1例EGFR突变合并PD-L1表达非鳞状NSCLC患者的病例分析

杨宁[1a]，郭德喜[1b]，郭娅[1b,2]，卢葆荣[1b,3]，周娟[1a]，万宁[1b,2]，杨晨[1b*]（1.中国人民解放军南部战区总医院，a.肿瘤科，b.临床药学科，广东 广州 510010；2.南方医科大学药学院，广东 广州 510515；3.暨南大学药学院，广东 广州 511436）

摘要：目的 探讨EGFR突变合并PD-L1表达NSCLC的初始及后续治疗方案，总结诊疗思路，以期为该类患者的治疗决策提供参考。**方法** 对1例EGFR突变合并PD-L1表达NSCLC患者的治疗方案进行分析。**结果** 患者诊断为右肺腺癌合并EGFR突变和PD-L1表达，初始治疗方案为奥希替尼联合培美曲塞和卡铂，患者最终获得了自2020年9月~2023年12月长达39个月的PFS（无进展生存时间）。2023年12月27日复查评估慢性进展，方案调整为奥希替尼联合贝伐珠单抗。2024年3月12日患者出现疾病进展，基因检测无明显变化，考虑重启化疗，本次进展后，选择“培美曲塞+卡铂+信迪利单抗+安罗替尼”治疗方案，1个周期后复查CT达到PR（部分缓解），C2程后持续PR。**结论** 本研究报道了EGFR突变并PD-L1表达晚期NSCLC的病例。在该名患者的治疗中，通过文献复习及相关基因检测，制定了个体化诊疗方案，联合免疫、化疗以及抗血管生成药物，使患者疾病得到有效控制，并且疗效显著。TKI耐药的机制复杂，且根据患者的个体差异和肿瘤部位的不同而有所差别，在患者出现进展后可以通过再次进行基因检测明确耐药机制后指导临床治疗可获得更好的疗效，达到精准化治疗。

关键词：奥希替尼；EGFR突变；PD-L1表达；非小细胞肺癌；病例分析

中图分类号：R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）03-00229-08

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.03.012

A Case Analysis of A Patient with Non-squamous NSCLC Harboring EGFR Mutation and PD-L1 Expression

YANG Ning[1a], GUO Dexi[1b], GUO Ya[1b,2], LU Baorong[1b,3], ZHOU Juan[1a], WAN Ning[1b,2], YANG Chen[1b*]（*a. Department of Oncology, b. Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou, Guangdong* 510010, *China*; 2. *School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510515, *China*; 3. *College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, Guangdong* 511436, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the initial and subsequent treatment strategies for NSCLC with concurrent EGFR mutations and PD-L1 expression, and to summarize the diagnostic and therapeutic approaches so as to provide references for treatment decisions for such patients. **METHODS** The treatment plan of a patient with NSCLC harboring EGFR mutations and PD-L1 expression was analyzed. **RESULTS** The patient was diagnosed with adenocarcinoma of the right lung with EGFR mutations and expression of PD-L1.The initial treatment plan was osimertinib combined with pemetrexed and carboplatin, and the patient ultimately achieved a progression-free survival (PFS) of 39 months from September 2020 to December 2023. On December 27, 2023, re-examination revealed chronic disease progression, and the regimen was adjusted to osimertinib combined with bevacizumab. On March 12, 2024, the patient experienced disease progression, with no significant changes in genetic testing. Chemotherapy was considered for reinitiation, and we selected the treatment regimen of “pemetrexed + carboplatin + sintilimab + anlotinib”. After one cycle, a follow-up CT scan demonstrated a partial response (PR), and PR was maintained after the second cycle. **CONCLUSION** This study reports a case of advanced NSCLC with EGFR mutations and PD-L1 expression. In the treatment of this patient, an individualized diagnosis and treatment plan was formulated through literature review and relevant genetic testing. By combining immunotherapy, chemotherapy and anti-angiogenic drugs, the patient's disease was effectiveI resistance are complex and vary based on individual patient differences and tumor locations. After disease progression, re-genetic testing may clarify the resistance mechanisms and guide clinical treatment to achieve better efficacy and precision treatment.

KEYWORDS: osimertinib; EGFR mutation; PD-L1 expression; non-small cell lung cancer; case analysis

基金项目：广东省药品临床综合评价项目（2022-1115-23）

作者简介：杨宁，硕士研究生，研究方向：肿瘤的临床治疗　　*通信作者：杨晨，主任药师，研究方向：临床药学、药事管理，E-mail：yangchencherry@163.com

肺癌是全球最常见的癌症，而非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌最常见的病理类型，占肺癌病例总数的80%~90%[1]。其中约有30%~50%的亚裔人群会发生表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor，EGFR）突变［即外显子19缺失、21（L858R）突变］[2]，特别是不吸烟的女性患者，其突变率高达61.1%[3]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKIs）已经成为携带EGFR敏感突变晚期NSCLC的一线标准治疗方案。以奥希替尼为代表的第三代EGFR-TKIs可以用于EGFR T790M突变阳性局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗[4]。但是其他机制引起的耐药问题仍然不可避免。目前对奥希替尼耐药后的治疗方式主要是根据临床症状和疾病进展模式制定，选择何种方案来延长患者的生存期成为亟待解决的热点问题。本研究报道1例EGFR突变合并PD-L1表达的右肺腺癌患者使用奥希替尼治疗的案例，为该类患者用药方案的选择提供参考。

