分的患者不建议使用细胞毒药物化疗,建议采用最佳支持治疗。在全身治疗有效的基础上针对具体的局部病灶,可以选择恰当的局部治疗方法,以改善症状、提高生活质量。

一线治疗结束时无进展的非鳞NSCLC患者可考虑培美曲塞或贝伐珠单抗维持治疗。一线联合免疫治疗的患者,也可考虑免疫联合培美曲塞维持治疗(1类推荐)。

(2) 二线治疗

①驱动基因阳性IV期NSCLC患者(图1): EGFR基因敏感突变的IV期NSCLC患者,如果一线和维持治疗时没有应用EGFR-TKIs,二线治疗时应优先应用EGFR-TKIs;对于一线应用吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和达克替尼治疗后耐药且伴EGFR T790M基因突变的患者,首选奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、贝福替尼、瑞齐替尼或瑞厄替尼;一线使用EGFR-TKIs出现寡进展或中枢神经系统进展的患者,二线可在原EGFR-TKIs基础上联合局部治疗(2A类推荐)。对于一线应用奥希替尼、阿美替尼或伏美替尼治疗后广泛进展的患者,可再次进行基因检测以明确耐药机制,根据检测结果选择相应靶向药物或者全身化疗(1类推荐)。对于EGFR-TKIs治疗后广泛进展的非鳞NSCLC,可使用信迪利单抗联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂方案或依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂方案治疗(1类推荐)。对于EGFR外显子20插入突变阳性的IV期NSCLC患者,可选择舒沃替尼治疗(2A类推

荐)。对于MET外显子14跳跃突变的阳性的IV期NSCLC患者,可选择赛沃替尼(2A类推荐)。对于NTRK融合基因阳性的IV期NSCLC患者,可选择恩曲替尼或拉罗替尼(2A类推荐)。

克唑替尼一线治疗后进展的ALK融合基因阳性IV期NSCLC患者,如果为颅外的寡进展,可在克唑替尼治疗基础上联合局部治疗,也可更换新一代ALK-TKI治疗;若为颅内进展或颅外广泛进展,建议更换新一代ALK-TKI治疗,新一代ALK-TKI可选择塞瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼或伊鲁阿克(1类推荐)。若一线应用新一代ALK-TKI治疗后出现寡进展,可在原ALK-TKI基础上联合局部治疗(2A类推荐)。如果一线应用阿来替尼或塞瑞替尼治疗后广泛进展,二线治疗可选择布格替尼(2A类推荐)或全身化疗;如果一线应用阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼或布格替尼治疗后广泛进展,二线治疗可选择洛拉替尼(2A类推荐)或全身化疗;如果一线应用布格替尼或洛拉替尼治疗后广泛进展,二线治疗推荐应用全身化疗。对ALK-TKIs治疗耐药的NSCLC患者,应尽可能再次进行肿瘤组织活检和基因检测,根据不同的耐药突变制定治疗策略。

ROS1融合基因阳性的IV期NSCLC患者,若一线治疗应用克唑替尼、恩曲替尼或瑞普替尼后进展,二线治疗建议全身化疗,或参加临床试验。RET融合基因阳性的患者,若一线应用普拉替尼或塞普替尼治疗后进展,二线建议全身化疗,或参加临床试验。MET基因14号外显子跳跃突变的患者,若一线治疗应用赛沃替尼、谷美替尼、伯瑞替尼或特泊替尼后进展,二线治疗建议全身化疗,或参加临床试验。BRAF基因V600突变阳性患者,若一线应用达拉非尼联合曲美替尼治疗,二线建议全身化疗,或参加临床试验。NTRK融合基因阳性患者,若一线应用恩曲替尼或拉罗替尼后进展,二线治疗建议全身化疗,或参加临床试验。EGFR基因20号外显子插入突变阳性患者,若一线应用舒沃替尼后进展,二线治疗建议全身化疗,或参加临床试验。对于应用相应靶向治疗药物发生寡进展或中枢神经系统进展的患者,可继续应用原靶向药物并联合局部治疗。

②驱动基因阴性IV期NSCLC患者(图2、3):对于驱动基因阴性、一线接受含铂方案化疗后进展的患者,二线治疗推荐纳武利尤单抗单药(1类推荐)、替雷利珠单抗单药(1类推荐)或其他化疗



方案。

(3) 三线治疗

① 驱动基因阳性 IV 期 NSCLC 患者(图 1):对于驱动基因阳性的 IV 期 NSCLC 患者,如果一、二线治疗未接受相应的靶向药物治疗,三线治疗推荐接受相应的靶向药物治疗;如果接受过相应的标准靶向药物治疗且接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发,三线治疗推荐应用安罗替尼(1 类推荐)。

② 驱动基因阴性 IV 期 NSCLC 患者(图 2、3):对于驱动基因阴性,既往接受过至少 2 种系统化疗后出现进展或复发的患者,三线治疗推荐安罗替尼^[35](1 类推荐)。

对于 ECOG PS 评分为 0~2 分的 IV 期 NSCLC 患者,在综合评估潜在的治疗风险和获益后,可给予二线治疗未用的治疗方案,如纳武利尤单抗单药、替雷利珠单抗单药、多西他赛或培美曲塞(非鳞癌)单药治疗等。在全身治疗基础上针对具体的局部病灶,可以选择恰当的局部治疗方法,以求改善症状、提高生活质量。

2. 广泛期 SCLC 的治疗

广泛期 SCLC 应采用以化疗为主的多学科综合治疗。

(1) 一线治疗(图 4):一线治疗推荐的治疗方案包括:阿替利珠单抗+EC 方案(依托泊苷联合卡铂),4 周期联合治疗后阿替利珠单抗维持治疗;度伐利尤单抗+EC/EP 方案(依托泊苷+顺铂),4 周期联合治疗后度伐利尤单抗维持治疗;斯鲁利单抗+EC 方案,4 周期联合治疗后斯鲁利单抗维持治疗;阿得贝利单抗+EC 方案,4~6 周期联合治疗后阿得贝利单抗维持治疗(1 类推荐);贝莫苏拜单抗+安罗替尼+EC 方案,4 周期联合治疗后贝莫苏拜单抗联合安罗替尼维持治疗(1 类推荐);特瑞普利单抗+EC/EP 方案,4~6 周期联合治疗后特瑞普利单抗维持治疗(1 类推荐);替雷利珠单抗+EC/EP 方案,4 周期后替雷利珠单抗维持治疗;EP 方案;EC 方案。IP 方案(伊立替康+顺铂)和 IC 方案(伊立替康+卡铂)作为可选方案(2A 类推荐)。体能状态尚好、无远处转移或者远处转移控制良好且一线化疗效果较好[完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)]的广泛期 SCLC 患者可考虑行胸部原发病灶放疗(2A 类推荐);若确诊时无脑转移,建议 MRI 密切随访或行预防性全脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)治疗(2A 类推荐);若确诊时有无症状脑转移,可考虑先全身治

疗后行全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT);若确诊时有症状性脑转移,建议先行 WBRT 后再行全身治疗(2A 类推荐)。

(2) 二线治疗(图 4):二线治疗推荐参加临床试验,或根据复发时间选择治疗方案,对于 6 个月内复发进展、体能状态允许的患者,可选择的二线治疗包括拓扑替康(1 类推荐)、伊立替康(2A 类推荐)、紫杉醇(2A 类推荐)、多西他赛(2A 类推荐)、替莫唑胺(2A 类推荐)等单药治疗;对于 6 个月后复发进展的患者,建议采取原一线方案治疗,也可采用其他药物治疗。但是对于既往应用 ICI 维持治疗 6 个月后复发或进展的患者,不推荐重新使用 ICI 联合化疗的方案,可考虑拓扑替康(1 类推荐)、伊立替康(2A 类推荐)等单药化疗。

(3) 三线治疗(图 4):对于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗进展或复发的患者,三线治疗建议选择安罗替尼(2A 类推荐)。

(二) 内科治疗

1. IV 期 NSCLC 的化疗

(1) 一线化疗:在中国,长春瑞滨、吉西他滨、多西他赛、紫杉醇、培美曲塞联合铂类药物是最常用的含铂两药联合化疗方案^[36]。对于非鳞 NSCLC 患者,培美曲塞联合顺铂方案的 OS 明显优于吉西他滨联合顺铂方案,且耐受性更好^[37]。2014 年 5 月 4 日,CFDA 批准培美曲塞联合顺铂应用于局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的治疗。紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂是一个新的一线治疗晚期 NSCLC 患者的有效方案,Ⅲ期临床试验结果显示,对于晚期肺鳞癌患者,紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案的客观缓解率(objective response rate, ORR)明显高于紫杉醇联合卡铂方案,而对于非鳞 NSCLC 患者,两个方案的 ORR 相似;亚组分析结果显示,对于年龄>70 岁的患者,与紫杉醇联合卡铂方案相比,紫杉醇(白蛋白结合型)联合卡铂方案显著延长了 OS^[38]。因此,2012 年 10 月 11 日美国 FDA 批准紫杉醇(白蛋白结合型)与卡铂联合应用于晚期 NSCLC 患者的治疗。紫杉醇(白蛋白结合型)尚未获得 NMPA 批准用于晚期 NSCLC 患者的治疗。2021 年 10 月 26 日,NMPA 批准注射用紫杉醇聚合物胶束按 2.2 类创新药(国内外均无的创新剂型)上市,适应证为紫杉醇聚合物胶束联合顺铂一线治疗驱动基因阴性晚期 NSCLC。Ⅲ期临床试验结果显示,与紫杉醇联合顺铂方案比较,注射用紫杉醇聚合物胶束联合顺铂无论是全组患者的 ORR,还是



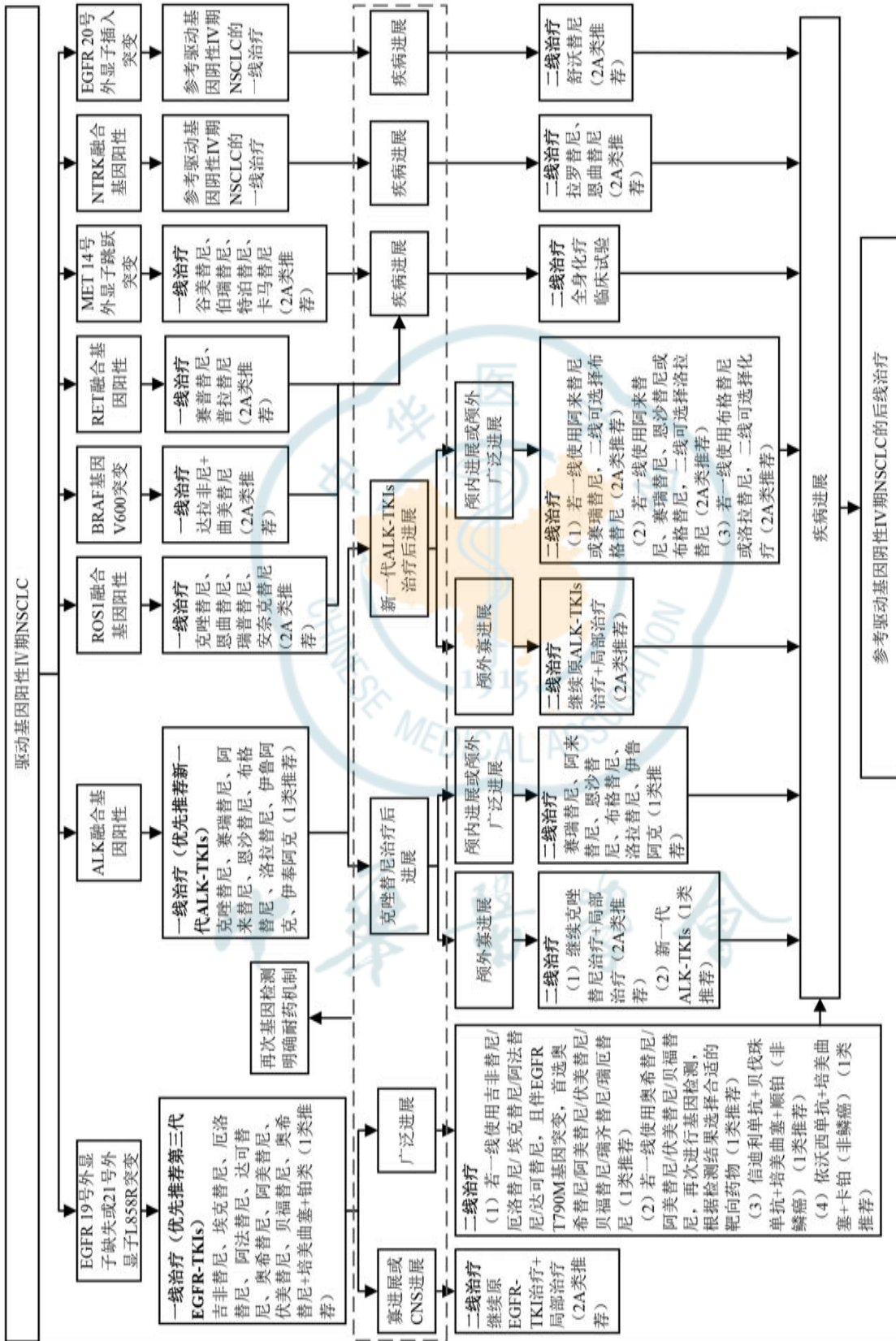
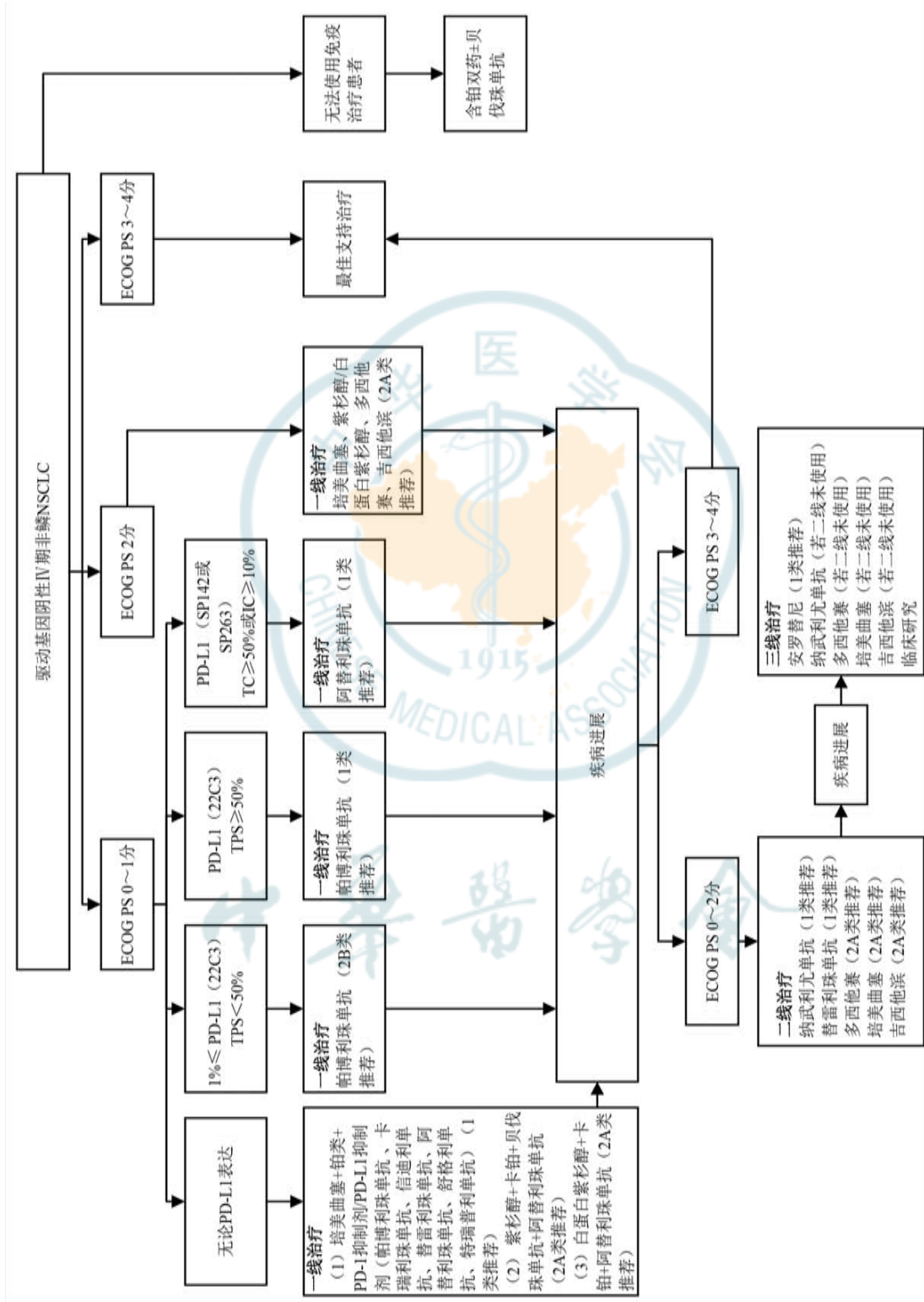
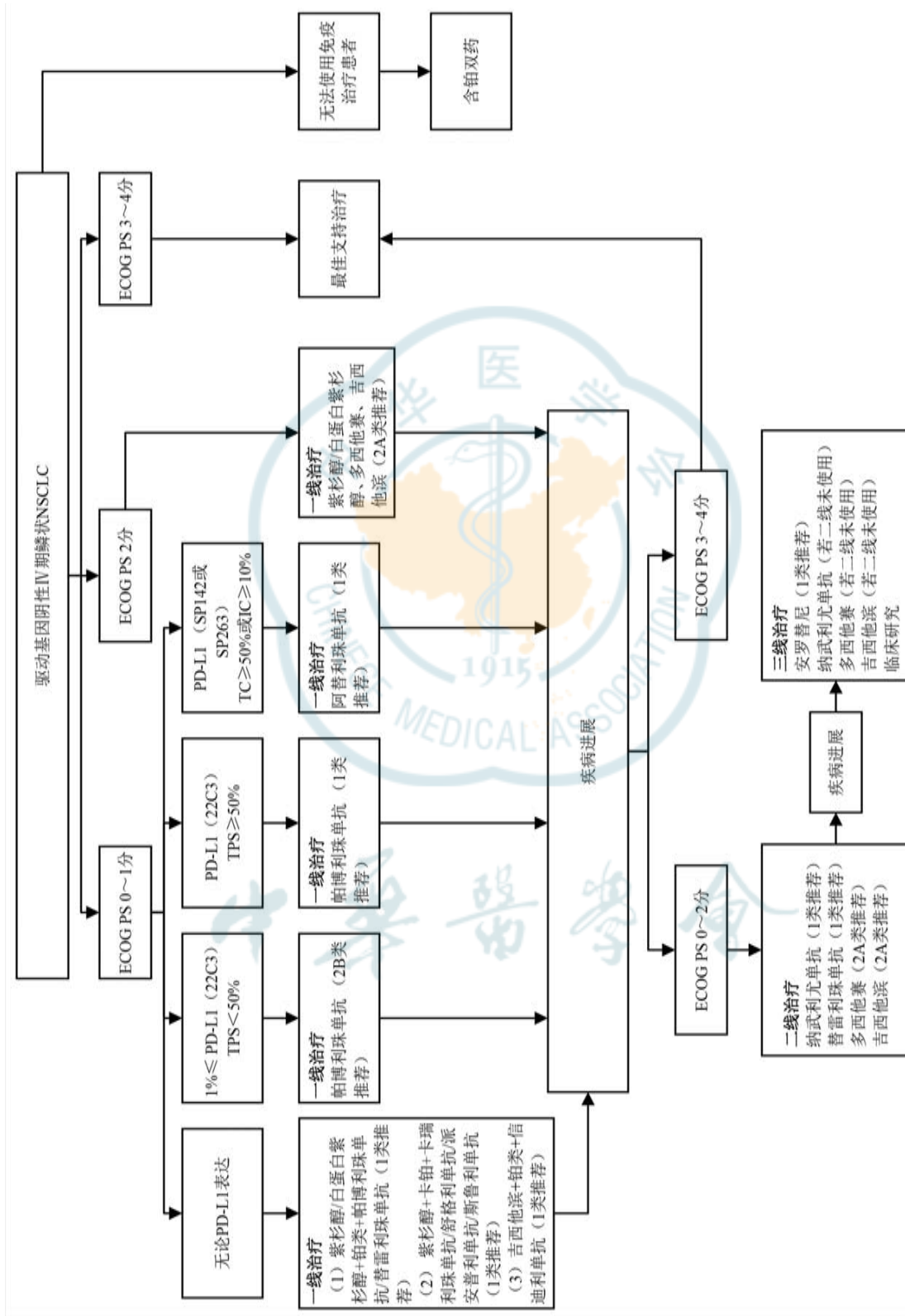


