·综　述·

EGFR-TKI 耐药 NSCLC 机制导向的治疗策略进展

刘琼，邹俊勇

【摘要】 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂显著改善了表皮生长因子受体突变非小细胞肺癌患者的预后，但获得性耐药严重制约其长期疗效。本文系统归纳了表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的靶点依赖性与非靶点依赖性机制，结合中枢神经系统进展、寡/局部进展、缓慢进展、全面快速进展等不同耐药模式，梳理对应治疗策略，为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药非小细胞肺癌临床诊疗提供参考。

【关键词】 非小细胞肺癌；表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂；获得性耐药；治疗策略
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.07.027
【中图分类号】 R734.2　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)07-0811-05

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）约占 85%[1]。随着精准医疗的发展，NSCLC 的治疗已经进入了组织学和驱动基因分型共同指导的时代。表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor，*EGFR*）基因突变是最常见的驱动基因突变之一，在亚洲肺腺癌患者中突变频率约占 50%[2]。针对 *EGFR* 敏感突变研发的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）显著改善了晚期 NSCLC 患者的生存预后，也奠定了 EGFR-TKI 在敏感突变患者中一线治疗方案的地位。

然而，耐药问题是制约靶向治疗长期疗效的核心挑战。患者一旦对 EGFR-TKIs 产生耐药，后续治疗方案有限，且疗效不尽如人意，是临床治疗的难点和痛点。本文对 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 耐药后疾病进展模式进行分类，并以耐药机制作为导向，对其治疗策略进行总结，以期为临床医师选择合适的方案提供参考。

1　EGFR-TKI 获得性耐药机制与耐药模式

1.1　耐药机制　EGFR-TKI 获得性耐药具有高度异质性。根据药物是否仍然结合并有效抑制原靶点，可将耐药机制大致分为两大类：靶点依赖性耐药和非靶点依赖性耐药。

靶点依赖性耐药是指肿瘤细胞通过改变药物作用靶点的结构或功能，降低药物的结合亲和力从而产生抑制效果。相对地，非靶点依赖性耐药则多通过激活其他替代信号通路，从而绕过被抑制的原通路，主要包括以下类型：（1）旁路激活，如间质表皮转化因子（mesenchymal epithelial transition factor，MET）、人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）等其他受体酪氨酸激酶，经下游共有信号分子转导信号，从而绕过被抑制的 EGFR 通路；（2）下游信号元件激活，如 PTEN 缺失导致 PI3K/AKT 通路持续活化，使细胞增殖不再依赖于上游 EGFR 信号刺激；（3）组织学转化，部分肿瘤细胞向神经内分泌表型转化，转而依靠神经内分泌相关通路存活，而原靶点已不再是关键驱动因素；（4）上皮-间质转化，肿瘤细胞从上皮表型转变为间质表型，失去对原靶点通路的依赖，同时获得更强的侵袭性和耐药性；（5）肿瘤微环境重塑，靶向治疗后，肿瘤微环境中调节性 T 细胞、髓系抑制性细胞数量增加或继发程序性死亡受体-配体 1（PD-L1）蛋白表达升高，共同抑制效应 T 细胞的抗肿瘤活性，导致肿瘤“免疫逃逸”；（6）药物代谢与转运异常，即通过改变药物胞内摄取、外排或代谢降解效率，降低肿瘤细胞内有效药物浓度，介导耐药发生。

1.2　耐药模式　NSCLC 靶向治疗的获得性耐药可表现为多种临床模式，根据其进展部位是否局限于原发部位及区域可以分为全身进展与局部进展。根

基金项目：宁波市自然科学基金（2022J245）
作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（刘琼）；宁波市第二医院（邹俊勇）
通信作者：邹俊勇，Email：ZJY9507@126.com