1 患者资料

1.1 病史摘要

患者为58岁女性，身高160 cm，体重70 kg。主诉：晚期肺癌靶向治疗3年余。现病史：患者2020年7月开始无明显诱因出现干咳、胸闷并进行性加重，于当地医院进行止咳、消炎对症处理后无明显好转。2020年8月25日外院就诊CT检查提示右肺中叶占位性病变伴纵膈淋巴结转移并右中上肺阻塞性肺炎，右侧胸腔积液，肝内多个低密度灶，T6/8/9椎体骨质破坏。肿瘤标志物CEA、CA199异常升高。当地医院于2020年8月26日行右侧胸腔闭式引流术，引流液体量600 mL，行脱落细胞学检测见异型细胞。2020年8月27日入某院后于次日行CT（见图1）引导下经皮肺穿刺活检术，术后病理：浸润性腺癌。经全科讨论患者确诊右肺腺癌伴双侧肺门、双侧锁骨上淋巴结、肝脏、骨转移cT2bN3M1c IVB期，方案以全身治疗为主，同时进行基因检测。既往史：平素体质良好，否认药物、食物过敏史，否认外伤史，否认手术史，预防接种史不详，输血史不详。家族史：无。既往用药史：无。不良嗜好：无。

1.2 患者的临床诊治过程及疾病转归

为尽快控制病情，于9月4日先行培美曲塞+卡铂方案化疗1周期，自诉化疗后咳嗽、胸闷症状好转。基因检测结果：EGFR p.L747_P753 delinsS 10.73%，TMB 3.14Muts/ Mb，MSS，PD-L1：TPS：45%，CPS 47。考虑患者ECFR突变阳性，且1周期化疗后症状改善，于9月28日行第2程培美曲塞+卡铂方案化疗联合奥希替尼靶向治疗。10月18日复查评估疗效为PR（部分缓解）。根据实体瘤临床疗效评判标准：靶病灶直径总和缩小≥30%，该患者靶病灶直径总和缩小超过80%，见图2。遂继续当前方案治疗2周期。2020年12月10日~2023年9月15日定期复查评估疗效为持续PR，继续口服奥希替尼治疗。2023年12月27日复查评估慢性进展（原有病灶增大但未达疾病进展标准），建议奥希替尼联合贝伐珠单抗。于2023年12月27日、2024年1月17日接受奥希替尼80 mg qd+贝伐珠单抗500 mg d1/q3w治疗。2024年3月12日复查CT提示肝门及腹膜后主动脉旁、右肾门旁多发淋巴结，考虑转移，较前部分增大，评估疗效为PD（疾病进展）。再次进行基因检测（血液标本）提示：EGFR p.L747_A755 delins STD 0.76%。于2024年3月27日接受培美曲塞0.8 g d1+卡铂450 mg d1+信迪利单抗200 mg d1+安罗替尼12 mg d1~d14，第1程治疗后后复查CT评