图1 驱动基因阳性IV期NSCLC治疗流程

注: NSCLC 为非小细胞肺癌; EGFR 为表皮生长因子受体; EGFR-TKIs 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; CNS 为中枢神经系统; ALK 为间变性淋巴瘤激酶; ALK-TKIs 为间变性淋巴瘤激酶抑制剂



注: NSCLC为非小细胞肺癌; ECOG为美国东部肿瘤协作组; PS为功能状态; PD-L1为细胞程序性死亡配体1; TPS为肿瘤比例评分; TC为肿瘤细胞; IC为免疫细胞; PD-1为细胞程序性死亡受体1
 图2 驱动基因阴性IV期非鳞NSCLC治疗流程



注: NSCLC 为非小细胞肺癌; ECOG 为美国东部肿瘤协作组; PS 为功能状态; PD-L1 为细胞程序性死亡配体 1; TPS 为肿瘤比例评分; TC 为肿瘤细胞; IC 为免疫细胞

图 3 驱动基因阴性IV期鳞状 NSCLC 治疗流程

鳞癌亚组和非鳞 NSCLC 亚组的 ORR, 以及全组患者的中位无进展生存 (progression free survival, PFS) 均具有统计学意义的显著提高, 且无需抗过敏预处理, 不良反应没有增加^[39]。目前 NSCLC 患者常用的一线化疗方案见表 3。

(2) 维持治疗: 对一线化疗达到疾病控制 (CR+PR+疾病稳定) 的 IV 期 NSCLC 患者, 可选择维持治疗。按照是否沿用一线化疗方案中的药物, 将维持治疗分为同药维持治疗和换药维持治疗两种方式。可以用于同药维持治疗的化疗药物有培美曲塞 (非鳞癌)、吉西他滨, 换药维持治疗的药物有培美曲塞 (非鳞癌)。培美曲塞用于 IV 期非鳞 NSCLC 换药维持治疗的研究结果显示, 一线含铂两药方案化疗后培美曲塞维持治疗可延长 PFS 和 OS, IV 期非鳞 NSCLC 患者培美曲塞联合顺铂化疗后培美曲塞同药维持治疗较安慰剂明显延长 OS^[40]。培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗是否优于单药维持治疗目前研究结果不一致^[41-43], 详见后文抗血管生成治疗部分。

(3) 二线和 (或) 三线化疗: 二线化疗可选择多

西他赛或吉西他滨, 对于非鳞 NSCLC 患者可选择培美曲塞。三线治疗可选择参加临床试验或最佳支持治疗。

2. 广泛期 SCLC 的化疗

(1) 一线化疗: SCLC 的生物学特性不同于其他组织学类型的肺癌, 诊断时局限期患者占 1/3, 广泛期患者占 2/3^[44]。化疗是广泛期 SCLC 最主要的治疗手段, 是广泛期 SCLC 患者的一线标准治疗。对于 ECOG PS 为 0~2 分者, 推荐的一线化疗方案有 EP、EC、IP 或 IC 方案。临床研究结果显示, 对于未经治疗的广泛期 SCLC 患者, IP 方案的疗效不劣于 EP 方案^[45]。广泛期 SCLC、ECOG PS 为 3~4 分者, 可在最佳支持治疗的基础上, 根据患者的肿瘤情况、体能状态、患者及家属的意愿等进行综合分析, 权衡利弊, 谨慎地选择治疗方案, 可能的选择包括单药化疗、减少剂量的联合化疗、必要时联合局部放疗等。ECOG PS 为 3~4 分、体重下降、病变广泛以及乳酸脱氢酶升高等往往提示预后差。一线化疗后, 全身转移病灶少、治疗后疾病控制良好、ECOG PS 为 0~2 分的患者, 经选择后可对部分患

表 3 非小细胞肺癌患者常用的一线化疗方案

化疗方案和药物 ^a	剂量 (mg·m ⁻² ·d ⁻¹)	用药时间	用药间隔时间及周期
NP 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
长春瑞滨	25	第 1, 8 天	
顺铂	80	第 1 天	
TP 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
紫杉醇	135~175	第 1 天	
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
GP 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
吉西他滨	1 250	第 1, 8 天	
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
DP 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
多西他赛	75	第 1 天	
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
PC 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
培美曲塞	500	第 1 天	
顺铂	75	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
pm-Pac-cis 方案			21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
紫杉醇聚合物胶束	C1:230; C2:300	第 1 天	
顺铂	70	第 1 天	

注: AUC 为药时曲线下面积; ^a 药物剂量为国外应用剂量, 具体药物剂量和用药时间经治医师应根据患者体质及药物不良反应进行调整;

C1 为第 1 个周期; C2 为第 2 个周期



者进行胸部放疗；一线治疗达 CR、ECOG PS 为 0~2 分者，可考虑 PCI。目前 SCLC 常用的一线化疗方案见表 4。

(2) 二线和(或)三线化疗：一线化疗后或化疗期间出现疾病进展的广泛期 SCLC 患者，选择二线化疗或参加临床试验。临床上将复发患者分为 3 类：①难治性复发：一线化疗过程中疾病进展；②耐药复发：一线化疗结束后 3 个月内疾病进展；③敏感复发：一线化疗结束 3 个月以后疾病进展。二线化疗的疗效与患者对一线化疗的反应及从一线化疗到疾病复发的时间有关。总体上，二线化疗的有效率和缓解期均不如一线化疗，一线化疗有效者病情进展后再次化疗更可能获益，难治或耐药复发患者对大多数药物的疗效差，有效率约 15%，敏感复发患者的预期有效率约为 25%^[46]。3 个月内疾病复发进展的患者推荐参加临床试验。3~6 个月内复发的患者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇治疗。6 个月后疾病进展的患者可选择初始治疗使用过的化疗方案。对于二线化疗后复发的患者，如果不适合应用安罗替尼，可以选择参加临床试验或者给予最佳支持治疗。卢比替定是 RNA 聚合酶 II 的抑制剂，属于小分子细胞毒药物，一项 II 期临床研究结果显示，卢比替定用于 SCLC 患者的二线治疗的 ORR 为 35.2%，中位 PFS 为 3.5 个月，中位 OS 为 9.3 个月；亚组分析结果显示，无化疗间歇期 ≥ 180 d 的患者，ORR 和中位 OS 分别为 60% 和 16.2 个月^[47-48]。2020 年 6 月 15 日美国 FDA 加速批准卢比替定上市，用于治疗铂类化疗后疾病进展的 SCLC 患者，但是确证性 III 期临床研究

(ATLANTIS 研究)中未能达到预设的 OS 研究终点^[49]。目前另外一项确证性 III 期临床研究 (LAGOON 研究,注册号:NCT05153239)正在进行。卢比替定尚未获得 NMPA 批准上市。

3. 抗血管生成药物治疗

(1) 重组人血管内皮抑素：III 期临床试验结果显示，在长春瑞滨联合顺铂方案一线化疗的基础上联合重组人血管内皮抑素，能显著提高晚期 NSCLC 患者的 ORR，延长中位至疾病进展时间，两组患者之间的不良反应差异无统计学意义^[50]。2006 年 7 月 24 日 CFDA 批准重组人血管内皮抑素联合长春瑞滨和顺铂用于晚期 NSCLC 患者的治疗。

(2) 贝伐珠单抗：ECOG 4599 研究和 BEYOND 研究结果均显示，在紫杉醇联合卡铂方案一线化疗的基础上，联合贝伐珠单抗化疗之后再联合贝伐珠单抗进行维持治疗，能显著延长晚期非鳞 NSCLC 患者的 PFS 和 OS^[51-52]。2015 年 7 月 9 日 CFDA 批准贝伐珠单抗联合卡铂和紫杉醇用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。2018 年 10 月 29 日，基于国内多项贝伐珠单抗联合化疗用于晚期非鳞 NSCLC 患者的回顾性真实世界研究结果^[53-54]，NMPA 批准贝伐珠单抗与铂类为基础的联合化疗用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。AVAPERL 研究结果显示，培美曲塞联合顺铂和贝伐珠单抗治疗 4 个周期后用培美曲塞联合贝伐珠单抗两药维持较贝伐珠单抗单药维持能明显延长患者的 PFS(分别为 7.4 和 3.7 个月, $P < 0.01$)，但 OS 差异无统计学意义(分别为 17.1 和 13.2 个月, $P = 0.29$)^[41]。除此之

表 4 小细胞肺癌患者常用的一线化疗方案

化疗方案和药物*	剂量($\text{mg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$)	用药时间	用药间隔时间及周期
EP 方案			
依托泊苷	100	第 1~3 天	21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
顺铂	80	第 1 天	
或卡铂	AUC=5~6	第 1 天	
或依托泊苷	120	第 1~3 天	
顺铂	60	第 1 天	
IP 方案			
伊立替康	60	第 1、8、15 天	21 d 为 1 个周期, 共 4~6 个周期
顺铂	60	第 1 天	
或伊立替康	65	第 1、8 天	
顺铂	30	第 1、8 天	
或伊立替康	50	第 1、8、15 天	
卡铂	AUC=5~6	第 1 天	

注：AUC 为药时曲线下面积；*药物剂量为国外应用剂量，具体药物剂量和用药时间经治医师应根据患者体质及药物不良反应进行调整



外, ECOG-ACRIN 5508 和 COMPASS(WJOG5610L) 研究结果也均显示, 培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗较贝伐珠单抗单药, PFS 显著延长, 而 OS 差异无统计学意义^[42-43]。但是 COMPASS(WJOG5610L) 研究的亚组分析结果显示, EGFR 基因野生型 NSCLC 患者, 培美曲塞联合贝伐珠单抗较贝伐珠单抗单药维持治疗显著延长 OS ($HR=0.82, 95\% CI: 0.68 \sim 0.99, P=0.02$)^[43]。一项荟萃分析结果显示, 培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗与培美曲塞单药或贝伐珠单抗单药对比, PFS ($HR=0.74, 95\% CI: 0.69 \sim 0.80, P<0.000 01$) 和 OS ($HR=0.91, 95\% CI: 0.83 \sim 0.99, P=0.02$) 均显著延长; 亚组分析结果显示, 年龄 < 65 岁、ECOG PS 0 分、不吸烟患者的生存获益更显著^[55]。NMPA 已经批准 10 款国产贝伐珠单抗生物类似药 (QL1101^[56]、IBI305^[57]、LY01008^[58]、BP102、BAT1706^[59]、MIL60^[60]、TAB008^[61]、HLX04^[62]、TQB2302、SCT510 上市。

(3) 安罗替尼: ALTER 0303 研究结果显示, 对于晚期 NSCLC 患者三线及以上治疗, 与安慰剂组比较, 安罗替尼组的 PFS 和 OS 显著延长^[63]。2018 年 5 月 9 日 NMPA 批准安罗替尼上市, 用于既往至少接受过 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。对于 EGFR 基因敏感突变阴性或 ALK 融合基因阴性、既往接受过至少 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的 NSCLC 患者, 以及 EGFR 基因敏感突变或 ALK 融合基因阳性、接受过相应的标准靶向药物治疗、且接受过 2 种系统化疗后出现疾病进展或复发的晚期 NSCLC 患者, 三线治疗推荐安罗替尼。对于广泛期 SCLC 患者, ALTER 1202 研究结果显示, 与安慰剂相比, 安罗替尼能显著改善既往接受过至少二线化疗的 SCLC 患者的 PFS 和 OS^[64]。2019 年 9 月 3 日 NMPA 批准安罗替尼用于既往至少接受过 2 种化疗方案治疗后疾病进展或复发的 SCLC 患者的治疗。ETER701 研究结果显示, 与安慰剂联合依托泊苷和卡铂相比, 贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、依托泊苷和卡铂显著延长了患者的中位 PFS 和 OS^[65]。2024 年 5 月 9 日 NMPA 批准贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。

4. EGFR-TKIs

EGFR 基因敏感突变 (19 外显子缺失突变和 21 外显子 L858R 点突变) 在白种人群 I ~ IV 期肺腺癌中的发生率约为 23%^[66]。PIONEER 研究结果

显示, 在亚裔 III ~ IV 期肺腺癌中 EGFR 基因突变 (包含 EGFR18、19、20 和 21 外显子 29 个突变类型) 发生率为 51.4%, 其中单纯敏感突变 (18 外显子 G719X 突变、19 外显子缺失及 21 外显子 L858R 和 L861Q 突变) 发生率为 46.3%, 其余为单纯耐药突变 (20 外显子 T790M 和 S768I 突变及 20 外显子插入突变) 或耐药突变和敏感突变共存^[67]。中国人群单纯 EGFR 基因敏感突变发生率为 46.7%^[68]。一项采用外周血 NGS 检测中国晚期肺腺癌 EGFR 基因突变状态的研究结果显示, 20% 的患者存在多重 EGFR 基因突变, 14% 的患者伴有 EGFR T790M 基因突变^[69]。EGFR-TKIs 是 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的标准一线治疗选择, NMPA 已经批准上市的 EGFR-TKIs 见表 5。