据进展范围与病灶数目可以分为寡进展与广泛进展，寡进展通常≤5 个病灶数目，且集中在≤2 个器官/部位。根据进展速度可以分为快速进展与缓慢进展，快速进展是指肿瘤在短时间内（通常≤3 个月）显著增大或快速出现新病灶，生长速度快，病情恶化迅速；而缓慢进展是指肿瘤在较长时间内（通常≥6 个月）缓慢增大或出现少量新病灶，生长速度慢，病情相对稳定。中枢神经系统（central nervous systerm，CNS）进展因为血脑屏障的存在而成为最为特殊的进展脏器。本研究将主要依据 CNS 进展、寡进展或局部进展、缓慢进展及全身快速进展等几种常见不同耐药分型的治疗策略进行阐述。

2　EGFR-TKI 耐药后的治疗策略

2.1　CNS 进展　单独的 CNS 转移是 EGFR-TKI 耐药后最常见的寡进展类型之一。由于血脑屏障的存在，药物在脑部浓度远低于其他部位，因此治疗策略有所不同。对于 CNS 进展，靶向治疗除考虑 TKIs 的代际差别外，血脑屏障的药物渗透率及其在脑脊液中的浓度也应作为脑转移靶向治疗选择的决定因素。对于颅内寡进展的病灶，可以通过立体定向放射治疗（stereotactic radiotherapy，SRT）或手术切除来解决。相比之下，多灶性颅内进展通常需要一种可替代的管理策略，如全脑放射治疗（whole brain radiation therapy，WBRT）、鞘内化疗及更换具有 CNS 穿透性的 TKI、TKI 剂量倍增等治疗方案。

其中，靶向联合放射治疗策略备受关注，那么何时是放射治疗介入颅内寡转移治疗的最佳时机？NCT06613633 研究中将同步放射治疗定义为 EGFR-TKI 启动前后 1 个月内实施的 SRT；巩固放射治疗为 EGFR-TKI 启动 1 个月之后至首次疾病进展（progressive disease，PD）之间实施的 SRT。结果显示在靶向治疗后已取得完全缓解（complete response，CR）的人群中，无论是同步放射治疗还是巩固放射治疗，其颅内无进展生存期（intracranial progression-free survival，iPFS）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）及总生存期（overall survival，OS）均无额外获益；而对于 TKI 治疗后未获 CR 的人群，其 iPFS、PFS 和 OS 均显著获益。同步 SRT 未获益，可能与该亚组样本量较小或治疗时序导致的毒性叠加或免疫微环境干扰有关。

肺癌脑膜转移（leptomeningeal metastasis，LM）是肺癌预后较差的并发症之一。鞘内化疗能绕过血脑屏障直接向脑脊液输送抗肿瘤药物，是一种重要的治疗手段，包括腰椎穿刺鞘内注射化疗和经 Ommaya 囊的侧脑室化疗。这两种方法均在 LM 患者中显示出临床获益。相比之下，Ommaya 囊可以确保脑脊液随时引流，缓解颅内高压症状，监测药物浓度，并评估治疗效果。但由于缺乏前瞻性的随机试验，很难确定最佳给药方式。研究表明[3]，鞘内注射培美曲塞具有较高的安全性和反应性，已显示出良好的治疗效果。一项纳入 33 例 EGFR 突变的脑膜转移 NSCLC 患者的真实世界研究，接受 240 mg qd 的高剂量伏美替尼、贝伐珠单抗和培美曲塞（鞘内化疗 50 mg 或静脉化疗 500 mg/m^2，q3w）治疗，脑膜转移客观缓解率（objective response rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR）分别高达 60.9%和 91.3%，33.3%的患者脑脊液细胞学检查转阴，且总体耐受性良好[4]。未来，结合颅内外肿瘤控制情况，进一步探索鞘内化疗与其他治疗手段的联合应用，有望为 CNS 进展的患者带来新的希望。