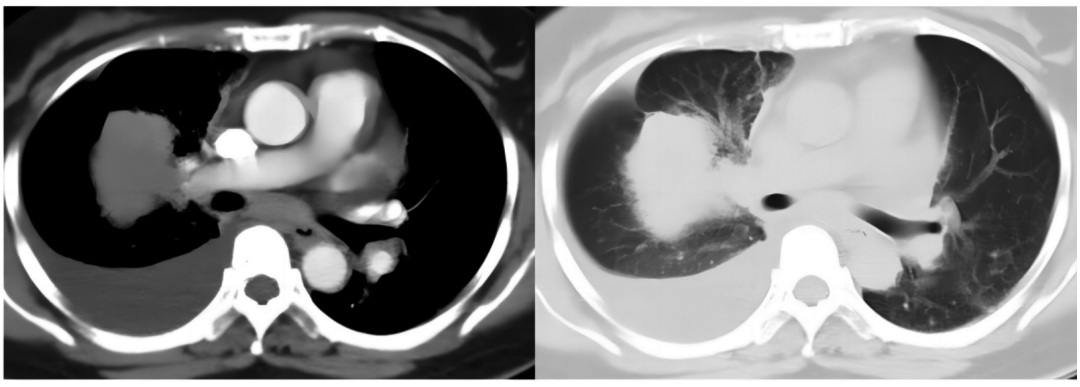


图1 治疗前基线（2020年8月28日）

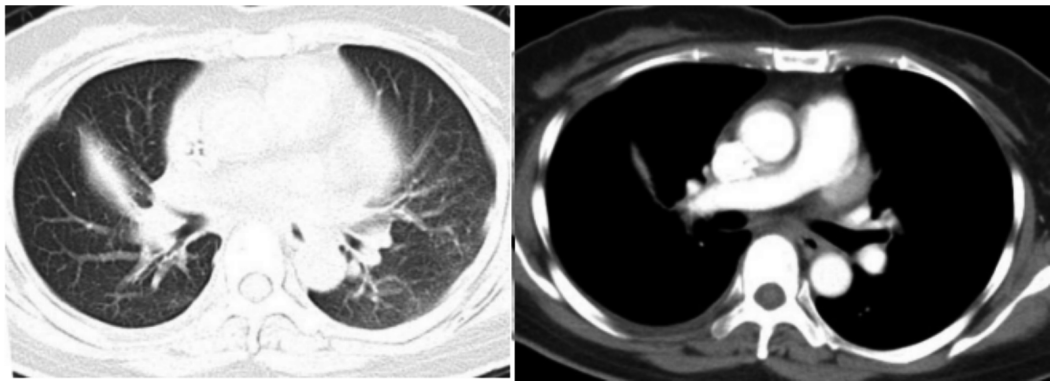


图2 2020年10月18日复查评估疗效

估疗效为PR（双侧锁骨上窝、纵隔及双肺肺门多发淋巴结转移较前缩小；肝门及腹膜后主动脉旁、右肾门旁多发淋巴结较前缩小），因体质无法耐受卡铂，于2024年4月21日、5月22日、6月17日接受C2~C4疗程培美曲塞0.6 g d1+信迪利单抗200 mg d1+安罗替尼12 mg d1~d14，C2疗程评估疗效PR。化疗后出现粒细胞减低、肺炎及肝功能异常，当地治疗后好转。于2024年7月11日、8月7日、8月28日接受C5、C6、C7程培美曲塞0.5 g d1+信迪利单抗200 mg d1+安罗替尼12 mg d1~d14。2024年7月10日、9月23日复查胸部CT评估疗效为持续PR。自2024年9月24日开始定期行信迪利单抗+安罗替尼维持治疗，每2~3个月复查评估疗效。

2 分析与讨论

2.1 该患者一线治疗选择奥希替尼联合化疗的适宜性

该患者确诊右肺腺癌伴双侧肺门、双侧锁骨上淋巴结、肝脏、骨转移cT2bN3M1c IVB期，同时送测基因检测。在基因检测结果明确前，进行经验性全身化疗，综合考虑用药精简和经济性选择培美曲塞联合卡铂方案（AP方案），指南推荐：培美曲塞500 mg·m^{-2}，卡铂AUC=5~6，经过计算培美曲塞用量为845 mg，卡铂567.9 mg，考虑患者当时身体素质不佳且卡铂毒性较大故结合临床经验酌情进行减量。并在排除化疗禁忌后于2020年9月4日行第1疗程培美曲塞0.8 g d1+卡铂450 mg d1化疗，并三联止吐，过程顺利。穿刺组织行基因检测回报：EGFR p.A755D 14.2%，EGFR p.L747_P753 delinsS 10.73%，KEAP1 8.51%，TMB 3.14Muts/Mb，MSS，PD-L1：TPS：45%，CPS 47。EGFR突变患者指南推荐酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine kinase inhibitors，TKI）进行治疗，但当伴随PD-1表达阳性时，用药方案的选择仍待进一步商榷。

2.1.1 EGFR突变患者靶向治疗联合免疫治疗　理论上，当患者既有EGFR突变又PD-1表达阳性时，TKI联合免疫治疗可能会获得更好收益。但是临床试验和基础研究结果都证明联合治疗并不是更优的选择。CheckMate-012、KEYNOTE-021、TATTON等多个临床试验[5-9]的结果证明：TKI联合免疫治疗并不能产生协同作用，反而会有更严重的毒副反应。随着对肿瘤研究的深入，肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）日益得到关注，TME的构成极为复杂，各类成分相互作用对抗PD-1/PD-L1治疗产生不同的应答[10]。国内外均有研究证实对比野生型的EGFR肿瘤，EGFR突变的NSCLC的肿瘤微环境中有较低的免疫浸润[11-15]。Zhang等[15]对245例中国NSCLC患者研究发现EGFR突变的肺腺癌患者的肿瘤突变负荷（Tumor Mutational Burden，TMB）水平显著降低，Yang等[14]研究发现EGFR突变患者的TMB水平也低于野生型患者。通常来说，TMB越高，免疫原性越强，抗PD-1/PD-L1治疗疗效更好。Nishimura等[16]研究发现EGFR突变的肺腺癌患者，B7/CD28的共刺激免疫检查点通路被激活，但PD-1/PD-L1的共刺激免疫检查点通路受到抑制，该研究在一定程度上解释了EGFR突变的NSCLC对抗PD-1/PD-L1疗效差的原因。

2.1.2 EGFR突变患者TKI靶向治疗联合化疗　FLAURA研究显示奥希替尼较第一代EGFR-TKI具有更好的PFS（无进展生存期）和OS（总生存期）获益[17,18]，以奥希替尼为代表的第三代EGFR-TKI是目前EGFR突变晚期NSCLC患者的一线标准治疗。由于原发性和继发性耐药，部分患者不可避免的会出现疾病进展[19,20]，鉴于化疗药物与靶向治疗药物的