(1) 一线治疗: IPASS、First-SIGNAL、WJTOG 3405、NEG002、OPTIMAL、EURTAC、CONVINCE、LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 研究结果均显示, 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者, 与标准一线化疗方案相比, EGFR-TKIs (吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼及阿法替尼) 在 PFS、生活质量和安全性方面都具有显著优势^[70-78]。ARCHER 1050 及 FLAURA 研究结果显示, 达可替尼及奥希替尼较第一代 EGFR-TKIs (吉非替尼/厄洛替尼) 明显延长患者的 PFS 和 OS^[79-80]。AENEAS 研究和 FURLONG 研究结果均显示, 对于 EGFR 19 号外显子缺失突变和 EGFR L858R 突变的晚期 NSCLC 患者, 阿美替尼和伏美替尼较吉非替尼明显延长患者的 PFS^[81-82]。贝福替尼与埃克替尼对比用于 EGFR 19del 或 EGFR L858R 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗 III 期临床研究结果显示, 贝福替尼组中位 PFS 较埃克替尼组显著延长^[83]。因此, NMPA 先后批准吉非替尼 (2011 年 2 月 22 日)、埃克替尼 (2014 年 11 月 13 日)、阿法替尼 (2017 年 2 月 27 日)、厄洛替尼 (2017 年 5 月 22 日)、达可替尼 (2019 年 5 月 15 日)、奥希替尼 (2019 年 8 月 31 日)、阿美替尼 (2021 年 12 月 16 日)、伏美替尼 (2022 年 6 月 30 日) 和贝福替尼 (2023 年 10 月 13 日) 用于 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗。FLAURA2 研究结果显示, 奥希替尼联合培美曲塞和顺铂或卡铂方案较奥希替尼单药治疗 EGFR 19 号外显子缺失突变和 EGFR L858R 突变的晚期 NSCLC 患者可显著延长中位 PFS, OS 数据尚未成熟^[84]。2024 年 6 月 25 日 NMPA 批准奥希替尼联合培美曲塞和铂类药物一线治疗 EGFR 基因敏感突



表 5 中国 NMPA 已经批准上市的 EGFR-TKIs

EGFR-TKIs	适应证	NMPA 批准时间
第一代 EGFR-TKIs		
吉非替尼	EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2011 年 2 月 22 日
埃克替尼	EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2014 年 11 月 13 日
厄洛替尼	EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2017 年 5 月 22 日
第二代 EGFR-TKIs		
阿法替尼	EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2017 年 2 月 27 日
达可替尼	EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2019 年 5 月 15 日
第三代 EGFR-TKIs		
奥希替尼	(1)第一代和(或)第二代 EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性 NSCLC 患者的后线治疗	2017 年 3 月 24 日
	(2)EGFR 基因敏感突变或原发 EGFR T790M 耐药突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2019 年 8 月 31 日
	(3)联合培美曲塞和铂类药物用于 EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2024 年 6 月 25 日
阿美替尼	(1)第一代和(或)第二代 EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性 NSCLC 患者的后线治疗	2020 年 3 月 18 日
	(2)EGFR 基因敏感突变或原发 EGFR T790M 耐药突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 12 月 16 日
伏美替尼	(1)第一代和(或)第二代 EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性 NSCLC 患者的后线治疗	2021 年 3 月 3 日
	(2)EGFR 基因敏感突变或原发 EGFR T790M 耐药突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗	2022 年 6 月 30 日
贝福替尼	(1)EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性 NSCLC 患者的后线治疗	2023 年 5 月 31 日
	(2)EGFR 基因敏感突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2023 年 10 月 13 日
瑞齐替尼	EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 5 月 20 日
瑞厄替尼	既往经 EGFR-TKIs 治疗时或治疗后出现疾病进展、并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 6 月 17 日

注:NMPA 为国家药品监督管理局; EGFR-TKIs 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; NSCLC 为非小细胞肺癌; 药品按获得 NMPA 批准时间顺序排列, 一线治疗优先推荐第三代 EGFR-TKIs

变阳性晚期 NSCLC 患者的拓展适应证。对于具有原发 EGFR T790M 耐药基因突变的晚期 NSCLC 患者, 一线也可以应用奥希替尼、阿美替尼或伏美替尼治疗。迈华替尼是一种 EGFR 和 HER-2 的双靶点抑制剂。迈华替尼一线治疗 EGFR 罕见突变(包括 EGFR G719X, S768I 和 L861Q)NSCLC 患者的 II 期临床研究结果显示, ORR 为 85.7%, 中位 PFS 为 20.6 个月^[85]。2023 年 5 月 12 日, 迈华替尼用于 EGFR 罕见突变 NSCLC 患者一线治疗被 NMPA 药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)纳入突破性治疗药物程序。迈华替尼对比吉非替尼一线治疗 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者的 III 期临床研究结果显示, 迈华替尼组中位 PFS 较吉非替尼组显著延长^[86]。2024 年 5 月 11 日, 迈华替尼用于 EGFR 21 号外显子 L858R 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者一线治疗的新药上市(new drug application, NDA)申请获得 CDE 受理。瑞齐替尼是另一款国产第三代 EGFR-TKI, 瑞齐替尼用于 EGFR 基因敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者一线治

疗的 II a 期临床研究结果显示, ORR 为 83.7%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 97.7%, 中位 PFS 为 20.7 个月^[87]。2024 年 1 月 24 日, 瑞齐替尼一线治疗适应症已获得 CDE 受理。

(2)维持治疗: SATURN、INFORM、EORTC08021 研究比较了 EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼)与安慰剂对一线含铂两药方案化疗后疾病控制患者进行维持治疗的疗效, 结果显示, EGFR-TKIs 组中位 PFS 优于对照组^[88-90]。因此, 对于 EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC 患者, 如果一线化疗后病情无进展, 可以选择 EGFR-TKIs 进行维持治疗。

(3)二线和(或)三线治疗: BR21 和 INTEREST 研究结果^[91-92]确立了 EGFR-TKIs 厄洛替尼和吉非替尼在晚期 NSCLC 患者二线和(或)三线治疗中的地位。ICOGEN 研究将埃克替尼与吉非替尼进行头对头比较, 结果显示, 埃克替尼组患者 PFS 及 OS 均非劣效于吉非替尼组, 但是埃克替尼组的药物相关不良反应更低; 亚组分析结果显示, 埃克替尼或吉非替尼对于 EGFR 基因敏感突变 NSCLC 患者的



PFS 和 OS 显著优于野生型患者^[93]。因此,对于 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者,如果一线、二线维持治疗时未应用 EGFR-TKIs,二线和(或)三线治疗应优先应用 EGFR-TKIs。

(4)第一代、第二代 EGFR-TKIs 耐药后的治疗: EGFR-TKIs 获得性耐药的机制复杂,包括 EGFR T790M 基因突变、MET 基因扩增、PI3K 基因突变、EGFR 基因扩增以及转变为 SCLC 等,其中约 50% 的患者耐药是由于 EGFR T790M 基因突变引起的^[94]。但仍有一些患者的耐药机制尚不清楚,因此,有条件的患者在疾病进展时应再次进行肿瘤组织活检,并进行病理组织学诊断和相关基因检测,以明确耐药性质。2017 年 3 月 24 日 CFDA 批准奥希替尼治疗第一代、第二代 EGFR-TKI 耐药后 EGFR T790M 基因突变的 NSCLC 患者。此外,多个国产第三代 EGFR-TKI 在第一代、第二代 EGFR-TKI 耐药后 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的治疗中也显示出良好的疗效。APOLLO 研究结果显示,阿美替尼治疗第一代或第二代 EGFR-TKI 治疗进展的 EGFR T790M 阳性的 NSCLC, ORR 为 68.9%, 中位 PFS 为 12.3 个月,且安全性良好^[95]。2020 年 3 月 18 日 NMPA 批准阿美替尼上市,用于既往经 EGFR-TKI 治疗进展且 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。伏美替尼用于经第一代或第二代 EGFR-TKI 治疗后 EGFR T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者, ORR 为 74.1%, 中位 PFS 为 9.6 个月,且安全性良好^[96-97]。2021 年 3 月 3 日 NMPA 批准伏美替尼上市,用于既往经 EGFR-TKI 治疗进展且 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。贝福替尼用于 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的单臂 II 期临床研究结果显示, 75 ~ 100 mg 剂量组患者的 ORR 为 67.6%, 中位 PFS 为 16.6 个月^[98]。2023 年 5 月 31 日 NMPA 批准贝福替尼上市,用于既往经 EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性 NSCLC 患者的治疗。瑞齐替尼用于 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的单臂 II 期临床研究结果显示, ORR 为 64.6%, DCR 为 89.8%, 中位 PFS 为 12.2 个月, 中位 OS 为 23.9 个月^[99-100]。2024 年 5 月 20 日, NMPA 批准瑞齐替尼上市,用于既往经 EGFR-TKIs 治疗后耐药且 EGFR T790M 耐药突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。瑞厄替尼用于 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的单臂 II 期临床研究结果显示, B 组患者(注册临床研究

阶段)的 ORR 为 60.4%, 中位 PFS 为 12.6 个月^[101], 2024 年 6 月 17 日 NMPA 正式批准瑞厄替尼上市,用于既往经 EGFR-TKIs 治疗时或治疗后出现疾病进展、并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。此外,多款国产第三代 EGFR-TKIs 的研究正在进行中。利厄替尼用于 EGFR T790M 阳性 NSCLC 患者的单臂 II 期临床研究结果显示, ORR 为 68.8%, DCR 为 92.4%, 中位 PFS 为 11.0 个月^[102]。2021 年 11 月 16 日 NMPA 正式受理了利厄替尼的上市申请。

对于无 EGFR T790M 基因突变、病情快速进展的患者可进行化疗。ORIENT-31 研究结果显示,信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药联合培美曲塞和顺铂相比单纯培美曲塞和顺铂化疗用于 EGFR-TKIs 耐药后的晚期非鳞 NSCLC 患者,可显著延长 PFS^[103]。2023 年 5 月 9 日 NMPA 批准信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药及化疗治疗经 EGFR-TKIs 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的治疗。此外,靶向人血管内皮生长因子-A 和 PD-1 的双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)——依沃西单抗联合培美曲塞和卡铂方案较安慰剂联合培美曲塞和卡铂方案用于 EGFR-TKIs 耐药后的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者,可显著延长 PFS^[104]。2024 年 5 月 24 日,依沃西单抗获得 NMPA 批准上市,用于联合培美曲塞和卡铂方案治疗经 EGFR-TKI 治疗进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者。病情缓慢进展或局部进展者,可继续 EGFR-TKIs 治疗联合局部治疗。针对其他耐药机制治疗策略的研究正在进行中。

5. ALK-TKIs

ALK 融合基因是肺癌的另一个重要治疗靶点。在 NSCLC 患者中, ALK 融合基因阳性的发生率为 5%^[105], 中国 NSCLC 患者为 3% ~ 11%^[106-107]。NMPA 已经批准上市的 ALK-TKIs 见表 6。

(1) 一线治疗: 克唑替尼是第一代 ALK-TKI。PROFILE1001、PROFILE1005、PROFILE1007、PROFILE1014 和 PROFILE1029 研究结果均显示, 克唑替尼对于 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者具有良好的疗效和安全性^[108-112]。2013 年 1 月 22 日 CFDA 批准克唑替尼上市用于 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。ALEX 和 ALESIA 研究结果均显示, 新一代 ALK-TKI 阿来替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的 PFS 明显优于克唑替尼^[113-114]。



表 6 中国 NMPA 已经批准上市的 ALK-TKIs

ALK-TKIs	适应证	NMPA 批准时间
第一代 ALK-TKIs		
克唑替尼	ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2013 年 1 月 22 日
新一代 ALK-TKIs		
塞瑞替尼	克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的后线治疗	2018 年 5 月 31 日
阿来替尼	(1) 克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的后线治疗 (2) ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2018 年 8 月 15 日 2018 年 8 月 15 日
恩沙替尼	(1) 克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的后线治疗 (2) ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2020 年 11 月 19 日 2022 年 3 月 18 日
布格替尼	ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 3 月 24 日
洛拉替尼	ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 4 月 29 日
伊鲁阿克	(1) 克唑替尼耐药或者对克唑替尼不耐受的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗 (2) ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2023 年 6 月 27 日 2024 年 1 月 16 日
伊奉阿克	未经 ALK-TKIs 治疗的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 6 月 17 日

注: NMPA 为国家药品监督管理局; ALK-TKIs 为间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂; NSCLC 为非小细胞肺癌; 药品按获得 NMPA 批准时间顺序排列, 一线治疗优先推荐新一代 ALK-TKIs

2018 年 8 月 15 日 NPMA 批准阿来替尼用于 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗。ALTA-1L 研究结果显示, 与克唑替尼相比, 布格替尼显著提高 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的 2 年 PFS 率, 基线伴脑转移患者的颅内 2 年 PFS 率显著提高; 其中, 亚洲患者的中位 PFS 和颅内 PFS 较克唑替尼组也显著延长^[115]。2022 年 3 月 24 日 NMPA 批准布格替尼上市, 用于 ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。eXalt3 研究结果显示, 与克唑替尼相比, 恩沙替尼显著延长 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗的中位 PFS 和颅内 PFS^[116]。2022 年 3 月 18 日 NMPA 批准恩沙替尼用于治疗 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的适应证。局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。CROWN 研究结果显示, 与克唑替尼相比, 洛拉替尼显著延长 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗的中位 PFS, 基线伴脑转移患者的中位 PFS 也显著延长^[117]。2022 年 4 月 29 日 NMPA 批准洛拉替尼上市, 用于 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。INSPIRE 研究结果显示, 与克唑替尼相比, 伊鲁阿克显著延长 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗的中位 PFS 和颅内 PFS^[118]。2024 年 1 月 16 日 NMPA 批准伊鲁阿克用于 ALK 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。伊奉阿克对比克唑替尼一线治疗 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 的 III 期临床研究结果显示, 伊奉阿克组的中位 PFS 较克唑替尼组显著延长^[119]。

2024 年 6 月 17 日 NMPA 批准伊奉上市, 用于未经 ALK-TKIs 治疗的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

(2) 二线治疗: 对于一线接受克唑替尼治疗后进展的患者, 二线治疗可选择阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼或伊鲁阿克。ASCEND-2 和 ASCEND-5 研究结果显示, 克唑替尼耐药后, 新一代 ALK-TKI 塞瑞替尼治疗的 PFS 分别为 5.7 和 5.4 个月^[120-121]。ALUR、NP28673 和 NP28761 研究结果显示, 克唑替尼耐药后, 接受阿来替尼治疗患者的 PFS 为 8.3 ~ 9.6 个月^[122-123]。2018 年 5 月 31 日和 2018 年 8 月 15 日 NMPA 分别批准塞瑞替尼和阿来替尼上市, 用于克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。恩沙替尼治疗 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者克唑替尼耐药后的 II 期临床研究结果显示, ORR 为 52%, 颅内病灶 ORR 为 70%, 中位 PFS 为 9.6 个月^[124]。2020 年 11 月 19 日 NMPA 批准恩沙替尼上市, 用于治疗此前接受过克唑替尼治疗后进展的, 或对克唑替尼不耐受的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。布格替尼的 II 期临床研究 (NCT02094573) 将克唑替尼耐药后的患者分为 A、B 两组, A 组布格替尼 90 mg, 1 次/d, B 组连续 7 d 布格替尼 90 mg 后, 增至 180 mg, 1 次/d; A 组 ORR 为 45%, B 组 ORR 为 54%; A 组中位 PFS 为 9.2 个月, B 组中位 PFS 为 15.6 个月; 基线伴脑转移颅内病灶的患者, A 组 ORR 为 42%, B 组 ORR 为 67%^[125]。2017 年 4 月 28 日美国 FDA 批准布格替尼上市, 用



于克唑替尼耐药后 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的二线治疗。2022 年 3 月 24 日 NMPA 批准布格替尼上市,用于 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。伊鲁阿克是一款国产新型 ALK/ROS1 抑制剂,对于 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者,Ⅰ期临床试验剂量扩展阶段($n=99$)患者的 ORR 为 56.6%,既往应用克唑替尼进展患者的 ORR 为 45.7%,既往未应用过 ALK-TKIs 患者的 ORR 为 76.3%^[126]。Ⅱ期临床试验结果显示,伊鲁阿克用于克唑替尼耐药的 NSCLC 患者($n=146$)的 ORR 为 67.8%,DCR 为 96.6%,中位 PFS 为 14.3 个月^[127]。2023 年 6 月 27 日 NMPA 批准伊鲁阿克的上市,用于既往接受过克唑替尼治疗后疾病进展或对克唑替尼不耐受的 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

对于一线接受阿来替尼、塞瑞替尼或恩沙替尼治疗失败、病情快速进展的患者,应尽可能再次进行肿瘤组织活检并进行病理组织学检查和基因检测,根据不同的 ALK 耐药突变制定治疗策略,可以进行化疗或洛拉替尼治疗;病情缓慢进展或局部进展者,除化疗或洛拉替尼治疗外,还可以继续原来的靶向药物治疗联合局部治疗。Ⅱ期临床研究结果显示,洛拉替尼作为 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者一线治疗的 ORR 为 90%,作为克唑替尼耐药后二线或克唑替尼及全身化疗均耐药后三线治疗的 ORR 为 69.5%,作为 2~3 种 ALK-TKIs 及全身化疗均耐药患者后线治疗的 ORR 为 38.7%^[128]。2018 年 11 月 2 日美国 FDA 批准洛拉替尼用于第二代 ALK-TKIs 一线治疗或第一代和第二代 ALK-TKIs 均耐药的 ALK 融合基因阳性 NSCLC 的后线治疗。2022 年 4 月 29 日 NMPA 批准洛拉替尼用于 ALK 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

对于一线接受布格替尼或洛拉替尼治疗后病情快速进展的患者可以进行化疗;病情缓慢进展或局部进展的患者,可以继续 ALK-TKIs 治疗联合局部治疗。

6. 罕见靶点的靶向治疗

(1)ROS1 融合基因:大约 1%~2% 的 NSCLC 患者具有 ROS1 融合基因^[108]。克唑替尼治疗 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的 ORR 约为 70%,PFS 为 15.9~19.3 个月^[129-130]。2017 年 9 月 23 日 CFDA 批准克唑替尼用于 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。恩曲替尼治疗 ROS1 融合基