2.2　寡进展或局部进展　肿瘤寡进展与局部进展的病灶数目与部位均有限，鉴于两种进展模式及后续治疗方案的相似之处，故在此统一阐述。根据最新的 CSCO 指南，应考虑在原 TKI 上加用局部治疗（local therapy，LT），如立体定向体部放射治疗（stereotactic body radiation therapy，SBRT）、手术切除或射频消融术（radiofrequency ablation，RFA）等，以期对这些局部或寡进展部位实现良好的疾病控制。而目前 TKI 联合 LT 的研究大多为回顾性，且常对比 TKI 单药，很难明确患者的临床获益是 TKI 持续治疗的效果还是联合 LT 带来的协同效应[5-6]。正在进行的 HALT 试验（NCT03256981）将有望为这种情况下 LT 的最佳使用提供关键数据。

若患者不适合进行 LT，那么更换全身治疗方案就是主要方向。其中，靶向滋养层细胞表面抗原-2（TROP2）的新型抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）芦康沙妥珠单抗（sacituzumab tirumotecan，sac-TMT）已成为经 EGFR-TKI 治疗失败后的全新标准选项。OptiTROP-Lung04（NCT05870319）[7]是一项全国 65 家中心共同完成的开放标签、随机、Ⅲ期注册研究，首次将 sac-TMT 前移至 EGFR-TKI 进

展后的二线治疗，并与含铂双药化疗进行直接比较。该研究共纳入 376 例患者，按 1∶1 随机分配至 sac-TMT 组（5 mg/kg，q2w）或培美曲塞联合卡铂/顺铂化疗组（q3w，4 周期后培美曲塞单药维持）。结果显示，sac-TMT 组中位 PFS（mPFS）显著优于化疗组（8.3 个月 *vs* 4.3 个月，*HR*=0.49，95%*CI*：0.39 ～ 0.62，*P* ＜ 0.05）；sac-TMT 组中位 OS（mOS）尚未达到，而化疗组为 17.4 个月（*HR*=0.60，95%*CI*：0.44 ～ 0.82，*P* ＜ 0.05），死亡风险显著降低 40%；在 ORR 方面，sac-TMT 组高达 60.6%，显著高于化疗组的 43.1%。绝大多数预设亚组，包括既往接受一/二线三代 TKI 治疗及伴有脑或肝转移的患者，均显示出一致的获益趋势。sac-TMT 作为首个单药治疗方案，标志着晚期肺癌治疗正式迈入“精准 ADC”时代。

2.3　缓慢进展　ESMO 专家共识推荐对于无症状缓慢进展的 EGFR 突变型肺癌患者继续原 TKI 治疗。另有研究探讨了联合治疗作为一线 EGFR-TKI 经治后缓慢进展的替代方案[8]。

抗血管生成药物常用于联合治疗。一项纳入了 120 例患者的 II 期临床试验探讨了 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者在接受一线靶向治疗后出现缓慢进展、寡进展或潜在进展的特定进展模式下，安罗替尼联合 EGFR-TKIs 的疗效和安全性[9]。其中潜在进展定义为血基线癌胚抗原（CEA）＜ 10.0 ng/mL，连续 2 次检测 CEA≥10 ng/mL（每次间隔不少于 1 个月），或血基线 CEA≥10 ng/mL，连续 2 次检测 CEA 逐渐升高。研究结果表明，mPFS 为 9.1 个月，mOS 尚未达到，从开始接受一线 EGFR-TKI 治疗到全面进展，总体 mPFS 超过 20 个月，76 例（63.3%）患者的靶病灶大小较基线有所缩小。同时，研究对发生缓慢进展等特殊耐药模式的患者进行了 ctDNA 分析。结果表明，接受一二代 TKI 治疗的患者仅 23.8%（5/21）存在 T790M 突变，未发现其它 EGFR 在靶或脱靶耐药机制，其余患者耐药机制不明。这提示 EGFR-TKI 在缓慢进展等特定进展模式下的耐药机制与传统的获得性耐药机制不同，可能主要由肿瘤微环境重塑如血管生成、免疫逃逸所驱动，这在基因层面进一步夯实了以耐药机制为导向指导治疗的可行性与必要性。