作用机制不同，EGFR-TKIs联合化疗治疗可能进一步改善EGFR突变阳性NSCLC患者的中位PFS和OS。并有大量研究证实联合疗法可以克服或延缓耐药，还可以通过协同作用来增强抗肿瘤效果，是治疗EGFR突变NSCLC的一种有前景的策略[21,22]。FLAURA2研究[23]是1项Ⅲ期国际多中心随机对照临床研究，旨在评估奥希替尼联合培美曲塞和铂类相比奥希替尼单药治疗既往未接受过任何系统治疗的EGFR敏感突变（19外显子缺失突变或21外显子L858R点突变）阳性晚期NSCLC患者的有效性和安全性。其结果显示奥希替尼联合化疗较奥希替尼单药一线治疗可显著延长中位PFS约9个月，患者疾病进展或死亡风险下降38%。联合组患者的总体耐受性良好，不良事件可控。在更新的数据[24]中OS虽未成熟但观察到可喜的趋势，在中国队列亚组中，OS HR值低至0.49，使患者死亡风险降低51%（HR=0.49，95%*CI*=0.27~0.91）。

该患者突变类型是L747 del亚型，资料显示[25]与E746 del相比更多地伴有缺失或插入，这意味着L747 del亚型可能更容易发生EGFR-TKIs耐药，因此生存结果较差。在肺癌患者中，16%~20%会出现脑转移。携带EGFR突变或ALK重排的癌症患者发生脑转移的概率更高，这些患者中高达50%~60%在其病程中会发生脑转移[26-28]，奥希替尼联合化疗可延缓脑转移进展且与基线脑转移状态无关[29]。从患者实际情况出发，应该在制定治疗方案伊始便选用效果更好的治疗方案，以延长患者的PFS和OS。

2.1.3 指南推荐情况　患者诊断为右肺腺癌cT2bN3M1c IVB期（EGFR 19号外显子突变，PD-L1 47%），根据《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2024》，对于EGFR突变NSCLC患者一线治疗Ⅰ级推荐：奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、阿法替尼、达可替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼；Ⅱ级推荐：吉非替尼/厄洛替尼联合化疗、厄洛替尼+贝伐珠单抗、含铂双药化疗+贝伐珠单抗（非鳞癌）。2024年2月16日FDA批准，奥希替尼联合铂类化疗用于EGFR外显子19缺失或外显子21 L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗[30]。2024NCCN指南对于EGFR外显子19缺失或21 L858R突变的非鳞状细胞癌NSCLC晚期患者的一线治疗新增“奥希替尼+培美曲塞+（顺铂或卡铂）”方案（1类推荐）[31]。

综上所述，不管是NCCN指南还是CSCO指南对于EGFR突变合并PD-L1表达患者均没有明确的推荐，但是免疫检查点抑制剂只适用于EGFR基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗，该患者有EGFR突变，一线治疗不适宜使用免疫检查点抑制剂，应首选靶向治疗。奥希替尼较第一代EGFR-TKI具有更好的PFS和OS获益，考虑到较高水平的PD-L1表达与对EGFR-TKI治疗的原发性耐药率较高相关，且该患者化疗1周期后症状改善，医生最后选择TKI联合化疗治疗模式。虽然这一模式2024年已获NCCN指南推荐，对于患者来说在当时的情况下仍属于超说明书用药，在充分的知情同意下，患者最终接受了奥希替尼联合培美曲塞和卡铂的治疗，并获得了自2020年9月~2023年12月长达39个月的PFS。

2.2 *患者缓慢进展后的治疗方案的选择*

尽管第三代TKI延长了患者的PFS，但仍不可避免地要面临耐药问题。根据其耐药机制可以分为原发性耐药和获得性耐药，获得性耐药又根据TKI使用时间、影像学评估、临床症状等的不同分为缓慢进展、局部进展、爆发进展3种类型，该患者使用奥希替尼维持3年余复查出缓慢进展，见图4。