因阳性 NSCLC 患者的 ALKA-372-001、STARTRK-1 和 STARTRK-2 研究汇总结果显示,在 53 例局部晚期或转移性 ROS1 融合基因阳性 NSCLC 患者中,恩曲替尼治疗的 ORR 为 77.0%,中位 PFS 为 19.0 个月,中位缓解持续时间(duration of response, DoR)为 24.6 个月,颅内 ORR 为 55.0%^[131]。2019 年 8 月 23 日美国 FDA 批准恩曲替尼用于 ROS1 融合基因阳性晚期 NSCLC 的治疗,2022 年 8 月 15 日 NMPA 批准恩曲替尼用于 ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。瑞普替尼是另一款 ROS1 抑制剂,TRIDENT-1 研究结果显示,在 71 例 ROS1-TKI 初治 NSCLC 患者中,瑞普替尼 160 mg 的 ORR 为 79%,中位 PFS 为 35.7 个月,中位 DoR 为 34.1 个月^[132]。在 56 例接受过 1 种 ROS1-TKI 但未接受过化疗的 NSCLC 患者中,ORR 为 38%,中位 PFS 为 9 个月,中位 DoR 为 14.8 个月^[132]。2023 年 11 月 16 日美国 FDA 批准瑞普替尼用于 ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。2024 年 5 月 11 日 NMPA 批准瑞普替尼用于 ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。安奈克替尼我国自主研发的一款 ROS1 抑制剂,安奈克替尼治疗既往未接受或接受过化疗的晚期或转移性 ROS1 融合基因阳性 NSCLC 患者的 ORR 为 80.2%,中位 PFS 为 16.5 个月,中位 DoR 为 20.3 个月^[133]。2024 年 4 月 30 日 NMPA 批准安奈克替尼上市,用于 ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

(2)RET 融合基因:RET 融合基因阳性的发生率在 NSCLC 患者中为 1.4%~2.5%^[22]。ARROW 研究结果显示,RET 抑制剂普拉替尼在 RET 融合基因阳性 NSCLC 患者中显示出良好疗效,其中对于初治的 RET 融合基因阳性 NSCLC 患者,ORR 为 70%,中位 PFS 为 9.1 个月;对于经治 RET 融合基因阳性 NSCLC 患者,ORR 为 61%,中位 PFS 为 17.1 个月^[134]。2021 年 3 月 24 日 NMPA 批准普拉替尼上市,用于既往接受过含铂化疗的 RET 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。2023 年 6 月 26 日 NMPA 批准普拉替尼一线治疗 RET 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的拓展适应症。针对中国实体瘤患者的 LIBRETTO-321 研究结果显示,RET 抑制剂塞普替尼治疗 RET 融合基因阳性 NSCLC 患者的 ORR 为 66%,中位 PFS 尚未达到^[135]。2022 年 10 月 8 日 NMPA 批准赛普替尼用于 RET 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC

患者的治疗。

(3) MET 基因 14 号外显子跳跃突变: MET 基因 14 号外显子跳跃突变在 NSCLC 患者中的发生率为 3%~4%^[136]。一项 II 期临床研究纳入了 70 例局部晚期或转移性 MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的肺癌样癌或其他类型的 NSCLC 患者, 赛沃替尼治疗的 ORR 为 42.9%, DCR 为 82.9%, 中位 PFS 和中位 OS 分别为 6.8 和 12.5 个月^[137]。2021 年 6 月 22 日 NMPA 批准赛沃替尼上市, 用于含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂方案化疗的 MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。GLORY 研究结果显示, 谷美替尼治疗初治 MET 基因 14 号外显子跳跃突变 NSCLC 患者 ($n=46$) 的 ORR 为 71%, 治疗至少接受过 1 种全身治疗 (不包括 MET 抑制剂) NSCLC 患者 ($n=35$) 的 ORR 为 60%^[138]。2023 年 3 月 8 日 NMPA 批准谷美替尼上市, 用于治疗具有 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部或转移性 NSCLC 患者。KUNPENG 研究结果显示, 伯瑞替尼治疗初治的具有 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者 ($n=35$) 的 ORR 为 77.1%, 治疗经治患者 ($n=17$) 的 ORR 为 70.6%^[139]。2023 年 11 月 16 日 NMPA 批准伯瑞替尼上市, 用于治疗具有 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。VISION 研究结果显示, 特泊替尼治疗具有 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者 ($n=99$) 的 ORR 为 46%^[140]。2023 年 12 月 8 日 NMPA 批准特泊替尼上市, 用于治疗携带 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的转移性 NSCLC 患者。GEOMETRY mono-1 研究结果显示, 卡马替尼治疗初治 MET 基因 14 号外显子跳跃突变 NSCLC 患者 ($n=28$) 的 ORR 为 68%, 治疗既往接受过 1~2 种全身治疗 NSCLC 患者 ($n=69$) 的 ORR 为 41%^[141]。2020 年 5 月 6 日 FDA 批准卡马替尼上市, 用于治疗携带 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的转移性 NSCLC 患者。2024 年 6 月 12 日 NMPA 批准卡马替尼上市, 用于未经系统治疗的、携带 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

(4) BRAF V600 基因突变: BRAF 基因突变在 NSCLC 患者中的发生率为 2%~4%, 其中不到一半的患者为 BRAF V600 突变^[142]。一项 II 期临床研究结果显示, 达拉非尼联合曲美替尼一线治疗 BRAF

V600E 突变阳性晚期 NSCLC 患者的 ORR 为 64%, 中位 PFS 为 14.6 个月, 中位 OS 为 24.6 个月^[143]。中国的注册临床试验结果显示, 达拉非尼联合曲美替尼的 ORR 为 75%^[144]。2022 年 3 月 24 日 NPMA 批准达拉非尼联合曲美替尼用于 BRAF V600 突变阳性的晚期 NSCLC 患者的治疗。

(5) NTRK 融合基因: NTRK 融合基因阳性的发生率在肺癌等实体瘤中低于 1%^[145]。拉罗替尼治疗 NTRK 融合基因阳性的实体瘤患者的 ORR 为 75%, 1 年 PFS 率为 55%^[146]。159 例 NTRK 融合基因阳性实体瘤患者的汇总研究结果显示, ORR 为 79%, 中位 PFS 为 28.3 个月, 中位 OS 为 44.4 个月^[147]。2022 年 4 月 13 日 NMPA 批准拉罗替尼上市, 用于治疗经充分验证的检测方法诊断为 NTRK 基因融合且无已知获得性耐药突变, 局部晚期、转移性或手术切除可能导致严重并发症, 没有令人满意的替代治疗方案或既往治疗失败的泛实体瘤成人和儿童患者。ALKA-372-001、STARTRK-1 和 STARTRK-2 研究的汇总结果显示, 恩曲替尼治疗 NTRK 融合基因阳性实体瘤患者的 ORR 为 57%, 中位 DoR 为 10.4 个月, 中位 PFS 为 11.2 个月^[148]。2023 年更新的数据显示, 中位随访 21.8 个月, ORR 为 64.5%, 中位 DoR、中位 PFS 分别为 27.1 和 20.8 个月, 中位 OS 未达到^[149]。2019 年 8 月 15 日美国 FDA 加速批准恩曲替尼上市, 用于 NTRK 基因融合且无已知获得性耐药突变的实体瘤、转移瘤或外科手术可能导致严重并发症的实体瘤, 以及治疗后病情进展的或经标准治疗效果不满意的实体瘤成人患者和 ≥ 12 岁的儿童患者的治疗。2022 年 7 月 29 日 NMPA 批准恩曲替尼上市, 用于经充分验证的检测方法诊断为 NTRK 融合基因阳性且不包括已知获得性耐药突变的局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症, 以及无满意替代治疗或既往治疗失败的成人和 ≥ 12 岁的儿童实体瘤患者的治疗。

(6) EGFR 基因 20 号外显子插入突变: EGFR 基因 20 号外显子插入突变在 NSCLC 患者中的发生率为 2%^[150]。一项 I/II 期临床试验结果显示, 莫博赛替尼用于既往接受过含铂化疗的 EGFR 基因 20 号外显子插入突变阳性晚期 NSCLC 患者的 ORR 为 28%, 中位 PFS 为 7.3 个月, 中位 OS 为 24 个月^[151]。2023 年 1 月 11 日 NMPA 批准莫博赛替尼上市, 用于含铂化疗期间或之后进展且 EGFR 基因 20 号外显子插入突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的



治疗。但其Ⅲ期确证性临床试验(EXCLAIM-2研究)未能达到预设的研究终点,因此,武田公司主动向FDA申请撤销莫博赛替尼的上市适应证,2023年10月2日FDA撤销莫博赛替尼的上市适应证。舒沃替尼是一款针对EGFR基因20号外显子插入突变的国产新型小分子酪氨酸激酶抑制剂^[152]。Ⅱ期临床试验(WU-KONG 6研究)结果显示,舒沃替尼用于既往接受过含铂化疗的EGFR基因20号外显子插入突变阳性晚期NSCLC患者的ORR为61%,中位PFS和中位OS数据尚不成熟^[153]。2023年8月23日NMPA批准舒沃替尼上市,用于既往经铂类化疗时或治疗后出现疾病进展,或不耐受含铂化疗,且存在EGFR基因20号外显子插入突变阳性局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗。埃万妥单抗是一种靶向EGFR和MET受体的双特异性抗体,PAPILLON研究结果显示,埃万妥单抗联合化疗一线治疗EGFR基因20号外显子插入突变阳性NSCLC患者的中位PFS为11.4个月,化疗组中位PFS为6.7个月($HR=0.40, 95\% CI: 0.30 \sim 0.53, P<0.001$); OS数据尚未成熟^[154]。2021年5月21日埃万妥单抗获得FDA批准上市,用于EGFR基因20号外显子插入突变阳性NSCLC患者的首次靶向治疗。2024年3月1日,埃万妥单抗获得FDA批准用于联合化疗一线治疗EGFR基因20号外显子插入突变阳性NSCLC患者。埃万妥单抗尚未获得NMPA批准上市。

(7)KRAS G12C基因突变:KRAS G12C突变在亚洲NSCLC人群中的发生率为1.4%~4.3%^[155]。索托拉西布是首个获得FDA批准上市的KRAS G12C抑制剂,其Ⅱ期临床试验结果显示,索托拉西布治疗既往接受过PD-1/PD-L1、含铂方案或PD-1/PD-L1联合含铂方案治疗进展的KRAS G12C突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的ORR为37.1%,DCR为80.6%,中位DoR为11.1个月,中位PFS为6.8个月,中位OS为12.5个月^[156]。2021年5月28日FDA批准索托拉西布上市,用于既往至少接受过一种全身治疗的KRAS G12C突变的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。索托拉西布尚未获得NMPA批准上市。阿达格拉西布是另一款KRAS G12C抑制剂,其Ⅱ期临床试验结果显示,阿达格拉西布治疗既往接受过PD-1/PD-L1和含铂方案治疗后进展的KRAS G12C突变的局部晚期或转移性

NSCLC患者的ORR为42.9%,DCR为79.5%,中位DoR为8.5个月,中位PFS为6.5个月,中位OS为12.6个月^[157]。2022年12月12日FDA批准阿达格拉西布上市,用于既往至少接受过1种全身治疗的KRAS G12C突变的局部晚期或转移性NSCLC的治疗。阿达格拉西布尚未获得NMPA批准上市。IBI351是一款KRAS G12C抑制剂,其Ⅱ期临床试验结果显示,IBI351治疗既往接受过标准治疗方案后进展的KRAS G12C突变的复发或转移性NSCLC患者的ORR为46.6%,DCR为90.5%,中位DoR为8.3个月,中位PFS为8.3个月,中位OS未达到^[158]。2023年11月24日NMPA CDE正式受理IBI351的NDA。Garsorasib是另一款KRAS G12C抑制剂,其Ⅱ期临床试验结果显示,Garsorasib治疗PD-1单抗和含铂方案治疗失败或不耐受的KRAS G12C突变的复发或转移性NSCLC患者的ORR为49.6%,DCR为88.6%,中位DoR为12.78个月,中位PFS为7.56个月,中位OS未达到^[159]。2023年12月29日NMPA CDE正式受理Garsorasib的NDA。格来雷塞是一款强效且高度选择性的共价口服KRAS G12C抑制剂,其Ⅱ期临床试验结果显示,格来雷塞治疗ICI和含铂方案治疗失败的KRAS G12C突变的复发或转移性NSCLC患者的ORR为47.9%,DCR为86.3%,中位DoR未达到,中位PFS为8.2个月,中位OS为13.6个月^[160]。2024年5月6日NMPA CDE正式受理格来雷塞的NDA。

尽管NMPA已批准多款针对上述罕见基因变异的相应靶向药物上市,但很多药物研究证据尚不充分,尤其是针对亚裔患者人群,因此在临床工作中仍需要结合患者实际情况选择药物,并鼓励患者参加相应的临床试验。此外,针对其他靶点的靶向药物临床试验正在进行中,如MET基因扩增、HER-2基因突变等。NMPA已经批准上市的针对罕见靶点的靶向药见表7。

7. 免疫治疗

ICI改变了Ⅳ期肺癌患者的治疗格局。PD-1单抗包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯鲁利单抗和派安普利单抗等,PD-L1单抗包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、舒格利单抗和贝莫苏拜单抗等。另外,还有双特异性抗体依沃西单抗。NMPA已经批准上市的治疗肺癌的ICI见表8。



表 7 中国 NMPA 已经批准上市的针对其他靶点的靶向药物

靶点	靶向药	适应证	NMPA 批准时间
ROS1 融合基因	克唑替尼	ROS1 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2017 年 9 月 23 日
	恩曲替尼	ROS1 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 8 月 15 日
	安奈克替尼	ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 4 月 30 日
	瑞普替尼	ROS1 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 5 月 11 日
RET 融合基因	普拉替尼	(1)既往接受过含铂化疗的 RET 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗 (2)RET 融合基因阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 3 月 24 日 2023 年 6 月 26 日
	塞普替尼	RET 融合基因阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 10 月 8 日
MET 基因 14 号外显子跳跃突变	赛沃替尼	含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂方案化疗的具有 MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2021 年 6 月 22 日
	谷美替尼	MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的局部或转移性 NSCLC 患者的治疗	2023 年 3 月 8 日
	伯瑞替尼	MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2023 年 11 月 16 日
	特泊替尼	MET 基因 14 号外显子跳跃突变阳性的转移性 NSCLC 患者的治疗	2023 年 12 月 8 日
	卡马替尼	未经系统治疗的、携带 MET 基因 14 号外显子跳跃突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2024 年 6 月 12 日
BRAF V600 基因突变 NTRK 融合基因	达拉非尼联合曲美替尼	BRAF V600 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 3 月 24 日
	拉罗替尼	治疗经充分验证的检测方法诊断为 NTRK 基因融合且无已知获得性耐药突变,局部晚期、转移性或手术切除可能导致严重并发症,没有令人满意替代治疗方案或既往治疗失败的泛实体瘤成人和儿童患者	2022 年 4 月 13 日
	恩曲替尼	治疗经充分验证的检测方法诊断为 NTRK 融合基因阳性且不包括已知获得性耐药突变的局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症,以及无满意替代治疗或既往治疗失败的成人和≥12 岁的儿童实体瘤患者	2022 年 7 月 29 日
EGFR 基因 20 号外显子插入突变	莫博赛替尼	含铂化疗期间或之后进展且 EGFR 基因 20 号外显子插入突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2023 年 1 月 11 日
	舒沃替尼	经铂类化疗时或治疗后出现疾病进展,或不耐受含铂化疗,且存在 EGFR 基因 20 号外显子插入突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2023 年 8 月 23 日

注:NMPA 为国家药品监督管理局;NSCLC 为非小细胞肺癌

表 8 中国 NMPA 已经批准上市的治疗肺癌的 ICI

药物类型	药品名称	适应证	批准日期
PD-1 单抗	纳武利尤单抗	(1)单药用于治疗 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2018 年 6 月 15 日
		(2)联合含铂双药化疗(每 3 周 1 个疗程,持续 3 个疗程),用于可切除的(肿瘤≥4 cm 或淋巴结阳性)NSCLC 患者的新辅助治疗,无论 PD-L1 表达水平	2023 年 1 月 17 日
帕博利珠单抗	帕博利珠单抗	(1)联合培美曲塞和顺铂方案化疗用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2019 年 4 月 2 日
		(2)单药用于 PD-L1 TPS≥1%(22C3 抗体)、且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2019 年 9 月 30 日
		(3)联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和卡铂方案化疗用于转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2019 年 11 月 25 日
卡瑞利珠单抗	卡瑞利珠单抗	(1)联合培美曲塞和卡铂,用于 EGFR 敏感基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性的不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2020 年 6 月 19 日
		(2)联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 12 月 10 日
替雷利珠单抗	替雷利珠单抗	(1)联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和铂类,用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 1 月 14 日
		(2)联合培美曲塞和铂类,用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 6 月 22 日

续表 8:

药物类型	药品名称	适应证	批准日期
信迪利单抗		(3) 单药用于治疗铂类化疗后出现疾病进展的二或三线局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗	2022 年 1 月 5 日
		(4) 联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2024 年 6 月 28 日
		(1) 联合培美曲塞和铂类, 用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 2 月 3 日
		(2) 联合吉西他滨和铂类, 用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 6 月 3 日
特瑞普利单抗		(3) 联合贝伐珠单抗、培美曲塞和顺铂, 用于经 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗	2023 年 5 月 9 日
		(1) 联合培美曲塞和铂类用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2022 年 9 月 20 日
		(2) 联合化疗围手术期以及单药辅助治疗用于可切除 III 期 NSCLC 患者的治疗	2024 年 1 月 2 日
斯鲁单抗		(3) 联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2024 年 6 月 12 日
		(1) 单药用于治疗经标准治疗失败后、不可切除、转移性 MSI-H 实体瘤患者的后线治疗	2022 年 3 月 24 日
		(2) 联合白蛋白紫杉醇和卡铂, 用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2022 年 10 月 31 日
派安普利单抗		(3) 联合依托泊苷和卡铂用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2023 年 1 月 17 日
		联合紫杉醇和卡铂方案化疗用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2023 年 1 月 13 日
		(1) 联合依托泊苷和卡铂用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2020 年 2 月 13 日
PD-L1 单抗	阿替利珠单抗	(2) 单药用于 PD-L1 高表达 (TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%, SP142 抗体或 SP263 抗体), 且无 EGFR 或 ALK 驱动基因变异的转移性 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 4 月 29 日
		(3) 联合培美曲塞和铂类化疗用于无 EGFR 或 ALK 驱动基因变异的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 6 月 22 日
		(4) 单药用于 PD-L1 检测阳性 (TC ≥ 1%, SP263 抗体)、经手术切除、以铂类为基础化疗之后的 II ~ IIIA 期 NSCLC 患者的辅助治疗	2022 年 3 月 16 日
		(1) 接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III 期 NSCLC 患者的治疗	2019 年 12 月 12 日
度伐利尤单抗		(2) 联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2021 年 7 月 14 日
		(1) 联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 12 月 21 日
		(2) 联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗	2021 年 12 月 21 日
舒格利单抗		(3) 用于同步或序贯化疗后未发生疾病进展的不可切除的 III 期 NSCLC 患者的巩固治疗	2022 年 6 月 2 日
		联合卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2023 年 3 月 3 日
		联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗	2024 年 5 月 9 日
BsAb	依沃西单抗	联合培美曲塞和卡铂, 用于经 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗	2024 年 5 月 24 日

注: NMPA 为国家药品监督管理局; ICI 为免疫检查点抑制剂; PD-L1 为程序性死亡受体配体 1; EGFR 为表皮生长因子受体; ALK 为间变性淋巴瘤激酶; NSCLC 为非小细胞肺癌; TPS 为肿瘤细胞阳性比例分数; MSI-H 为微卫星高度不稳定; TC 为肿瘤细胞; IC 为免疫细胞; SCLC 为小细胞肺癌

(1) NSCLC 的一线免疫单药治疗: KEYNOTE-024 研究是第 1 个头对头比较 ICI 与化疗一线治疗 PD-L1 ≥ 50% (22C3 抗体) 且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的晚期 NSCLC 的 III 期临床试验, 研究结果显示, 接受帕博利珠单抗单药治疗患者的 PFS 和 OS 明显优于标准含铂两药方案化疗患者^[161]。2016 年 10 月 24 日美国 FDA 批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 TPS ≥ 50% (22C3 抗体) 且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性 NSCLC 患者的一线治疗。KEYNOTE-042 研究将入组标准进一步扩大至 PD-L1 TPS ≥ 1% (22C3 抗体) 人群, 研究结果显示,

帕博利珠单抗单药的 OS 明显优于标准含铂两药方案化疗, PFS 差异无统计学意义^[162]。2019 年 9 月 30 日 NMPA 批准帕博利珠单抗单药用于 PD-L1 TPS ≥ 1% (22C3 抗体) 且 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗。IMPOWER 110 研究结果显示, 与化疗相比, 阿替利珠单抗显著改善 PD-L1 高表达 (TC ≥ 50% 或 IC ≥ 10%, SP142 抗体或 SP263 抗体) 驱动基因阴性 NSCLC 患者的 PFS 和 OS^[163]。2021 年 4 月 29 日 NMPA 批准阿替利珠单抗单药一线用于 PD-L1 高表达且无 EGFR 或 ALK 驱动基因变异的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。

(2)NSCLC的一线免疫联合治疗:KEYNOTE-189 和 KEYNOTE-407 研究结果显示,无论是非鳞 NSCLC 还是鳞状 NSCLC,帕博利珠单抗联合化疗组较单纯化疗组均获益,且与 PD-L1 表达状态无关^[164-165]。2019 年 4 月 2 日 NMPA 批准帕博利珠单抗联合培美曲塞和顺铂方案化疗用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。2019 年 11 月 25 日 NMPA 批准帕博利珠单抗联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和卡铂方案化疗用于转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗。卡瑞利珠单抗^[166-167]、替雷利珠单抗^[168-169]、信迪利单抗^[170-173]和特瑞普利单抗^[174]分别与含铂化疗方案联合一线用于局部晚期或转移性 NSCLC 患者对比单纯化疗的 III 期临床试验均得到了阳性结果。2020 年 6 月 19 日 NMPA 批准卡瑞利珠单抗联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR 敏感基因突变阴性和 ALK 融合基因阴性的不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。2021 年 12 月 10 日 NMPA 批准卡瑞利珠单抗联合紫杉醇和卡铂用于局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗。2021 年 1 月 14 日 NMPA 批准替雷利珠单抗联合紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)和铂类用于一线治疗晚期鳞状 NSCLC 患者的新适应证上市申请,2021 年 6 月 22 日 NMPA 批准替雷利珠单抗联合培美曲塞和铂类用于一线治疗晚期非鳞 NSCLC 患者的新适应证上市申请。2021 年 2 月 3 日 NMPA 批准信迪利单抗联合培美曲塞和铂类用于一线治疗晚期非鳞 NSCLC 患者的新适应证上市申请,2021 年 6 月 3 日 NMPA 批准信迪利单抗联合吉西他滨和铂类用于一线治疗晚期鳞状 NSCLC 患者的新适应证上市申请。2022 年 9 月 20 日 NMPA 批准特瑞普利单抗联合培美曲塞和铂类用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。斯鲁利单抗联合化疗治疗既往未接受治疗的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者中与单纯化疗对比的随机、双盲、国际多中心 III 期临床试验 (ASTRUM-004) 的研究结果显示,斯鲁利单抗联合化疗可显著延长患者的中位 PFS^[175]。2022 年 10 月 31 日 NMPA 批准斯鲁利单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂用于一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的新适应证上市。派安普利单抗联合化疗治疗既往未接受治疗的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者中与单纯化疗对比的随机、双盲、多中

心 III 期临床试验 (AK105-302 研究) 结果显示,派安普利单抗联合化疗可显著延长患者的中位 PFS^[176]。2023 年 1 月 13 日 NMPA 批准派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂用于一线治疗局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的新适应证上市申请。

2018 年 12 月 6 日美国 FDA 基于 IMPOWER 150 研究结果^[177],批准阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂用于 EGFR 基因敏感突变阴性及 ALK 融合基因阴性的晚期非鳞 NSCLC 患者的一线治疗,但该适应证尚未被 NMPA 批准。IMPOWER 132 研究结果显示,与单纯化疗相比,阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类治疗显著延长晚期非鳞 NSCLC 初治患者的中位 PFS,且亚裔患者获益更为显著^[178-179]。2021 年 6 月 22 日 NMPA 批准阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗用于无 EGFR 或 ALK 驱动基因变异的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗。舒格利单抗是一款国产 PD-L1 单抗,GEMSTONE-302 研究结果显示,舒格利单抗联合化疗对比单纯化疗,中位 PFS 和中位 OS 均显著获益^[180]。2021 年 12 月 21 日 NMPA 批准舒格利单抗上市,联合培美曲塞和卡铂用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性的转移性非鳞 NSCLC 患者的一线治疗,联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状 NSCLC 患者的一线治疗。

(3)NSCLC 的二线免疫治疗:对于免疫检查点抑制剂在晚期 NSCLC 二线治疗中的应用,CheckMate017 和 CheckMate057 研究结果显示,无论晚期鳞状 NSCLC 还是非鳞 NSCLC 患者,纳武利尤单抗二线治疗均较多西他赛显著延长患者的 OS^[181]。美国 FDA 于 2015 年 3 月 4 日批准纳武利尤单抗单药用于既往含铂方案化疗后进展的转移性肺鳞癌的治疗,2015 年 10 月 9 日批准纳武利尤单抗用于既往含铂方案化疗后进展的转移性非鳞 NSCLC 的治疗。CheckMate078 研究结果显示,与多西他赛相比,纳武利尤单抗二线治疗中国晚期 NSCLC 患者的 OS 和 ORR 显著提高^[182]。2018 年 6 月 15 日 NMPA 批准纳武利尤单抗单药用于 EGFR 基因敏感突变阴性和 ALK 融合基因阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗。KEYNOTE-001 研究结果显示,帕博利珠单抗单药治疗既往治疗失败的晚期 NSCLC 患者具有良好的疗效^[183]。2015 年 10 月 2 日美国 FDA 加速批准帕博利珠单抗用于治疗含铂方案化疗后进展且



PD-L1 表达阳性(PD-L1 TPS \geq 1%, 22C3 抗体)的转移性 NSCLC 患者。OAK 研究结果显示,与多西他赛相比,阿替利珠单抗二线治疗晚期 NSCLC 患者的中位 OS 显著延长^[184]。基于 OAK 研究结果,2016 年 10 月 18 日美国 FDA 批准阿替利珠单抗单药用于晚期 NSCLC 患者的二线治疗。目前帕博利珠单抗和阿替利珠单抗在中国尚无晚期 NSCLC 患者二线治疗的适应证。另外,多项中国原研 PD-1/PD-L1 单抗在晚期 NSCLC 患者二线或三线治疗的临床试验结果均已报道。RATIONALE 303 研究结果显示,与多西他赛相比,替雷利珠单抗治疗接受铂类化疗后出现疾病进展的二线或三线局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 ORR、中位 PFS 和中位 OS 均显著改善^[185]。2022 年 1 月 5 日 NMPA 批准替雷利珠单抗单药用于铂类化疗后出现疾病进展的二线或三线局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。ORIENT-3 研究结果显示,与多西他赛相比,信迪利单抗治疗接受铂类化疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 患者的 ORR、DCR、中位 PFS 和中位 OS 均显著改善^[186]。

(4) 广泛期 SCLC 患者的免疫治疗:免疫治疗在广泛期 SCLC 患者一线治疗中取得了突破性进展。IMPOWER133 研究结果显示,与卡铂联合依托泊苷一线治疗广泛期 SCLC 患者比较,联合阿替利珠单抗后,患者的中位 PFS 和 OS 显著延长^[187]。基于上述研究结果,2019 年 3 月 18 日美国 FDA 批准阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。2020 年 2 月 13 日 NMPA 批准阿替利珠单抗联合依托泊苷和卡铂用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。CASPIAN 研究结果显示,与传统化疗(依托泊苷+铂类)一线治疗 SCLC 患者相比,度伐利尤单抗联合化疗延长了患者中位 OS^[188]。基于此项研究结果,2020 年 3 月 30 日美国 FDA 批准度伐利尤单抗联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗适应证,2021 年 7 月 14 日 NMPA 批准度伐利尤单抗与依托泊苷和铂类联合用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。阿得贝利单抗是一款国产 PD-L1 单抗,CAPSTONE-1 研究结果显示,阿得贝利单抗联合化疗一线治疗广泛期 SCLC 对比安慰剂联合化疗可以显著延长患者的中位 PFS 和中位 OS^[189]。2023 年 3 月 3 日 NMPA 批准阿得贝利单抗得上市,用于联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌。斯鲁利单抗是一款国产 PD-1 单抗,ASTRUM-005 研究结果显示,与单纯依托泊苷联合

卡铂方案化疗相比,斯鲁利单抗联合依托泊苷和卡铂方案显著延长广泛期 SCLC 患者的中位 OS^[190]。2022 年 4 月 7 日斯鲁利单抗用于治疗广泛期 SCLC 获得美国 FDA 授予的孤儿药资格认定。2023 年 1 月 17 日 NMPA 批准斯鲁利单抗与依托泊苷和卡铂联合用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。贝莫苏拜单抗是一款国产 PD-L1 单抗,ETER701 研究结果显示,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼、依托泊苷和卡铂对比安慰剂联合依托泊苷和化疗显著延长患者的中位 PFS 和 OS^[65]。2024 年 5 月 9 日 NMPA 批准贝莫苏拜单抗上市,联合安罗替尼、卡铂和依托泊苷用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。特瑞普利单抗是一款国产 PD-1 单抗,EXTENTORCH 研究结果显示,特瑞普利单抗联合依托泊苷和卡铂或顺铂方案较安慰剂联合依托泊苷和卡铂或顺铂方案显著延长广泛期 SCLC 患者的中位 PFS 和 OS^[191]。2024 年 6 月 12 日 NMPA 批准特瑞普利单抗联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者的一线治疗。替雷利珠单抗是一款国产 PD-1 单抗,RATIONALE 312 研究结果显示,替雷利珠单抗联合依托泊苷和顺铂或卡铂方案较安慰剂联合依托泊苷或顺铂方案显著延长广泛期 SCLC 患者的中位 PFS 和 OS^[192]。2024 年 6 月 28 日 NMPA 批准替雷利珠单抗联合依托泊苷和铂类用于广泛期 SCLC 患者一线治疗的拓展适应证。

免疫治疗在广泛期 SCLC 的二、三线治疗领域也进行了一些探索。基于 CHECKMATE 032 研究^[193],2018 年 8 月 17 日美国 FDA 批准纳武利尤单抗单药用于治疗经过铂类化疗和至少 1 种其他疗法治疗过的转移性 SCLC。基于 KEYNOTE 028/158 研究汇总分析的结果^[194],2019 年 6 月 17 日美国 FDA 批准帕博利珠单抗单药用于治疗经过铂类化疗和至少 1 种其他疗法治疗过的转移性 SCLC。但纳武利尤单抗和帕博利珠单抗后续开展的确证性 III 期临床试验均未达到预设的 OS 终点^[195-196],因此分别于 2020 年 12 月 31 日和 2021 年 3 月 4 日主动向 FDA 撤回 SCLC 患者治疗适应证。Tarlatabam 是一种双特异性 T 细胞结合器,可同时结合 δ 样配体 3(DLL3)和 T 细胞上的 CD3,DeLLphi-301 研究结果显示,Tarlatabam 治疗含铂方案治疗失败的复发或难治性广泛期 SCLC 患者在 10 mg 剂量组的 ORR 为 40%,DCR 为 70%,中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 14.3 个月;在 100 mg 剂量组的 ORR 为 32%,DCR 为 71.6%,中位 PFS 为 3.9 个月,中位 OS 未达到^[197]。

2024 年 5 月 16 日, FDA 加速批准 Tarlatamab 单抗上市, 用于治疗在铂类化疗期间或之后出现疾病进展的广泛期 SCLC 患者。Tarlatamab 尚未获得 NMPA 批准上市。

(5) 免疫治疗中应注意的问题: 患者在接受免疫治疗时可能出现免疫相关不良反应, 这些不良反应的发生率和严重程度总体低于传统化疗, 但有时不良反应比较危重, 如免疫相关的肺不良反应、心脏不良反应和肝脏不良反应等。所以使用 ICI 治疗过程中应全程注意对免疫相关不良反应的管控, 具体可参照癌症免疫治疗学会、欧洲肿瘤内科学会或美国临床肿瘤学联合美国国立综合癌症网络发布的相关指南^[198-200]。免疫治疗不断更新肺癌治疗的策略和理念, 但同时也存在诸多挑战, 如疗效标志物的选择、不同 ICI 药物的选择、治疗方案的选择、治疗时机和顺序安排、假性进展和超进展的判断、不良反应的防控以及如何克服耐药等都需要不断探索和研究。ICI 的具体用药方法见表 9。

(三) 外科治疗

IV 期 NSCLC 化疗、靶向治疗和免疫治疗效果好的患者, 残存病灶可考虑手术切除。对于孤立性转移的 IV 期 NSCLC 患者, 应采取适当的有针对性的治疗措施。部分有单发对侧肺转移、单发脑或肾上腺转移的 IV 期 NSCLC 患者可行手术治疗。单发性脑转移患者可能会从手术治疗中获益, 术后可以给予 WBRT 或立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 治疗。对于有孤立性肾上腺转

移而肺部病变又可切除的 NSCLC 患者, 肾上腺病变可以考虑切除。以下为不同器官寡转移外科手术参与的多学科协作团队 (multi-disciplinary team, MDT) 治疗推荐。

1. NSCLC 脑寡转移的外科治疗: (1) 原发肿瘤为可切除肺癌, 同时性肺癌脑寡转移为孤立性转移者; (2) 肺原发肿瘤为可切除肺癌, 同时性脑寡转移为巨大转移瘤伴严重颅内高压者; (3) 肺原发肿瘤切除后, 异时性脑寡转移为孤立性转移, 经过系统检查评估, 其他部位没有肿瘤复发, 能够耐受颅内单发寡转移瘤切除者; (4) 肺原发肿瘤切除后, 发生异时性孤立性脑寡转移, 经过系统检查评估, 其他部位没有肿瘤复发, 内科治疗疗效不佳伴颅内高压的异时性脑寡转移。