2.4　全面快速进展　全面快速进展通常是指肿瘤患者在治疗后出现快速广泛的多系统进展，靶病灶直径总和增加≥50%，或新增多个转移灶，患者出现明显的症状加重，局部治疗难以控制，通常需立即停用原 TKI，尽快通过基因检测明确耐药机制，更换有效方案。

2.4.1　EGFR 通路继发突变　EGFR 通路继发突变主要是指发生 EGFR 基因其他位点的二次突变，以 T790M 缺失、C797S 突变为主。目前的研究主要集中在靶向治疗与其他治疗的联合方案以及第四代 EGFR-TKI 的研发上。

C797S 与最初的 T790M 突变位于同一等位基因上，这种现象被称为顺式突变，反式突变则是指 C797S 和 T790M 突变位于不同的等位基因上，而顺反构型影响治疗策略[10]。鉴于 C797S 反式突变仍保留了对 EGFR-TKI 药物的敏感性，在此类患者中多联合使用第一代和第三代 EGFR-TKI。而针对 C797S 顺式突变，第四代 EGFR-TKI 或许是一种新的选择。

2.4.2　旁路信号通路激活

2.4.2.1　MET 扩增或过表达　MET 扩增是在 EGFR 突变 NSCLC 中发现的第一个涉及旁路信号传导的耐药机制。目前，已开发出多种对 MET 具有抑制活性的药物，包括小分子 TKI、单克隆抗体和 ADC 等。II 期 SAVANNAH 研究[11]表明赛沃替尼与奥希替尼联合使用在发生进展且携带 MET 扩增和/或过表达的晚期 NSCLC 患者中具有良好的临床疗效和安全性，同时还通过优化 MET 异常的筛选标准，将耐药后 MET 扩增和/或过表达由传统阈值 IHC3+/≥50% 或 FISH5+ 调整至 IHC3+/≥90% 或 FISH10+，筛选出了 MET 异常耐药的核心人群，ORR 达 56%，mPFS 达 7.4 个月，显著优于传统阈值筛选出的患者获益，进一步凸显了 MET 扩增精准检测的重要性。

2.4.2.2　HER2 突变或过表达　在针对 HER2 突变的多种靶向药物中，传统的泛 HER-TKI 如阿法替尼 ORR 不足 20%，而基于曲妥珠单抗的化疗方案与单独化疗相比疗效亦无显著提升。目前，新型不可逆 TKI 如波齐替尼、吡咯替尼和 ADC 如德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）则展现出突破性疗效[12-13]。T-DXd 也正在向一线进发，有望进一步确定其在 HER2 突变或过表达晚期 NSCLC 中的应用前景。与此同时，DESTINY-Lung03 研究仍在进行，T-DXd 联合免疫的治疗策略也是未来的重要探索方向。

2.4.2.3　其他靶点突变　对于 BRAF V600E 突变，达拉非尼联合曲美替尼的总体反应较好，恩考芬尼

联合比美替尼也显示出有意义的临床获益[14]。针对RET 融合，普拉替尼和塞尔帕替尼作为选择性 RET 抑制剂，已成为一线或后续治疗的首选方案。

2.4.3　组织学转化　5%～ 15%的 NSCLC 患者在接受 EGFR-TKI 治疗后，会发生向小细胞肺癌的转化。这种转化不仅伴随 RB1 和 TP53 抑癌基因的失活，还使原本对EGFR-TKI敏感的肿瘤转向高度侵袭性[15-16]。而目前对这种转化后疾病的治疗尚无统一标准，临床上常在化疗基础上继续使用EGFR-TKI或联合免疫治疗，现有证据也仅来自零星病例报告。对于此类患者，继续使用EGFR-TKI可能仍会获益，尤其是那些转化间隔较短或肿瘤负荷较低的患者。

