奥希替尼靶向治疗对 *EGFR* 突变晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及预后的影响

牛 磊，霍承瑜，刘宗志
（民航总医院胸外科，北京 100123）

摘要：目的 探究奥希替尼靶向治疗对表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）突变晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者近期疗效指标等的影响。**方法** 回顾性分析 2023 年 12 月至 2025 年 3 月我院收治的 134 例 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者的临床资料，根据实际治疗方案分为对照组（培美曲塞＋顺铂化疗，n ＝ 64）和联合组（奥希替尼＋培美曲塞＋顺铂化疗，n ＝ 70）。分析并比较两组近期疗效、血清肿瘤标志物［癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment antigen，Cyfra）21-1、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）］、血管新生指标［血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9、细胞质胸苷激酶（thymidine kinase，TK）1］及不良反应情况。基于 Kaplan-Meier 生存曲线，对比两组总生存期（overall survival，OS）及无进展生存（progression free survival，PFS）情况。**结果** 治疗后，联合组疾病控制率（disease control rate，DCR）高于对照组（90.00% vs. 75.00%，P ＜ 0.05）；联合组血清 CEA、Cyfra21-1、NSE、VEGF、MMP-9 及 TK1 水平均显著低于对照组（P ＜ 0.05）。两组不良反应差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。联合组 OS、PFS 生存函数均优于对照组（χ^2 ＝ 4.720、5.014，P ＝ 0.030、0.025）。**结论** 奥希替尼靶向治疗能明显降低 *EFGR* 突变晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物及血管新生指标水平，提高 DCR、OS 率，延长中位 PFS 期，且未明显增加不良反应。

关键词：非小细胞肺癌；表皮生长因子受体；奥希替尼；培美曲塞；顺铂；预后
中图分类号：R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)02-0149-008
引用：牛磊, 霍承瑜, 刘宗志. 奥希替尼靶向治疗对 *EGFR* 突变晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及预后的影响[J]. 世界临床药物, 2026, 47(2): 149-156. DOI：10.13683/j.wph.2026.02.006

Impact of osimertinib-targeted therapy on serum tumor markers and prognosis in patients with *EGFR*-mutated advanced non-small cell lung cancer

NIU Lei, HUO Chengyu, LIU Zongzhi
(*Department of Thoracic Surgery, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the impact of osimertinib targeted therapy on short-term efficacy in patients with epidermal growth factor receptor(*EGFR*)-mutated advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). ***Methods*** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 134 patients with *EGFR*-mutated advanced NSCLC admitted to our hospital from December 2023 to March 2025. Patients were divided into a control group(pemetrexed＋cisplatin chemotherapy, n＝64) and a combination group(osimertinib＋pemetrexed＋cisplatin chemotherapy, n＝70) according to the actual treatment received. The short-term efficacy, serum tumor markers [carcinoembryonic antigen(CEA), cytokeratin 19 fragment antige(Cyfra)21-1, neuron-specific enolase(NSE)], angiogenesis indicators[vascular endothelial growth factor(VEGF), matrix metalloproteinase(MMP)-9, cytosolic thymidine kinase(TK)1], and adverse reactions were compared between the two groups. Based on the Kaplan-Meier survival curve, the overall survival(OS) and progression-

收稿日期：2025-09-28
作者简介：牛磊，副主任医师，研究方向：肺癌、食管癌及胸外科疾病诊治。

free survival (PFS) were compared. ***Results*** After treatment, the disease control rate (DCR) in the combination group was higher than that in the control group (90.00% vs. 75.00%, $P<0.05$). Serum levels of CEA, Cyfra21-1, NSE, VEGF, MMP-9, and TK1 in the combination group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The survival functions of OS and PFS in the combination group were better than those in the control group ($\chi^2=4.720, 5.014$, $P=0.030, 0.025$). ***Conclusion*** Osimertinib targeted therapy for patients with advanced NSCLC with *EGFR* mutations can significantly reduce serum tumor markers and angiogenesis indicators, improves DCR, OS rate, and prolong the median PFS period, and does not significantly increase the adverse reactions.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; osimertinib; pemetrexed; cisplatin; prognosis