2. NSCLC 肾上腺寡转移的外科治疗: (1) 同时性同侧 NSCLC 肾上腺寡转移, 原发肺癌为可切除肺癌, 可以在切除原发肺癌的同时, 一期同时切除同侧同时性肾上腺寡转移; (2) 施行完全性原发肺癌切除术后, 发生孤立性异时性肾上腺寡转移, 经系统评估没有其他部位肿瘤复发转移者, 施行异时性肾上腺寡转移瘤切除; (3) 同时性对侧 NSCLC 肾上腺寡转移, 切除原发肺癌后 1 个月, 经系统评估没有其他部位肿瘤复发转移者, 二期切除对侧同时性肾上腺寡转移; (4) 施行完全性原发肺癌切除术后, 发生双侧异时性肾上腺寡转移, 经系统评估没有其他部位肿瘤复发转移者, 施行异时性双侧肾上腺寡转移瘤切除。

表 9 免疫检查点抑制剂的具体用药方法

药品名称	推荐给药剂量	使用方式	用药频率
帕博利珠单抗	200 mg/次	静脉输注 > 30 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
纳武利尤单抗	3 mg/kg	静脉输注持续 60 min	每 2 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
卡瑞利珠单抗	200 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
信迪利单抗	200 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
替雷利珠单抗	200 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
特瑞普利单抗	240 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
替雷利珠单抗	200 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
阿替利珠单抗	1 200 mg/次	静脉输注 > 30 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
度伐利尤单抗	1 500 mg/次	静脉输注 > 30 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
舒格利单抗	1 200 mg/次	静脉输注 > 30 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
	300 mg/次	皮下注射	每 2 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
斯鲁利单抗	4.5 mg/kg	静脉输注持续 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
派安普利单抗	200 mg/次	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
阿得贝利单抗	20 mg/kg	静脉输注持续约 30 ~ 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
贝莫苏单抗	1 200 mg/次	静脉输注持续 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受
依沃西单抗	20 mg/kg	静脉输注持续 60 min	每 3 周给药 1 次, 直至疾病进展或不良反应不可耐受



3. NSCLC 骨寡转移的外科治疗:(1)NSCLC 骨寡转移原则上不推荐外科治疗,而推荐内科 MDT 治疗。(2)下列 NSCLC 骨寡转移可以考虑外科治疗:①原发肺癌完全性切除后发生的异时性、单部位、单转移灶的骨寡转移,经系统评估没有其他部位肺癌转移;②原发肺癌完全切除后发生的异时性骨寡转移,骨寡转移部位为下肢负重部位者,例如下肢股骨、胫骨,经系统评估没有其他部位肺癌转移;③原发肺癌完全切除后发生的异时性骨寡转移导致严重骨相关事件(skeletal related events, SRE)者,例如脊柱骨寡转移伴脊髓压迫,经系统评估没有其他部位肺癌转移者。

4. NSCLC 肺寡转移的外科治疗:(1)可切除的 NSCLC 伴同侧同时性肺寡转移者,同期切除原发性肺癌和同侧同时性肺寡转移瘤;(2)可切除的 NSCLC 伴对侧同时性肺寡转移者,首先切除原发性肺癌,分期切除对侧同时性肺寡转移瘤;(3)原发肿瘤切除后的同侧异时性肺寡转移,经系统评估患者没有其他部位肿瘤复发转移,能够耐受同侧肺寡转移瘤切除者;(4)原发肿瘤切除后的对侧异时性肺寡转移,经系统评估患者没有其他部位肿瘤复发转移,能够耐受对侧肺寡转移瘤切除者。

(四)放射治疗

IV 期肺癌放射治疗主要包括姑息性放疗、预防性放疗和潜在根治性放疗等。适应证包括:(1)化疗后的局部放疗(SCLC 和 NSCLC);(2)转移病灶的局部姑息性放疗[脑转移、骨转移和(或)肾上腺转移等];(3)化疗、靶向治疗或免疫治疗后进展的局部放疗;(4)特别是出现寡转移或寡进展的患者^[201],可以进行原发病灶和(或)寡转移灶根治性放疗。姑息性放疗适用于对 IV 期肺癌原发灶和转移灶的减症治疗,以减轻局部压迫症状、骨转移导致的疼痛以及脑转移导致的神经症状等。预防性放疗适用于全身治疗有效的 SCLC 患者的 WBRT,PCI 可降低广泛期 SCLC 患者脑转移发生的风险。对于有广泛转移的 IV 期 NSCLC 患者,当患者全身治疗获益明显时,可以考虑采用 SRS 治疗残存的原发灶和(或)寡转移灶,争取获得潜在根治效果。广泛期 SCLC 患者,远处转移灶经化疗控制后加用胸部放疗可以提高肿瘤控制率,延长患者生存时间。

(五)主要特殊转移部位的治疗

1. 脑转移的治疗

肺癌常见的远处转移部位之一是脑部,约 20%~65% 的肺癌患者会发生脑部转移,是脑转移

性肿瘤中最常见的类型^[202-204]。肺癌脑转移患者预后差,自然平均生存时间仅 1~2 个月^[205]。肺癌脑转移患者的治疗策略是多学科综合治疗^[206-207]。目前的治疗方式主要有手术、WBRT、SRS、化疗和分子靶向治疗等。

(1)外科治疗:手术切除可解除肿瘤对脑组织的压迫、降低颅内压,从而缓解症状,改善神经机能状态,提高生活质量,并为后续治疗创造条件,以延长患者生存时间。尤其是占位效应明显、引起颅内压增高或梗阻性脑积水的单发 NSCLC 脑转移患者可以从手术治疗中获益。手术治疗适用于下列患者:颅内为孤立性病灶或相互靠近的多个病灶;病灶位置较表浅、位于非重要功能区;患者全身状态良好;肺部病灶控制良好,无其他远处转移灶。

(2)放射治疗:WBRT 可以缓解 IV 期肺癌脑转移患者的神经系统症状,改善肿瘤局部控制情况。WBRT 用于单发病灶的术后放疗、不宜手术切除的单个病灶的放疗以及多发病灶的放疗等。虽然 WBRT 在一定程度上提高了肿瘤的局部控制率,治疗总有效率为 60%~80%,但患者中位生存时间仅为 3~6 个月^[208]。SRS 具有定位精确、剂量集中以及损伤相对较小等优点,能够很好地保护周围正常组织,控制局部肿瘤进展,缓解神经系统症状,逐渐成为肺癌脑转移瘤的重要治疗手段。SRS 适用于脑转移瘤长径<3 cm、脑转移数目相对较少、转移灶位置较深以及全身情况差不适合手术的患者,可与 WBRT 联合应用。目前针对多发脑转移的患者,临床上也常用 WBRT 与局部转移病灶的同步加量放疗,这样可以提高转移病灶的局部控制,同时也可以进行脑部的有效预防。如果距离海马有 1~2 cm 的距离,还可以进行海马保护^[209]。

(3)化疗:化疗是肺癌脑转移不可或缺的治疗手段。以铂类药物为基础,联合培美曲塞、长春瑞滨等药物可给 NSCLC 脑转移患者带来生存获益^[210-212]。替莫唑胺是一种新型咪唑四嗪类烷化剂,可以在体内转化为有活性的烷化剂前体,能透过血脑屏障,对于控制 NSCLC 患者脑转移有较好的疗效,但目前相关报道多为 II 期临床试验结果,尚需要大规模的前瞻性 III 期对照临床试验进一步证实。SCLC 脑转移患者也可以从全身化疗中获益^[212-213]。

(4)分子靶向治疗:分子靶向药物为 NSCLC 脑转移患者提供了新的治疗选择。对于 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 脑转移患者,EGFR-TKIs 治疗的



ORR 较高^[214-217]。BRAIN 研究结果显示,对于伴有脑转移的 EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者,与局部放疗联合或不联合化疗比较,埃克替尼的颅内 PFS 显著延长^[217]。EGFR-TKIs 联合 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移患者具有一定疗效^[218]。第三代 EGFR-TKI 奥希替尼^[219]、阿美替尼^[220]、伏美替尼^[221-223]、贝福替尼^[83]和瑞齐替尼^[87,99-100,224]也显示出了良好的颅内转移病灶控制效果。FURLONG 研究进一步分析了 133 例基线伴脑转移的晚期 NSCLC 患者应用伏美替尼的治疗效果,结果显示,伏美替尼的颅内 PFS 为 20.8 个月,显著优于吉非替尼的 9.8 个月;60 例具有颅内可测量病灶的晚期 NSCLC 患者应用伏美替尼治疗的颅内 ORR 为 91%,也显著优于吉非替尼的 65%^[221]。瑞齐替尼治疗 150 例基线伴有脑转移的 EGFR T790M 突变的晚期 NSCLC 的颅内 ORR 为 32%,DCR 为 42%,中位 PFS 为 16.5 个月;其中,在 45 例具有脑转移可测量病灶人群中,ORR 为 68.9%,DCR 为 100%^[224]。EGFR 基因敏感突变的 NSCLC 患者出现无症状脑转移时建议首选 EGFR-TKIs 治疗。对于 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 脑转移患者,ALK-TKIs 治疗可使患者获益。与培美曲塞联合铂类药物化疗比较,克唑替尼对 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 脑转移患者的颅内转移瘤控制率更高^[225]。克唑替尼治疗后脑转移发生率高^[226],使用克唑替尼治疗时,建议针对脑转移灶同时进行放疗。另外,新一代 ALK-TKIs 阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、洛拉替尼、伊鲁阿克和伊奉阿克对颅内病灶也显示出良好的疗效^[115,118-119,124,226-229]。

2. 骨转移的治疗

肺癌骨转移可引起骨痛、骨痛加剧或出现新的骨痛、病理性骨折(椎体或非椎体骨折)、椎体压缩或变形、脊髓压迫、骨放疗(因骨痛或防治病理性骨折或脊髓压迫)、骨转移病灶进展(出现新发、多发骨转移或原有骨转移灶扩大)和高钙血症等 SRE 的发生,严重影响患者生活质量,预示患者生存期缩短,肺癌骨转移后患者的中位生存时间仅 6~10 个月^[230]。肺癌骨转移应采用以全身治疗为主的多学科综合治疗,包括化疗、分子靶向治疗、免疫治疗、外科手术、放疗和双膦酸盐等治疗。在控制原发疾病的同时,积极预防和治疗 SRE 尤为重要。合理的局部治疗可以更好地控制 SRE,双膦酸盐可以预防和延缓 SRE 的发生。地舒单抗是核因子- κ B 受体激活剂配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B

ligand, RANKL)的全人化单克隆 IgG2 抗体,通过阻止 RANKL 活化破骨细胞及其前体表面的 RANK,抑制破骨细胞的活化和成熟,从而达到抑制肿瘤生长和减少骨质破坏的目的。一项比较地舒单抗和唑来膦酸在预防合并骨转移晚期肿瘤的随机双盲 III 期临床研究结果显示,地舒单抗对比唑来膦酸能够显著延缓首次出现 SRE 的时间(分别为 21.4 和 15.4 个月, $HR=0.81,95\% CI:0.68 \sim 0.96,P=0.017$)^[231]。2020 年 11 月 20 日,NMPA 批准地舒单抗用于预防实体瘤骨转移及多发性骨髓瘤引起的 SRE 的新适应证。

(1)放射治疗:放射治疗能够减轻或消除骨痛症状、预防病理性骨折和脊髓压迫的发生,缓解脊髓压迫症状并改善患者生活质量。放射治疗适用于有疼痛症状的全身各处骨转移灶,以缓解疼痛并恢复功能。出现椎体转移有脊髓压迫时首选放疗,姑息性放疗可用于脊柱或股骨等负重部位发生的骨转移治疗^[232],治疗剂量通常为处方剂量 10 次,共 30 Gy,即 3 Gy/次。

(2)外科治疗:手术可缓解肺癌患者骨转移导致的疼痛,防止或固定骨折,恢复或维持肢体的运动功能,减少或避免运动系统功能受损或脊髓压迫症所引发的并发症,提高患者生活质量。对于诊断不明患者亦可通过手术获得骨转移病灶的组织学诊断。

(3)抗骨转移治疗:治疗肺癌骨转移可选择传统的双膦酸盐或者 RANKL 抑制剂地舒单抗,这些药物均可与化疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗和手术治疗联合使用。肺癌患者明确诊断骨转移后,如无应用禁忌证,推荐应用双膦酸盐或地舒单抗治疗。第一代双膦酸盐药物(羟乙膦酸、氯膦酸)、第二代双膦酸盐药物(帕米膦酸)及第三代双膦酸盐药物(伊班膦酸钠、唑来膦酸)均能改善肺癌骨转移患者的疼痛,控制病情,预防骨转移并发症,提高患者生活质量。在应用双膦酸盐过程中,应密切关注其不良反应。地舒单抗不经过肾脏清除,因此对于肾功能欠佳的患者,可考虑应用地舒单抗进行抗骨转移治疗。

(六)支持和姑息治疗

支持和姑息治疗的目的是缓解症状、减轻痛苦、改善生活质量、提高抗肿瘤治疗的耐受性并延长生存时间。所有肺癌患者都应全程接受姑息医学的症状筛查、评估和治疗。筛查的症状既包括疼痛、呼吸困难和乏力等常见躯体症状,也应包括睡

眠障碍和焦虑抑郁等心理问题。一项前瞻性观察性研究发现健康相关生活质量评分与肺癌患者预后相关,评分进行性下降的患者预后更差^[233]。生活质量评价应纳入肺癌患者的整体评价体系和姑息治疗的疗效评价中。推荐采用生命质量测定量表欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30(V3.0)中文版进行整体评估,还可采用生命质量测定量表 EORTC QLQ-LC13 筛查和评估肺癌患者的常见症状。疼痛、呼吸困难和深静脉血栓是影响Ⅳ期肺癌患者生活质量的常见原因。

1. 疼痛

(1)评估:患者的主诉是疼痛评估的金标准,镇痛治疗前必须评估患者的疼痛强度。首选数字疼痛分级法,有认知障碍的患者可用脸谱法。疼痛强度分为3度,即轻度、中度和重度疼痛。疼痛评估的内容还包括病因、性质、特点以及加重和缓解因素等,简明疼痛量表用于评估疼痛对患者日常生活的影响。镇痛治疗前还要明确有无肿瘤急症所致的疼痛,以便立即进行有关治疗。常见的肿瘤急症包括病理性骨折或先兆骨折、脑实质和硬脑膜或软脑膜转移癌所致的脑水肿和颅压增高、感染相关疾病、内脏梗阻或穿孔等。

(2)治疗:疼痛治疗的目标是将疼痛强度降至轻度以下,甚至无痛,同时要尽可能实现镇痛效果和副作用间的最佳平衡。WHO 阶梯镇痛原则仍是临床镇痛治疗应遵循的最基本原则,阿片类药物是癌痛治疗的基石,非甾体类抗炎镇痛药物是重要的辅助镇痛药物。提倡多学科协作改进难治性疼痛的诊疗策略。重视放疗、射频消融、姑息性手术等局部治疗的作用,避免忽视病因评估和对因治疗、片面强调全身性镇痛药物治疗的弊端。

(3)患者及其亲属的宣教:应告知患者及亲属镇痛治疗是肿瘤整体治疗的重要内容,忍痛对患者百害无益。吗啡及其同类药物是癌痛治疗的常用药物,罕见成瘾。要在医务人员指导下进行镇痛治疗,患者不能自行调整治疗方案和药物剂量。要密切观察疗效和药物不良反应,随时与医务人员沟通,定期复诊。

2. 呼吸困难

Ⅳ期肺癌患者约70%伴有呼吸困难,死亡前呼吸困难的发生率高达90%。呼吸困难是主观的呼吸不适感,患者主诉是诊断的金标准。呼吸困难临床表现表现为呼吸频率、节律和幅度的改变,严重者还

有濒死感,恐惧和焦虑均会加重呼吸困难。应充分认识到Ⅳ期肺癌患者呼吸困难的复杂性,尽可能祛除可逆病因。可有针对性地给予抗肿瘤、抗感染治疗,慢性阻塞性肺部疾病给予支气管扩张剂、糖皮质激素,上腔静脉和支气管阻塞者应用糖皮质激素、放疗或置入支架等,胸腔积液时给予胸腔穿刺引流术等。

3. 深静脉血栓

肿瘤相关静脉血栓栓塞症指恶性肿瘤患者合并静脉血栓栓塞症,发病率约为4%~20%^[234]。肺癌患者的深静脉血栓发生率较非肿瘤患者高4~7倍^[234],深静脉血栓是肿瘤的重要并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。深静脉血栓可以发生于下肢深静脉、下腔静脉、盆腔静脉和锁骨上静脉等多个部位,典型临床症状包括疼痛、静脉血栓形成的同侧下肢远端水肿和沉重或锁骨上区水肿等。血清D-二聚体、多普勒超声检查和CT或MRI有助于深静脉血栓的诊断。一旦确诊深静脉血栓,应立即进行风险评估,对于无抗凝治疗禁忌证的患者应立即启动抗凝治疗,常用抗凝药物包括低分子肝素、普通肝素、华法林、磺达肝葵钠和利伐沙班;对于深静脉血栓伴有低血压或血流动力学不稳定且无高出血风险的患者,应该启动溶栓治疗;有抗凝及溶栓治疗禁忌证的患者,可考虑使用导管或手术取栓术等治疗方法。深静脉血栓可以使Ⅳ期肺癌患者的治疗复杂程度增加,导致化疗时间延误,抗凝或溶栓治疗等还会导致出血风险增加,因此对于符合治疗条件、可以走动的高危肺癌患者进行预防急性静脉血栓栓塞治疗,可以在一定程度上改善预后。