3　其他新兴疗法

3.1　ADC　目前，应用于肺癌的 ADC 药物靶点主要包括 HER-2、HER-3、TROP-2 及 c-Met。在 HERTHENA-Lung01 研究中[17]，HER3-DXd 在既往接受过多种治疗的 EGFR 突变 NSCLC 患者中显示出显著的抗肿瘤活性，其 ORR 为 29.8%，mPFS 为 5.5 个月，mOS 为 11.9 个月。除了上述提到的 sac-TMT，靶向 TROP2 的德达博妥单抗（Dato-DXd）以及靶向 c-Met的特立妥珠单抗（Teliso-V）也均显示出良好的抗肿瘤前景。

3.2　双特异性抗体（bispecific antibody，BsAb）　BsAb 是一种可以同时或先后特异性结合两个抗原或抗原表位的新型高效抗肿瘤药物，能够发挥两种单抗的协同作用。埃万妥单抗可同时针对 EGFR 和 MET 两个靶点，在Ⅲ期 MARIPOSA-2 研究中，对于经奥希替尼治疗后疾病进展的患者，埃万妥单抗联合化疗与单纯化疗相比显著改善了 mPFS（6.3 个月 *vs* 4.2 个月，$P < 0.05$），并且无论存在何种复杂多样的耐药机制（EGFR/MET 依赖性、EGFR/MET 非依赖性或未知），埃万妥单抗联合化疗都是一种可行的二线治疗选择。

依沃西单抗是另一种 PD-1/VEGF 双特异性抗体，它将免疫治疗与抗血管生成治疗有机结合，实现了“1+1 ＞ 2”的协同抗肿瘤效果。HARMONi-A 研究[18]最新数据表明，与单纯化疗相比，依沃西单抗联合化疗将 EGFR-TKI 耐药后患者的 mPFS 从 4.8 个月延长至 7.1 个月（*HR*=0.46，95%*CI*：0.34 ～ 0.62，$P < 0.05$）。而且这种获益在各个关键亚组中均保持一致，特别是在伴有脑转移的患者中，风险降低高达 60%（*HR*=0.40）；在 T790M 突变阳性的患者中，风险更是降低了 78%（*HR*=0.22），表明依沃西单抗联合化疗能带来显著且全面的生存获益，为此类患者提供了全新的标准治疗方案。

3.3　免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）　Ⅲ期 PACIFIC 试验[19]确立了同步放化疗后序贯度伐利尤单抗巩固治疗作为不可切除Ⅲ期 NSCLC 患者的标准一线治疗方案。尽管如此，PACIFIC 试验的事后亚组分析发现 EGFR 突变患者接受度伐利尤单抗与安慰剂相比，PFS 和 OS 差异无统计学意义[20]。既往 KEYNOTE-789 和 CheckMate722 等Ⅲ期研究探索了免疫联合化疗对比化疗在EGFR-TKI 耐药后患者中的作用，研究均为阴性结果[21-22]。因而，将免疫治疗纳入 EGFR 突变 NSCLC 患者的治疗一直备受争议。

IMPOWER150 纳入了 1 202 例经治转移性非鳞状 NSCLC 患者，他们被随机分配到 ABCP（阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇）、ACP（阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇）或 BCP（贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇）组[23]。研究显示在既往经 TKI 治疗的亚组患者中，ABCP、ACP、BCP 组的 mOS 分别为 27.8 个月、14.9 个月、18.1 个月，ABCP 组的疗效最佳。然而，随着随访时间的延长，最新的探索性 OS 分析显示，ABCP 与 BCP 的 OS 有获益趋势，但没有达到显著统计学差异。中国进行的 Ⅲ 期 IMpower151 研究[24]，在 EGFR 突变亚组中，ABCP 组较 BCP 组显示了 OS 的获益趋势，但也未达到统计学差异，这提示 ICI 联合化疗和/或抗血管生成药治疗的作用需要进一步明确。

4　展望

随着对驱动基因的不断探索和靶向药物的发展进步，EGFR-TKI 靶向疗法显著延长了 EGFR 突变型晚期 NSCLC 的生存期。然而，耐药性问题的出现为患者的后续治疗带来了挑战。期待未来随着对 NSCLC 驱动基因更深入的探索，更多更有效的靶向药物和治疗方案不断涌现，NSCLC 患者能有更多的治疗选择。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Diao X Y, Guo C, Jin Y K, et al. Cancer situation in China: An analysis based on the global epidemiological data released in 2024[J]. Cancer Commun (Lond), 2025, 45(2): 178-197.