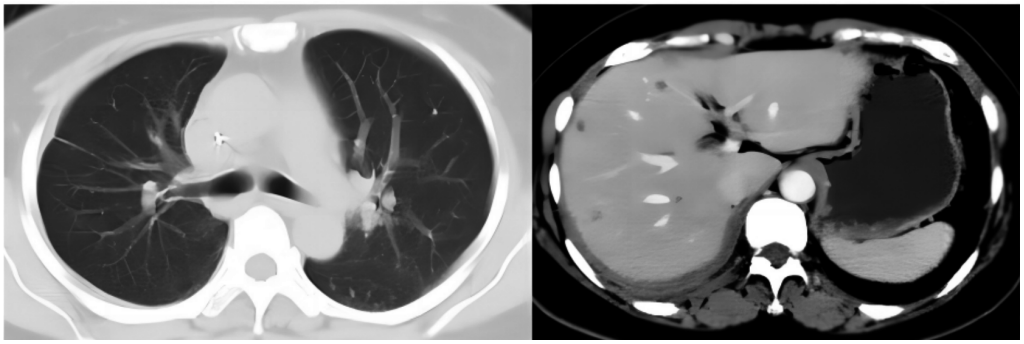


图3　2023年9月CT影像图

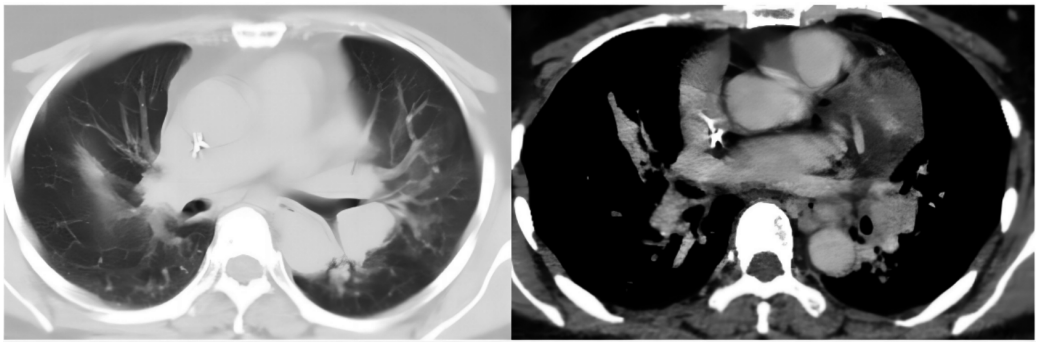


图4　患者纵隔及双肺肺门转移性淋巴结较前部分增大（2023年12月25日）

2.2.1　缓慢进展后继续应用原TKI　《非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识》建议[32]：对EGFR-TKI继发耐药的无症状缓慢进展突变型肺癌，建议继续使用EGFR-TKI（共识级别：2B）；对此类患者，许多专家认为属于癌基因成瘾，此阶段停药可能会出现疾病爆发进展，继续服用EGFR-TKI效果似乎好于改为化疗。《第三代EGFR-TKI耐药后诊疗策略专家共识》[33]中对于患者缓慢进展后的治疗方案都是在原有EGFR-TKI基础上采取其他联合治疗手段，且共识级别均为1A。

2.2.2　缓慢进展后EGFR-TKI联合抗血管药物　血管生成与肿瘤的增殖、侵袭和转移有关。贝伐珠单抗可以特异性地与血管内皮生长因子（vascular endo_x0002_thelial growth factor，VEGF）结合，阻断VEGF信号通路，从而抑制肿瘤组织中的血管生成，抑制肿瘤生长。VEGF和EGFR信号转导具有多条重叠和平行的下游通路，EGFR介导的信号转导与血管生成小分子刺激物（如白细胞介素-8、VEGF、血管生成素1、血管生成素2）的产生增加有关。也有证据表明，在体外阻断VEGF信号转导通路可抑制EGFR的磷酸化，进而导致EGFR自分泌信号下调[34]。因此，EGFR-TKIs联合血管生成抑制剂分子靶点（A+T）的双重阻断可能产生相加甚至协同的细胞抑制作用。

来自日本的2个随机对照试验JO25567[35]和NEJ026[36]探讨了EGFR-TKIs联合贝伐珠单抗与单纯EGFR-TKIs治疗EGFR突变晚期NSCLC患者的疗效，结果表明，联合治疗可显著改善患者的PFS，但PFS的延长并未转化为OS优势。1项荟萃分析[37]显示，VEGF联合EGFR-TKIs治疗EGFR突变晚期NSCLC患者的PFS显著长于单独EGFR-TKIs治疗的患者，且不受EGFR突变类型、脑转移状态或体力活动状态评分的影响，其中外显子19缺失亚组的客观缓解率也得到改善。有研究[38]指出在奥希替尼出现缓慢耐药趋势时，是联合使用抗血管生成药物的最佳时机。有研究[39]发现贝伐珠单抗可能降低接受奥希替尼治疗患者发生肺炎的风险，并指出试验组中19外显子缺失的患者亚组表现出更好的PFS趋势。也有研究[40]发现，两药联用时，可显著提高小鼠脑内奥希替尼的有效浓度，调节e钙黏蛋白水平，下调EGFR下游信号通路水平，降低肿瘤的微血管密度，且试验组治疗3周后肿瘤消退要优于对照组。

2.3　*患者广泛进展后重启化疗并联合信迪利单抗和安罗替尼*

患者于2024年3月14日行胸腹部增强CT检查

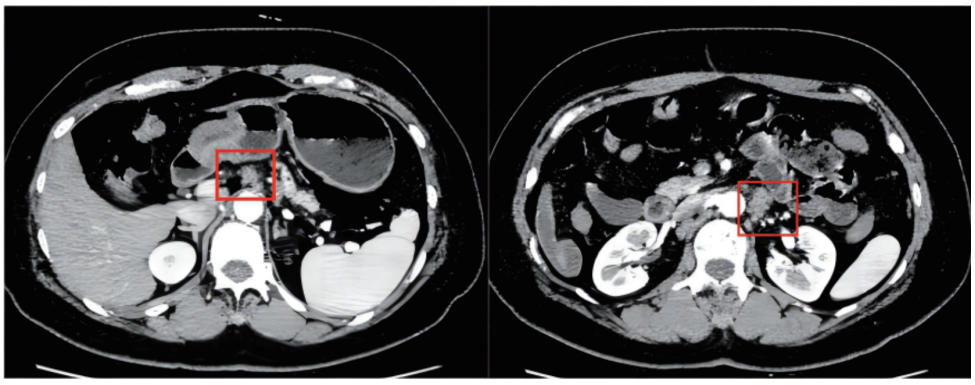


图5　肝门及腹膜后主动脉旁、右肾门旁多发淋巴结较前增大（2024年3月12日）

提示病情进展：肝门及腹主动脉旁、右肾门旁多发淋巴结，较前部分增大，考虑转移，见图5。基因检测也并无明显变化，若EGFR靶向耐药后不存在T790M突变，化疗仍然是经典的治疗选择，且化疗方案已间隔3年之久，本次进展后重启化疗合理。