八、Ⅳ期肺癌患者的随访

初次确诊的Ⅳ期肺癌患者接受治疗后应定期随访并进行相应的检查。检查项目包括采集病史、体格检查、血常规、肝肾功能和肿瘤标志物等实验室检查以及影像检查和内镜检查等,随访频率为治疗后每3个月随访1次,若有病情变化,随时就诊。随着Ⅳ期肺癌患者治疗效果不断改善和生存期持续延长,对治疗药物给患者造成的远期不良反应应该给予越来越多的重视。

本指南参考了国内外权威的肺癌诊疗指南和规范^[15-16,20,235-244]以及国内外最新研究进展。由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异以及我们的水平有限,本指南仅供临床医师参考,不具有任何法律效力。

专家组顾问 孙燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、于金明(山东省肿瘤医院放疗科)

专家组组长 石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 艾斌(北京医院肿瘤内科)、安广宇(首都医科大学附属北京朝阳医院肿瘤内科)、仓顺东(河南省人民医院肿瘤内科)、常建华(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院肿瘤内科)、陈公琰(哈尔滨医科大学肿瘤医院肿瘤内科)、陈建华(湖南省肿瘤医院肿瘤内科)、陈军(天津医科大学总医院胸外科)、陈骏(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、崔久嵬(吉林大学白求恩第一医院肿瘤内科)、丁翠敏(河北医科大学附属第四医院呼吸内科)、董晓荣(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤内科)、范云(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、方健(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科)、冯国生(广西壮族自治区人民医院肿瘤内科)、冯利(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院中医科)、顾康生(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科)、郭其森(山东省肿瘤医院肿瘤内科)、韩晓红(中国医学科学院北京协和医院临床药理中心)、郝学志(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、何志勇(福建省肿瘤医院肿瘤内科)、胡成平(中南大学湘雅医院呼吸内科)、胡春宏(中南大学湘雅二医院肿瘤内科)、胡晓桦(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科)、胡兴胜(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、胡长路(安徽省肿瘤医院肿瘤内科)、黄诚(福建省肿瘤医院胸部肿瘤内科)、黄鼎智(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、黄建安(苏州大学附属第一医院呼吸内科)、黄通(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、黄云超(云南省肿瘤医院胸外科)、胡瑛(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、金波(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、李宝兰(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、李恩孝(西安交通大学附属第一医院肿瘤内科)、李方(解放军总医院第一医学中心肿瘤内科)、李凯(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、李琳(北京医院肿瘤内科)、李小梅(解放军总医院肿瘤内科)、李醒亚(郑州大学第一附属医院肿瘤内科)、李学记(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院神经外科)、林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科)、林华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病案室)、刘安文(南昌大学第二附属医院肿瘤内科)、刘超英(无锡市人民医院肿瘤内科)、刘春玲(新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、刘基巍(大连医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘鹏(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、刘尚梅(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、刘巍(北京大学肿瘤医院姑息治疗中心)、刘文扬(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、刘晓晴(解放军总医院第五医学中心肿瘤内科)、刘雨桃(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗

肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、刘震天(江西省肿瘤医院肿瘤内科)、柳江(新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤内科)、卢冰(贵州医科大学附属肿瘤医院胸部肿瘤科)、卢钊(四川大学华西医院肿瘤科)、马克威(吉林大学白求恩第一医院肿瘤内科)、马锐(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、马智勇(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、聂力功(北京大学第一附属医院呼吸内科)、潘跃银(安徽省立医院肿瘤内科)、石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、史美祺(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、宋霞(山西省肿瘤医院呼吸内科)、宋之乙(中日友好医院胸外科)、孙燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、汪麟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、王彩莲(东南大学附属中大医院肿瘤科)、王东(陆军军医大学大坪医院肿瘤科)、王华庆(天津市人民医院肿瘤内科)、王佳蕾(复旦大学附属肿瘤医院胸部肿瘤内科)、王建卫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科)、王孟昭(中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)、王思愚(中山大学附属肿瘤医院胸外科)、王晓红(包头市肿瘤医院肿瘤内科)、王秀问(山东大学附属齐鲁医院肿瘤内科)、王长利(天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科)、王征(北京医院病理科)、王子平(北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内科)、吴密璐(青海大学附属医院肿瘤内科)、吴世凯(北京大学第一医院肿瘤内科)、伍钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、肖文华(解放军总医院第四医学中心肿瘤内一科)、信涛(哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科)、邢锴元(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨建良(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨磊(甘肃省肿瘤医院呼吸内科)、杨润祥(云南省肿瘤医院肿瘤内科)、杨晟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨树军(河南省肿瘤医院肿瘤内科)、杨向红(中国医科大学附属第二医院病理科)、姚煜(西安交通大学附属第一医院肿瘤内科)、于国华(潍坊市人民医院肿瘤内科)、于胜吉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院骨科)、于雁(黑龙江省肿瘤医院肿瘤内科)、余萍(四川省肿瘤医院肿瘤内科)、藏爱民(河北大学附属医院肿瘤内科)、曾瑄(北京协和医院病理科)、张同梅(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、张翠英(内蒙古自治区人民医院肿瘤内科)、张贺龙(空军军医大学唐都医院肿瘤内科)、张俊萍(山西白求恩医院肿瘤内科)、张兰军(中山大学附属肿瘤医院胸外科)、张力(中国医学科学院北京协和医院呼吸内科)、张力(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张树才(首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤内科)、张雯杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院核医学科)、张沂平(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、张予辉(首都医科大学附属北京朝阳医院肿瘤内科)、赵君慧(青海大学附属医院肿瘤内科)、赵明芳(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、赵琼(杭州市树兰医院

胸部肿瘤中心)、赵仁(宁夏医科大学总医院肿瘤医院放疗科)、支修益(首都医科大学宣武医院胸外科)、周清华(四川大学华西医院肺癌中心)、周生余(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、周宗玫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、庄武(福建省肿瘤医院肿瘤内科)、

学术秘书(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈馨蕊、黄莉玲、唐乐、谢同济、谢祖成、朱豪华(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、冯宇(清华大学附属北京清华长庚医院 清华大学临床医学院肿瘤内科)、陈海珠(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心)

志谢(按姓氏汉语拼音字母排序) 感谢陈军、崔久嵬、李凯、刘鹏、伍钢、杨晟、张力(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、赵仁(宁夏医科大学总医院肿瘤医院放疗科)、周清华(四川大学华西医院肺癌中心)、周宗玫(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)对本指南提出的宝贵修改意见

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4):549-570. DOI:10.12290/xhyxzz.2022-0352.
- [2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. IASLC lung cancer staging project: the new database to inform revisions in the ninth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(5):564-575. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.01.088.
- [4] National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975-2012[EB/OL]. [2024-04-12]. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/.
- [5] Shi JF, Wang L, Wu N, et al. Clinical characteristics and medical service utilization of lung cancer in China, 2005-2014: overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey[J]. Lung Cancer, 2019, 128:91-100. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.11.031.
- [6] Shi YK, Zhang X, Wu G, et al. Treatment strategy, overall survival and associated risk factors among patients with unresectable stage III B/IV non-small cell lung cancer in China (2015-2017): a multicentre prospective study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 23: 100452. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100452.
- [7] Huang LL, Hu XS, Wang Y, et al. Survival and pretreatment prognostic factors for extensive-stage small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 358 patients[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(13):1943-1951. DOI: 10.1111/1759-7714.13977.
- [8] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260. DOI:10.1097/JTO.0000000000000630.
- [9] Shi YK. Landscape of the clinical development of China innovative anti-lung cancer drugs[J]. Cancer Pathog Ther, 2022, 1(1):67-75. DOI:10.1016/j.cpt.2022.10.003.
- [10] Zhong QF, Tao YX, Chen HZ, et al. The changing landscape of anti-lung cancer drug clinical trials in mainland China from 2005 to 2020[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 11:100151. DOI:10.1016/j.lanwpc.2021.100151.
- [11] Chen HZ, Zhou Y, Han XH, et al. The changing landscape of anti-lymphoma drug clinical trials in mainland China in the past 15 years (2005-2020): a systematic review[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 8: 100097. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100097.
- [12] Zhao S, Lv C, Gong JF, et al. Challenges in anticancer drug R&D in China[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2):183-186. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30865-9.
- [13] Zhao S, Zhao HY, Lv C, et al. Anticancer drug R&D landscape in China[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 51. DOI:10.1186/s13045-020-00877-3.
- [14] Zhao S, Wang D, Zhao HY, et al. Time to raise the bar: transition rate of phase 1 programs on anticancer drugs [J]. Cancer Cell, 2022, 40(3): 233-235. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.01.007.
- [15] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1):39-59. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20201009-00884.
- [16] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2023年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(1):1-30. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20221009-00687.
- [17] Han BH, Tjulandin S, Hagiwara K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: the IGNITE study[J]. Lung Cancer, 2017, 113:37-44. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.08.021.
- [18] Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(1): 115-121. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182307f98.
- [19] Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9): 1345-1353. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000263.
- [20] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感性突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2015版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(10):796-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.10.018.
- [21] 中国抗癌协会病理专业委员会肺癌学组. ROS1 阳性非小细胞肺癌诊断病理专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4):248-251. DOI:10.3760/cma.j.issn.052975807.2018.04.004.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 中华医学会病理学分会分子病理学组, 国家病理质控中心. 中国非小细胞肺癌 RET 基因融合临床检测专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(6): 583-591. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210411-00273.
- [23] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肺

- 瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌 MET 临床检测中国专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(11):1094-1103. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220606-00491.
- [24] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国晚期非小细胞肺癌 BRAF 突变诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(4):279-290. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230117-00030.
- [25] Xu CW, Si L, Wang WX, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(21): 3084-3097. DOI:10.1111/1759-7714.14644.
- [26] Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(18): 4910-4918. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912.
- [27] Zhang SR, Wang WX, Xu CW, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of HER2-altered non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(1): 91-104. DOI:10.1111/1759-7714.14743.
- [28] Peng LX, Jie GL, Li AN, et al. MET amplification identified by next-generation sequencing and its clinical relevance for MET inhibitors[J]. Exp Hematol Oncol, 2021, 10(1):52. DOI:10.1186/s40164-021-00245-y.
- [29] Song LX, Zeng L, Yan H, et al. Validation of E1L3N antibody for PD-L1 detection and prediction of pembrolizumab response in non-small-cell lung cancer[J]. Commun Med (Lond), 2022, 2(1): 137. DOI: 10.1038/s43856-022-00206-4.
- [30] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, PD-L1 检测共识专家组. 非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(9):733-740. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.43.
- [31] Argiris A, Murren JR. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer[J]. Cancer J, 2001, 7(5): 437-447.
- [32] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国 IV 期原发性肺癌多学科团队诊疗实施指南[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 667-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211221-00959.
- [33] Huang LL, Jiang SY, Shi YK. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 143. DOI: 10.1186/s13045-020-00977-0.
- [34] Zhou YX, Chen C, Zhang XY, et al. Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 155. DOI:10.1186/s40425-018-0477-9.
- [35] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(2): 67-78. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230313-0049.
- [36] Xue C, Hu ZH, Jiang W, et al. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China[J]. Lung Cancer, 2012, 77(2): 371-375. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.04.014.
- [37] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3543-3551. DOI:10.1200/JCO.2007.15.0375.
- [38] Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17):2055-2062. DOI:10.1200/JCO.2011.39.5848.
- [39] Shi M, Gu A, Tu H, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent-based paclitaxel as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized, multicenter, phase III trial[J]. Ann Oncol, 2021, 32(1): 85-96. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.479.
- [40] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1432-1440. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61497-5.
- [41] Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2014, 25(5):1044-1052. DOI:10.1093/annonc/mdu098.
- [42] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 5508[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(26): 2360-2367. DOI:10.1200/JCO.19.01006.
- [43] Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of continuation maintenance bevacizumab with or without pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: COMPASS (WJOG5610L) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(8):793-803. DOI:10.1200/JCO.19.01494.
- [44] Oronsky B, Abrouk N, Caroen S, et al. A 2022 update on extensive stage small-cell lung cancer (SCLC) [J]. J Cancer, 2022, 13(9):2945-2953. DOI:10.7150/jca.75622.
- [45] Shi YK, Hu Y, Hu XS, et al. Cisplatin combined with irinotecan or etoposide for untreated extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter randomized controlled clinical trial[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(6): 785-791. DOI:10.1111/1759-7714.12303.
- [46] Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5): 866-872. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824c7f4b.
- [47] Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(5): 645-654. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1.
- [48] Subbiah V, Paz-Ares L, Besse B, et al. Antitumor activity of lurbinectedin in second-line small cell lung cancer patients who are candidates for re-challenge with the first-line treatment[J]. Lung Cancer, 2020, 150:90-96. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.10.003.
- [49] Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised,



- open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1):74-86. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00309-5.
- [50] Sun Y, Wang JW, Liu YY, et al. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase III trial: endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4(4):440-448. DOI:10.1111/1759-7714.12050.
- [51] Lopez-Chavez A, Young T, Fages S, et al. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11):1707-1712. DOI:10.1097/JTO.0b013e318265b500.
- [52] Zhou CC, Wu YL, Chen GY, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19):2197-2204. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4424.
- [53] Tang N, Wang ZH. Comparison of bevacizumab plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced non-small-lung cancer patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:4671-4679. DOI:10.2147/OTT.S110339.
- [54] Xing PY, Mu YX, Wan G Y, et al. Real world study of regimen containing bevacizumab as first-line therapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7):805-813. DOI:10.1111/1759-7714.12650.
- [55] Liu MW, Luo NC, Fang ZG, et al. The efficacy and toxicity of maintenance therapy with bevacizumab plus pemetrexed versus bevacizumab/pemetrexed alone for stage III B/IV nonsquamous non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(2):157-167. DOI:10.1111/jcpt.13534.
- [56] Han BH, Li K, Chu TQ, et al. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, two-group phase III trial on the efficacy and safety of QL1101 or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in first-line treatment of non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 9):IX121. DOI:10.1093/annonc/mdy442.
- [57] Yang YP, Wu B, Huang LN, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6):989-999. DOI:10.21037/tlcr.2019.12.23.
- [58] Shi YK, Lei KJ, Jia YM, et al. Bevacizumab biosimilar LY01008 compared with bevacizumab (avastin) as first-line treatment for Chinese patients with unresectable, metastatic, or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, double-blinded, phase III trial[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(9):889-903. DOI:10.1002/cac2.12179.
- [59] Chen LK, Rangel JDG, Cil T, et al. Efficacy and safety of the proposed bevacizumab biosimilar BAT1706 compared with reference bevacizumab in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(22):20847-20863. DOI:10.1002/cam4.6664.
- [60] Wan R, Dong XR, Chen Q, et al. Efficacy and safety of MIL60 compared with bevacizumab in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer: a phase 3 randomized, double-blind study[J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 42:101187. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101187.
- [61] Lu S, Qin SK, Zhou Z, et al. Bevacizumab biosimilar candidate TAB008 compared to Avastin® in patients with locally advanced, metastatic EGFR wild-type non-squamous non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, multicenter study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9):5907-5914. DOI:10.1007/s00432-022-04563-4.
- [62] Qin SK, Li J, Bai YX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of HLX04 versus reference bevacizumab in combination with XELOX or mFOLFOX6 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Results of a randomized, double-blind phase III study[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(4):445-458. DOI:10.1007/s40259-021-00484-9.
- [63] Han BH, Li K, Wang QM, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11):1569-1575. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3039.
- [64] Cheng Y, Wang QM, Li K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3):366-371. DOI:10.1038/s41416-021-01356-3.
- [65] Cheng Y, Yang R, Chen J, et al. OA01.03 benmelstobart with anlotinib plus chemotherapy as first-line therapy for ES-SCLC: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11):S44. DOI:10.1016/j.jtho.2023.09.024.
- [66] D'Angelo SP, Pietanza MC, Johnson ML, et al. Incidence of EGFR exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2066-2070. DOI:10.1200/JCO.2010.32.6181.
- [67] Shi YK, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):154-162. DOI:10.1097/JTO.0000000000000033.
- [68] Shi YK, Li JL, Zhang SC, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology - mainland China subset analysis of the PIONEER study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143515. DOI:10.1371/journal.pone.0143515.
- [69] Hong SD, Gao FF, Fu S, et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):739-742. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0049.
- [70] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10):1122-1128. DOI:10.1200/JCO.2011.36.8456.
- [71] 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. DOI:10.1056/NEJMoa0810699.
- [72] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
- [73] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
- [74] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- [75] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI:10.1056/NEJMoa0909530.
- [76] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [77] Wu YL, Zhou CC, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2):213-222. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
- [78] Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2443-2450. DOI:10.1093/annonc/mdx359.
- [79] Wu YL, Cheng Y, Zhou XD, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11):1454-1466. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- [80] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [81] 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 metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(27):3162-3171. DOI: 10.1200/JCO.21.02641.
- [82] Shi Y, 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(22) 00168-0.
- [83] 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. DOI:10.1016/S2213-2600(23)00183-2.
- [84] Planchard D, Jänne 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. DOI:10.1056/NEJMoa2306434.
- [85] Wang PL, Cao LM, Tian PW, et al. A phase II study on mefatinib as first-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(9): 1059-1063. DOI:10.1002/cac2.12456.
- [86] Yu J, Zhou CC, Wang K, et al. Mefatinib as first-line treatment of EGFR sensitizing mutation-positive non-small-cell lung cancer: a phase III efficacy and biomarker study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16):8546.
- [87] Shi YK, Zhou JY, Zhao YQ, et al. Results of the phase II a study to evaluate the efficacy and safety of rezivertinib (BPI-7711) for the first-line treatment of locally advanced or metastatic/recurrent NSCLC patients with EGFR mutation from a phase I / II a study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):11. DOI:10.1186/s12916-022-02692-8.
- [88] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6):521-529. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70112-1.
- [89] Zhang L, Ma SL, Song XQ, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5):466-475. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70117-1.
- [90] Zhao HY, Fan Y, Ma SL, et al. Final overall survival results from a phase III , randomized, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804) [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(4): 655-664. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000445.
- [91] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132. DOI: 10.1056/NEJMoa050753.
- [92] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9652): 1809-1818. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
- [93] Shi YK, Zhang L, Liu XQ, 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, 14(10):953-961. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70355-3.
- [94] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75):75ra26. DOI:10.1126/scitranslmed.3002003.
- [95] Lu S, Wang QM, Zhang GJ, et al. Efficacy of aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M+ NSCLC: updated post-national medical products