[2] de Moraes F C A, de Oliveira Rodrigues A L S, Pasqualotto E, et al. Ethnic disparities in survival and progression among EGFR-mutated adenocarcinoma of lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2025, 27(7): 3001-3014.

[3] Fan C J, Zhao Q Y, Li L, et al. Efficacy and safety of intrathecal pemetrexed combined with dexamethasone for treating tyrosine kinase inhibitor-failed leptomeningeal metastases from EGFR-mutant NSCLC-a prospective, open-label, single-arm phase 1/2 clinical trial (unique identifier: ChiCTR1800016615)[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(8): 1359-1368.

[4] Zhao Q, Chen H Y, Wang L L, et al. High-dose furmonertinib combined with bevacizumab and pemetrexed in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations and leptomeningeal metastasis: A prospective real-world study[J]. JCO, 2025, 43(16_suppl): 8609.

[5] Qiu B, Liang Y, Li Q W, et al. Local therapy for oligoprogressive disease in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(6): e369-e373.

[6] Xu Q H, Liu H, Meng S Y, et al. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease[J]. J Cancer, 2019, 10(2): 522-529.

[7] Fang W F, Wu L, Meng X J, et al. Sacituzumab tirumotecan in EGFR-TKI-resistant, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2026, 394(1): 13-26.

[8] Chang Q, Xu J L, Qiang H P, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) combined with concurrent or sequential chemotherapy for patients with advanced lung cancer and gradual progression after first-line EGFR-TKI therapy: A randomized controlled study[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(3): e395-e404.

[9] Chen H J, Tu H Y, Hu Y P, et al. A phase II trial of anlotinib plus EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer with gradual, oligo, or potential progression after EGFR-TKIs treatment (CTONG-1803/ALTER-L001)[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 3.

[10] Niederst M J, Hu H C, Mulvey H E, et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 3924-3933.

[11] de Marinis F, Kim T M, Bonanno L, et al. Savolitinib plus osimertinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer with MET overexpression and/or amplification following disease progression on osimertinib: Primary results from the phase II SAVANNAH study[J]. Ann Oncol, 2025, 36(8): 920-933

[12] Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: Primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(31): 4852-4863.

[13] Zhao M Y, Shao T H, Shao H Q, et al. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 186.

[14] Riely G J, Smit E F, Ahn M J, et al. Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(21): 3700-3711

[15] Schoenfeld A J, Chan J M, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line osimertinib inEGFR-mutant lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(11): 2654-2663.

[16] Wang W X, Xu C W, Chen H F, et al. Genomic alterations and clinical outcomes in patients with lung adenocarcinoma with transformation to small cell lung cancer after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study[J]. Lung Cancer, 2021, 155: 20-27.

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

[18] HARMONi-A Study Investigators, Fang W F, Zhao Y Y, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 332(7): 561-570.

[19] Spigel D R, Faivre-Finn C, Gray J E, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12): 1301-1311.

[20] Naidoo J, Antonia S, Wu Y L, et al. Brief report: Durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III EGFR-mutant NSCLC: A post hoc subgroup analysis from PACIFIC[J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(5): 657-663.

[21] Yang J C, Lee D H, Lee J S, et al. Phase III KEYNOTE-789 study of pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(34): 4029-4039.

[22] Mok T, Nakagawa K, Park K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated metastatic non-small-cell lung cancer after disease progression on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: Final results of CheckMate 722 [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(11): 1252-1264.

[23] Nogami N, Barlesi F, Socinski M A, et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(2): 309-32.

[24] Zhou C C, Dong X R, Chen G Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: The randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(7): 2375-2384.

收稿日期：2025-11-12

（本文编辑：吴迪汉）