安罗替尼是一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂，是单药口服即能发挥疗效的抗血管生成靶向药物。CHU等[41]的研究显示，信迪利单抗联合安罗替尼一线治疗22例晚期NSCLC患者，客观缓解率（ORR）达72.7%，疾病控制率（DCR）达100%，中位PFS为15.8个月，且患者可耐受，提示该治疗方案有很大的应用前景。Ⅲ期ORINET-31临床研究[42]，评估了抗PD-1单抗（信迪利单抗）联合贝伐珠单抗类似物IBI305和含铂双药化疗（培美曲塞和顺铂）在EGFR突变NSCLC耐药患者中的疗效和安全性。约36%的患者既往接受过三代EGFR治疗，中期结果显示，与含铂化疗对照组相比，信迪利单抗联合IBI305和化疗组6.9个月 *vs.* 4.3个月，HR=0.464（P<0.000 1）以及信迪利单抗联合化疗组（5.5个月 *vs.* 4.3个月，HR=0.723，P=0.018 1）可改善患者中位PFS。另有研究[43]回顾性筛选了2018~2021年期间在上海某院接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的6 020例肺癌患者和接受安罗替尼治疗的1 563例肺癌患者的数据，最终纳入EGFR-TKI耐药后接受安罗替尼联合PD-1抑制剂的38例肺腺癌患者，发现中位PFS为4.33个月，中位OS为11.83个月，大多数患者（73.7%）在四线及以上治疗时接受联合治疗，中位PFS为4.03个月，中位OS为11.83个月，DCR为92.1%。有3例患者因不良反应停止联合治疗，但其他不良反应如乏力、食欲不振、口腔溃疡等均可控、可逆。IMpower150研究[44]的事后分析结果也显示，抗血管生成治疗联合免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）联合化疗方案可以给EGFR-TKI耐药NSCLC患者带来显著获益。其生理学原理包括：抗血管生成治疗促进效应细胞浸润、抗血管生成治疗减少免疫抑制、抗血管生成治疗促进树突状细胞成熟和T细胞活化和ICIs促进肿瘤血管正常化等[45,46]。这些研究均提示抗血管生成药物与ICIs联合治疗方案有望成为EGFR-TKI耐药后NSCLC患者的选择之一。

综上所述，在患者复查提示进展后，时隔3年重启化疗并联用信迪利单抗和安罗替尼治疗。结合患者身体情况，排除禁忌后，给予“培美曲塞0.8 g d1+卡铂450 mg d1+信迪利单抗200 mg d1 +安罗替尼12 mg”治疗方案，化疗仅1周期后复查CT即达到PR，C2程后持续PR（图6），且癌胚抗原的趋势图也证明其有效性（图7）。