- administration approval results from the APOLLO registrational trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 411-422. DOI:10.1016/j.jtho.2021.10.024.
- [96] Shi YK, Zhang SC, Hu XS, et al. Safety, clinical activity, and pharmacokinetics of alflutinib (AST2818) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(6):1015-1026. DOI:10.1016/j.jtho.2020.01.010.
- [97] Shi YK, Hu XS, Zhang SC, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8):829-839. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30455-0.
- [98] Lu S, Zhang YP, Zhang GJ, et al. Efficacy and safety of befotertinib (D-0316) in patients with EGFR T790M-mutated NSCLC that had progressed after prior EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: a phase 2, multicenter, single-arm, open-label study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10): 1192-1204. DOI:10.1016/j.jtho.2022.06.002.
- [99] Shi YK, Zhao Y, Yang S, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rezivertinib (BPI-7711) in patients with advanced NSCLC with EGFR T790M mutation: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5): 708-717. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.01.015.
- [100] Shi YK, Wu SM, Wang K, et al. Efficacy and safety of rezivertinib (BPI-7711) in patients with locally advanced or metastatic/recurrent EGFR T790M-mutated NSCLC: a phase 2b study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(11): 1306-1317. DOI:10.1016/j.jtho.2022.08.015.
- [101] 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. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.06.013.
- [102] Shi YK, Li BL, Wu L, et al. Efficacy and safety of limertinib (ASK120067) in patients with locally advanced or metastatic EGFR Thr790Met-mutated NSCLC: a multicenter, single-arm, phase 2b study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(10):1205-1215. DOI:10.1016/j.jtho.2022.05.011.
- [103] Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1167-1179. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.
- [104] HARMONi-A Study Investigators, Fang WF, Zhao YY, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 31. DOI: 10.1001/jama.2024.10613. published online ahead of print.
- [105] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247-4253. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6993.
- [106] Li H, Pan YJ, Li Y, et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1): 8-13. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.09.018.
- [107] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS [J]. *Cancer*, 2009, 115(8):1723-1733. DOI:10.1002/cncr.24181.
- [108] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 1011-1019. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- [109] Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(3): e000219. DOI:10.1136/esmoopen-2017-000219.
- [110] 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): 2385-2394. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
- [111] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440.
- [112] Wu YL, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in east Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10):1539-1548. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.012.
- [113] Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7):1233-1243. DOI:10.1016/j.jtho.2019.03.007.
- [114] Zhou CC, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5):437-446. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30053-0.
- [115] 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. DOI:10.1200/JCO.20.00505.
- [116] 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]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11):1617-1625. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- [117] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187.
- [118] Shi YK, Chen JH, Yang RX, et al. Iruplinkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naive locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer: interim analysis of a randomized, open-label, phase III study (INSPIRE) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 25: S1556-0864(24) 00033-9. DOI:10.1016/j.jtho.2024.01.013.
- [119] 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. DOI: 10.1038/s41392-023-01538-w.
- [120] Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2866-2873. DOI:10.1200/JCO.2015.65.5936.
- [121] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): 874-886. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
- [122] Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6):1409-1416. DOI:10.1093/annonc/mdy121.
- [123] Yang JC, Ou SI, De Petris L, et al. Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(10):1552-1560. DOI:10.1016/j.jtho.2017.06.070.
- [124] Yang YP, Zhou JY, Zhou JY, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1):45-53. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30252-8.
- [125] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2490-2498. DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904.
- [126] Shi YK, Fang J, Hao XZ, et al. Safety and activity of WX-0593 (Iruplinkib) in patients with ALK- or ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 25. DOI: 10.1038/s41392-021-00841-8.
- [127] Shi YK, Chen JH, Zhang HL, et al. Efficacy and safety of iruplinkib (WX-0593) in ALK-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: a single-arm, multicenter phase II study (INTELLECT)[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):72. DOI:10.1186/s12916-023-02738-5.
- [128] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1654-1667. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
- [129] 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. DOI:10.1200/JCO.2017.75.5587.
- [130] Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS 1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1121-1126. DOI:10.1093/annonc/mdz131.
- [131] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):261-270. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- [132] 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. DOI:10.1056/NEJMoa2302299.
- [133] 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. DOI:10.1038/s41392-023-01454-z.
- [134] Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7):959-969. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
- [135] Zheng XQ, Ji QH, Sun YP, et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET-altered thyroid cancers: results from the phase II LIBRETTO-321 study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14:1758835922119318. DOI:10.1177/1758835922119318.
- [136] Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: an overview of biology, clinical outcomes, and testing considerations[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5:PO.20.00516. DOI:10.1200/PO.20.00516.
- [137] 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. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00084-9.
- [138] 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. DOI:10.1016/j.eclinm.2023.101952.
- [139] 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(Suppl 2):S791. DOI:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2412.
- [140] Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10):931-943. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407.
- [141] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2002787.
- [142] Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, et al. Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in BRAF-mutant lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1):158-165. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2062.
- [143] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1307-1316. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
- [144] Fan Y, Zhou JY, Zhao YY, et al. EP08.02-052 safety and efficacy of dabrafenib plus trametinib in chinese patients with BRAF V600E- mutation positive metastatic NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(Suppl 9):S423. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.734.
- [145] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive



- cancers and TRK inhibitor therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12):731-747. DOI:10.1038/s41571-018-0113-0.
- [146] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
- [147] Hong DS, DuBois SG, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- [148] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [149] Cho BC, Chiu CH, Massarelli E, et al. Updated efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (fp) non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):9047. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9047.
- [150] Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al. Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): 1560-1568. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.019.
- [151] Zhou CC, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(12): e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.
- [152] Wang MZ, Yang JC, Mitchell PL, et al. Sunvozertinib, a selective EGFR inhibitor for previously treated non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7):1676-1689. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-1615.
- [153] 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. DOI:10.1016/S2213-2600(23)00379-X.
- [154] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.
- [155] Lim TKH, Skoulidis F, Kerr KM, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107293. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107293.
- [156] Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G12C mutation[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25):2371-2381. DOI:10.1056/NEJMoa2103695.
- [157] Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS^{G12C} mutation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(2): 120-131. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619.
- [158] Zhou Q, Meng X, Sun L, et al. LBA12 Efficacy and safety of IB1351 (GFH925), a selective KRASG12C inhibitor, monotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a registrational phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 4):S1662. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.584.
- [159] Li ZM, Dang XM, Huang DZ, et al. Abstract CT246: Open-label, single-arm, multicenter, phase 2 trial of garsorasib in KRAS G12C-mutated non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84 (Suppl 7): CT246. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2024-CT246.
- [160] Shi YK, Fang J, Xing LG, et al. A pivotal phase 2 single-arm study of gleicirasib (JAB-21822) in patients with NSCLC harboring KRAS G12C mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 36): 468214. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.36_suppl.468214.
- [161] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1823-1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [162] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183):1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [163] Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1328-1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [164] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1801005.
- [165] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865.
- [166] Zhou CC, Chen GY, Huang YC, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CAMEL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30365-9.
- [167] Ren SX, Chen JH, Xu XX, et al. Camrelizumab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC (CAMEL-Sq): a phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(4):544-557. DOI:10.1016/j.jtho.2021.11.018.
- [168] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1512-1522. DOI:10.1016/j.jtho.2021.05.005.
- [169] Wang J, Lu S, Yu XM, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5):709-717. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0366.
- [170] Yang YP, Wang ZH, Fang J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology program by innovent anti-PD-1-11)[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646. DOI:10.1016/j.

- jtho.2020.07.014.
- [171] Zhou CC, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9):1501-1511. DOI:10.1016/j.jtho.2021.04.011.
- [172] Yang YP, Sun JY, Wang ZH, et al. Updated overall survival data and predictive biomarkers of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the phase 3 ORIENT-11 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12):2109-2120. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.015.
- [173] Zhang L, Wang ZH, Fang J, et al. Final overall survival data of sintilimab plus pemetrexed and platinum as First-Line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in the Phase 3 ORIENT-11 study[J]. *Lung Cancer*, 2022, 171:56-60. DOI:10.1016/j.lungcan.2022.07.013.
- [174] Wang ZJ, Wu L, Li BL, et al. Toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial (CHOICE-01) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):651-663. DOI:10.1200/JCO.22.00727.
- [175] Zhou CC, Hu YP, Arkania E, et al. A global phase 3 study of serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-004) [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 198-208. e3. DOI:10.1016/j.ccell.2023.12.004.
- [176] Han BH, Jiao S, Chen J, et al. 59MO final analysis of AK105-302: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of penpulimab plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment for advanced squamous NSCLC[J]. *Immunooncol Technol*, 2022, 16(Suppl 1):100164. DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100164.
- [177] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- [178] Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of nonsquamous NSCLC: results from the randomized phase 3 IMpower132 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 653-664. DOI:10.1016/j.jtho.2020.11.025.
- [179] Nishio M, Saito H, Goto K, et al. IMpower132: atezolizumab plus platinum-based chemotherapy vs chemotherapy for advanced NSCLC in Japanese patients[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(4):1534-1544. DOI:10.1111/cas.14817.
- [180] Zhou CC, Wang ZP, Sun YP, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 220-233. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00650-1.
- [181] Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4):959-965. DOI:10.1093/annonc/mdy041.
- [182] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5):867-875. DOI:10.1016/j.jtho.2019.01.006.
- [183] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21):2018-2028. DOI:10.1056/NEJMoa1501824.
- [184] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066):255-265. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- [185] Zhou CC, Huang DZ, Yu XM, et al. Abstract CT039: results from RATIONALE 303: a global phase 3 study of tislelizumab (TIS) vs docetaxel (TAX) as second- or third-line therapy for patients with locally advanced or metastatic NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(Suppl 13): CT039. DOI:10.1158/1538-7445.AM2021-CT039.
- [186] Shi YK, Wu L, Yu XM, et al. Sintilimab versus docetaxel as second-line treatment in advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized controlled phase 3 trial (ORIENT-3) [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(12): 1314-1330. DOI: 10.1002/cac2.12385.
- [187] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
- [188] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen YB, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [189] Wang J, Zhou CC, Yao WX, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):739-747. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00224-8.
- [190] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: The ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(12):1223-1232. DOI:10.1001/jama.2022.16464.
- [191] Cheng Y, Liu Y, Zhang W, et al. LBA93 EXTENTORCH: A randomized, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with chemotherapy as a first-line therapy for patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1334. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.096.
- [192] Cheng Y, Fan Y, Zhao YQ, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 7:S1556-0864(24)00115-1. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.008.
- [193] Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): 237-244. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.10.003.
- [194] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous



- therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 618-627. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.109.
- [195] Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 631-641. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.071.
- [196] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2369-2379. DOI: 10.1200/JCO.20.00793.
- [197] Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22):2063-2075. DOI:10.1056/NEJMoa2307980.
- [198] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) toxicity management working group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- [199] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(Suppl 4): iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- [200] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.
- [201] Amini A, Verma V, Simone CB, et al. American radiology society appropriate use criteria for radiation therapy in oligometastatic or oligoprogressive non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(2): 361-375. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.09.022.
- [202] Olmez I, Donahue BR, Butler JS, et al. Clinical outcomes in extracranial tumor sites and unusual toxicities with concurrent whole brain radiation (WBRT) and Erlotinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastasis[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2):174-179. DOI:10.1016/j.lungcan.2010.01.018.
- [203] Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2): 205-222. DOI: 10.1007/s00401-011-0933-9.
- [204] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan detroit cancer surveillance system[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2865-2872. DOI:10.1200/JCO.2004.12.149.
- [205] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis[J]. *Rev Med Chil*, 2008, 136(10): 1321-1326. DOI: DOI: http://dx. doi. org/10.4067/S0034-98872008001000014.
- [206] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1): 1-13. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.01.01.
- [207] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(3): 269-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009.
- [208] Mahmood U, Kwok Y, Regine WF, et al. Whole-brain irradiation for patients with brain metastases: still the standard of care[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3): 221-222. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70389-4.
- [209] 李卓然, 王文卿, 邓垒, 等. 肺癌脑转移全脑放疗同步加量及海马保护 IV 期研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2023, 32(5): 400-406. DOI:10.3760/cma.j.cn113030-20220727-00257.
- [210] Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2466-2470. DOI:10.1093/annonc/mdr003.
- [211] Dinglin XX, Huang Y, Liu H, et al. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(3): 461-466. DOI: 10.1007/s11060-013-1079-5.
- [212] Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1):71-83. DOI: 10.1007/s11060-009-0062-7.
- [213] Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(19):3400-3408. DOI:10.1200/JCO.2000.18.19.3400.
- [214] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(3): 556-560. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
- [215] Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 282-287. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
- [216] Heon S, Yeap BY, Britt GJ, et al. Development of central nervous system metastases in patients with advanced non-small cell lung cancer and somatic EGFR mutations treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23):5873-5882. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-1588.
- [217] Yang JJ, Zhou CC, Huang YS, et al. Icotinib versus whole-brain irradiation in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer and multiple brain metastases (BRAIN): a multicentre, phase 3, open-label, parallel, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):707-716. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30262-X.
- [218] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7): 895-902. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1174.
- [219] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal

- growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 28: JCO2018783118. DOI:10.1200/JCO.2018.78.3118.
- [220] Lu S, Wang QM, Zhang GJ, et al. Abstract CT190: a multicenter, open-label, single-arm, phase II study: The third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor almonertinib for pretreated EGFR T790M-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (APOLLO)[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(Suppl 16):CT190. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT190.
- [221] Shi YK, Hu XS, Zhang SC, et al. Efficacy, safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 829-839. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30455-0.
- [222] Shi YK, Chen GY, Wang X, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (AST2818) versus gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated NSCLC: results from the FURLONG study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(11): 1297-1305. DOI:10.1016/j.jtho.2022.07.1143.
- [223] Hu XS, Zhang SC, Ma ZY, et al. Central nervous system efficacy of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small cell lung cancer: a pooled analysis from two phase 2 studies[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):164. DOI:10.1186/s12916-023-02865-z.
- [224] Yang S, Wu SM, Zhao YQ, et al. Central nervous system efficacy of rezivertinib (BPI-7711) in advanced NSCLC patients with EGFR T790M mutation: a pooled analysis of two clinical studies[J]. *Lung Cancer*, 2023, 180: 107194. DOI:10.1016/j.lungcan.2023.107194.
- [225] Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2858-2865. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5888.
- [226] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [227] Gourd E. Alectinib shows CNS efficacy in ALK-positive NSCLC[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10):e520. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30707-1.
- [228] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [229] Solomon B, Bauer T, Mok T, et al. Abstract CT223: updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 12): CT223. DOI:10.1158/1538-7445.AM2022-CT223.
- [230] Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(2): 229-232. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.03.013.
- [231] Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(3): 679-687. DOI:10.1007/s00520-013-2022-1.
- [232] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(4):965-976. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
- [233] Liu JL, Ma YX, Gao RZ, et al. Prognostic effects of health-related quality of life at baseline and early change in health-related quality of life on response to treatment and survival in patients with advanced lung cancer: a prospective observational study in China[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(2): e047611. DOI:10.1136/bmjopen-2020-047611.
- [234] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13): 653-660. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765.
- [235] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3): 100-120. DOI: 10.12151/JMCM.2019.03-16.
- [236] 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会, 中国医师协会肿瘤医师分会. IV期非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂中国治疗指南(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(40):3160-3173. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230505-00725.
- [237] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(7): 473-485. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231013-00729.
- [238] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(4): 339-357. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
- [239] Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(4): 358-376. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.
- [240] Owen DH, Singh N, Ismaila N, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.2[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(24):e63-e72. DOI:10.1200/JCO.23.01055.
- [241] Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.1[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(15):e51-e62. DOI:10.1200/JCO.23.00282.
- [242] Dingemans AC, Früh M, Ardizzone A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(7): 839-853. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.207.
- [243] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer, 2024. Version 2[EB/OL]. [2024-06-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf.
- [244] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer, 2024. Version 2 [EB/OL]. [2024-06-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