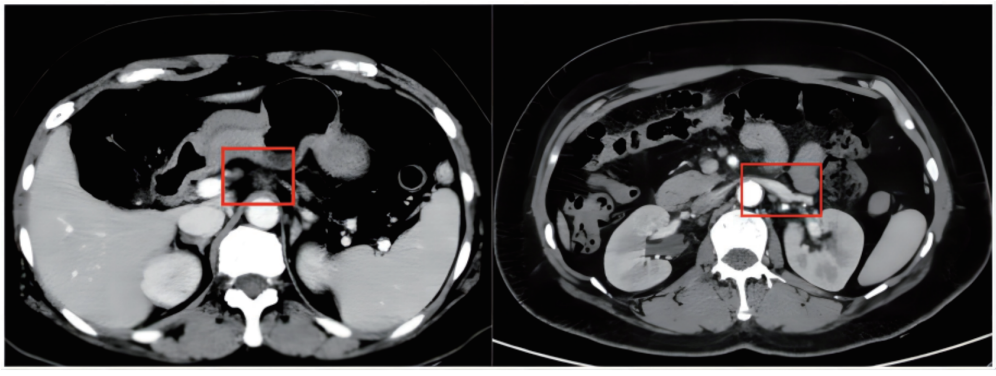


图6　化疗+信迪利单抗+安罗替尼治疗1周期后即达PR（2024年4月17日）

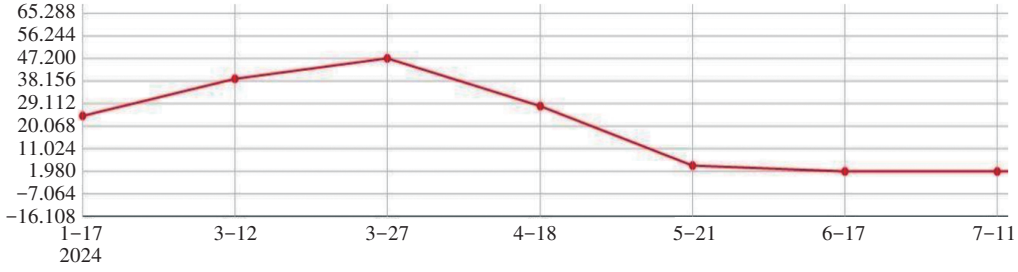


图7　癌胚抗原的趋势图

3 小结

众所周知肺癌因其高发病率、高死亡率备受关注，其中EGFR突变占NSCLC突变发生率的39.2%~59.4%[47,48]，随着各种EGFR-TKI的出现，给这类患者带来了生存希望并逐渐代替传统化疗成为一线标准治疗方案，但获得性耐药严重限制了其长期疗效。对于具有EGFR突变的患者，无论PD-L1表达水平高低，仍优先进行TKI治疗，单药免疫治疗均不推荐作为一线治疗。本案例对一例EGFR突变合并PD-L1表达阳性的晚期NSCLC患者一线治疗方案、缓慢进展及耐药后的治疗方案选择进行讨论，严格评估患者用药的获益风险比，合理制定个体化用药，在临床合理用药过程中医生药师各司其职为患者提供更为完善的方案。TKI耐药的机制复杂，尤其是第三代TKI的耐药机制更复杂，而且根据患者的个体差异和肿瘤部位的不同而有所差别，在患者出现进展后或许可以通过再次进行基因检测明确耐药机制后指导临床治疗可获得更好的疗效[49]。期待随着科研的深入和临床更多案例的报道，TKI的耐药机制日益明确，随之研发对应的耐药后相应的治疗药物，或提供更多的联合方案，为该类患者的诊疗提供更多帮助。

参考文献

[1] Ding H Y, Xin W X, Tong Y H, *et al*. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238536.

[2] Seo J S, Ju Y S, Lee W C, *et al*. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma[J]. Genome Res, 2012, 22(11): 2109-2119.

[3] Shi Y K, Au J S, 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.

[4] Greig S L. Osimertinib: First global approval[J]. Drugs, 2016, 76(2): 263-273.

[5] Hellmann M D, Gettinger S N, Goldman J W, *et al*. CheckMate 012: Safety and efficacy of first-line (1 L) nivolumab (nivo; N) and ipilimumab (ipi; I) in advanced (adv) NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): 3001.

[6] Gadgeel S M, Stevenson J P, Langer C J, *et al*. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 273-281.

[7] Oxnard G R, Yang J C, Yu H, *et al*. TATTON: A multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(4): 507-516.

[8] Creelan B C, Yeh T C, Kim S W, *et al*. A Phase 1 study of gefitinib combined with durvalumab in EGFR TKI-naive patients with EGFR mutation-positive locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(2): 383-390.

[9] Rudin C M, Cervantes A, Dowlati A, *et al*. Safety and clinical activity of atezolizumab plus erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. ESMO Open, 2023, 8(2): 101160.

[10] 朱悦，戴朝霞. EGFR突变的晚期非小细胞肺癌的抗PD-1/PD-L1治疗研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(10): 742-749.

[11] Budczies J, Kirchner M, Kluck K, *et al*. Deciphering the immunosuppressive tumor microenvironment in ALK- and EGFR-positive lung adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(2): 251-265.

[12] Cho J W, Park S, Kim G, *et al*. Dysregulation of T(FH)-B-T(RM) lymphocyte cooperation is associated with unfavorable anti-PD-1 responses in EGFR-mutant lung cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6068.

[13] Reuben A, Zhang J X, Chiou S H, *et al*. Comprehensive T cell repertoire characterization of non-small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 603.

[14] Yang W, Chen N F, Li L Y, *et al*. Favorable immune microenvironment in patients with EGFR and MAPK co-mutations[J]. Lung Cancer, 2020, 11: 59-71.

[15] Zhang X C, Wang J, Shao G G, *et al*. Comprehensive genomic and immunological characterization of Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1772.

[16] Nishimura T, Nakamura H, Yachie A, *et al*. Disease-related cellular protein networks differentially affected under different EGFR mutations in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10881.

[17] Soria J C, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al*. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[18] Ramalingam S S, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al*. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50.

[19] Hata A N, Niederst M J, Archibald H L, *et al*. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition[J]. Nat Med, 2016, 22(3): 262-269.

[20] Tanaka K, Yu H A, Yang S Y, *et al*. Targeting Aurora B kinase prevents and overcomes resistance to EGFR inhibitors in lung cancer by enhancing BIM- and *PUMA*-mediated apoptosis[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1245-1261.

[21] Liu Z W, Gao W M. Synergistic effects of Bcl-2 inhibitors with AZD9291 on overcoming the acquired resistance of AZD9291 in H1975 cells[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(9): 3125-3136.

[22] Ao L Y, Fang S C, Zhang K X, *et al*. Sequence-dependent synergistic effect of aumolertinib-pemetrexed combined therapy on EGFR-mutant non-small-cell lung carcinoma with pre-clinical and clinical

evidence[J].J Exp Clin Cancer Res,2022,41(1):163.
[23] Gelatti A C Z,Drilon A,Santini F C.Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer(NSCLC)[J].Lung Cancer,2019,137:113-122.
[24] Valdiviezo N,Okamoto I,Hughes B G M,*et al*.4O First-line(1 L) osimertinib(osi)±platinum-pemetrexed in EGFR-mutated(EGFRm) advanced NSCLC:FLAURA2 post-progression outcomes[J].ESMO Open,2024,9:102583.
[25] Huang L T,Zhang S L,Han C B,*et al*.Impact of EGFR exon 19 deletion subtypes on clinical outcomes in EGFR-TKI-Treated advanced non-small-cell lung cancer[J].Lung Cancer,2022,166:9-16.
[26] Johung K L,Yeh N,Desai N B,*et al*.Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis[J].J Clin Oncol,2016,34(2):123-129.
[27] Schuette W.Treatment of brain metastases from lung cancer:chemotherapy[J].Lung Cancer,2004,45(Suppl 2):S253-S257.
[28] Shin D Y,Na I I,Kim C H,*et al*.EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas[J].J Thorac Oncol,2014,9(2):195-199.
[29] Jänne P A,Planchard D,Kobayashi K,*et al*.CNS efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J].J Clin Oncol,2024,42(7):808-820.
[30] 徐瑜,李梦侠.《CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2024》更新解读[J].现代医药卫生,2024,40(11):1801-1808.
[31] 罗国庆,卢潇,李定慧,等.2024年第5版《NCCN肿瘤临床实践指南:非小细胞肺癌》更新解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2024,31(7):955-961.
[32] 吴一龙,廖美琳,周清华,等.非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识[J].循证医学,2013,13(2):65-69.
[33] 李咏生,孙建国,李梦侠,等.第三代EGFR-TKI耐药后诊疗策略专家共识[J/OL].中华肺部疾病杂志(电子版),2023,16(2):145-155.
[34] Le X N,Nilsson M,Goldman J,*et al*.Dual EGFR-VEGF pathway inhibition:a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J].J Thorac Oncol,2021,16(2):205-215.
[35] Seto T,Kato T,Nishio M,*et al*.Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567):an open-label,randomised,multicentre,phase 2 study[J].Lancet Oncol,2014,15(11):1236-1244.
[36] Saito H,Fukuhara T,Furuya N,*et al*.Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026):interim analysis of an open-label,randomised,multicentre,phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2019,20(5):625-635.
[37] Ma J T,Guo Y J,Song J,*et al*.Rational application of first-line EGFR-TKIs combined with antiangiogenic inhibitors in advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Biomed Res Int,2021,2021:8850256.
[38] Feng Y,Huang L L,Zhu H H,*et al*.The exploration of three different treatment models of osimertinib plus antiangiogenic agents in non-small cell lung cancer:a real-world study[J].Thorac Cancer,2022,13(18):2641-2649.
[39] Kenmotsu H,Wakuda K,Mori K,*et al*.Randomized phase 2 study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib for untreated patients with nonsquamous NSCLC harboring EGFR mutations:WJOG9717 L study[J].J Thorac Oncol,2022,17(9):1098-1108.
[40] Yi Y L,Cai J,Xu P,*et al*.Potential benefit of osismertinib plus bevacizumab in leptomeningeal metastasis with EGFR mutant non-small-cell lung cancer[J].J Transl Med,2022,20(1):122.
[41] Chu T Q,Zhong R B,Zhong H,*et al*.Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC[J].J Thorac Oncol,2021,16(4):643-652.
[42] Lu S,Wu L,Jian H,*et al*.Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy(ORIENT-31):second interim analysis from a double-blind,randomised,placebo-controlled,phase 3 trial[J].Lancet Respir Med,2023,11(7):624-636.
[43] Yu L,Hu Y H,Xu J L,*et al*.Multi-target angiogenesis inhibitor combined with PD-1 inhibitors may benefit advanced non-small cell lung cancer patients in late line after failure of EGFR-TKI therapy[J].Int J Cancer,2023,153(3):635-643.
[44] Socinski M A,Jotte R M,Cappuzzo F,*et al*.Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J].N Engl J Med,2018,378(24):2288-2301.
[45] 胡嘉芮,李占林.晚期非小细胞肺癌EGFR-TKI耐药后抗血管生成联合免疫检查点抑制剂作用机制的研究进展[J].中国肿瘤,2023,32(8):617-623.
[46] 闫绍辉,王栋,徐凯,等.安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者的效果及对生存预后的影响[J].中国药物应用与监测,2024,21(5):582-586.
[47] Wen S W,Dai L,Wang L,*et al*.Genomic signature of driver genes identified by target next-generation sequencing in Chinese non-small cell lung cancer[J].Oncologist,2019,24(11):1070-1081.
[48] Si X Y,Pan R L,Ma S H,*et al*.Genomic characteristics of driver genes in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J].Thorac Cancer,2021,12(3):357-363.
[49] 周建宇,秦晓红,米立志.第三代EGFR-TKI耐药性机制及联合用药治疗的策略[J].中国生物化学与分子生物学报,2024,40(2):170-179.

(收稿日期:2025-04-11;在线出版日期:2026-01-14)