2020年，全球肺癌新发病例数约为221万，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占80%以上[1]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）突变是NSCLC患者最常见的基因突变类型[2]。近年来，基因检测技术快速发展，分子机制与靶向药物治疗已成为肿瘤诊治热点方案，其中以EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）为代表的靶向药物精准治疗日益受到重视[3]。

奥希替尼属于第3代EGFR-TKI，较前代TKI的疗效更佳，且严重不良事件发生风险更低[4]，其被证实可明显增加NSCLC患者无病生存获益，降低局部及远处复发风险[5]。自2023年以来，全球多个指南陆续建议，奥希替尼可作为未经治疗的*EGFR*突变NSCLC患者的一线治疗药物[6-8]。然而，奥希替尼的耐药性在一定程度上会影响患者预后，故其联合铂类化疗药和血管生成抑制剂的新型治疗策略十分必要[9]。目前，关于奥希替尼辅助治疗*EGFR*突变NSCLC患者陆续有所报道，但仍缺乏循证医学依据，尚无明确标准。笔者通过回顾性分析奥希替尼联合培美曲塞及顺铂化疗治疗对*EGFR*突变晚期NSCLC患者近期疗效、血清指标及预后的影响，以期为临床用药方案的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

行回顾性队列研究，收集我院2023年12月至2025年3月收治的*EGFR*突变晚期NSCLC患者的临床资料。本研究经医院医学伦理委员会通过（2025-L-K-018）。

为评估当前样本量检测主要疗效指标差异的统计效应，笔者进行事后把握度分析。依据疾病控制率（disease control rate，DCR），采取组间率比较公式计算样本量，根据既往临床同类联合方案DCR数据（约为0.90）与化疗方案DCR数据（约为0.70），设检验水准$\alpha=0.05$、检验功效$1-\beta=0.8$、样本比值$c=1$；p为合并率，双侧检验。计算得总例数最少为124，本研究纳入134例患者，符合该计算要求。根据实际治疗方案分组，治疗决策当时均经患者知情同意。

纳入标准：①年龄18～80岁，均符合2019年《中华医学会肺癌临床诊疗指南》[10]中NSCLC的诊断标准。②临床分期为Ⅲ～Ⅳ期。③基因检测结果提示*EGFR*突变。④卡氏评分≥60分，预计生存期≥3个月。⑤首次诊疗，且有化疗指征。排除标准：①接受其他治疗方案。②重要器官功能异常、全身性感染、合并其他恶性肿瘤者。③免疫缺陷、凝血系统异常者。④妊娠或哺乳者。⑤因读写障碍及精神疾病等不能正常配合者。⑥过敏体质。⑦临床资料不全，未完成疗程。

1.2 方法

对照组（$n=64$）接受培美曲塞＋顺铂化疗：D1，予注射用培美曲塞二钠（齐鲁制药有限公司，

AA5F5005A，每支 0.1 g）500 mg/m^2，溶解至 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注；D1 ～ D3，予顺铂（齐鲁制药有限公司，5H0364B02，每支 10 mg）75 mg/m^2，加入至 100 mL 的 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注。

联合组（n = 70）接受奥希替尼＋培美曲塞＋顺铂化疗：甲磺酸奥希替尼片（阿斯利康制药有限公司，2506243，每片 80 mg）口服，一日 1 次、每次 80 mg，至患者病情进展（progressive disease，PD）或不能耐受，其余方案同对照组。两组均以 21 d 为 1 个疗程，评估连续完成 4 个疗程后的治疗情况[11]。

1.3 观察指标

主要疗效指标为 DCR。统计两组治疗 4 个疗程后的近期疗效，分为完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）、疾病稳定（stabilization of disease，SD）及 PD[11]。DCR 计算公式为 $R = (n_x + n_y + n_z)/n_{tot} \times 100\%$，式中：$R$ 为 DCR，n_x 为 CR 例数，n_y 为 PR 例数，n_z 为 SD 例数，n_{tot} 为总例数。

次要疗效指标：①血清指标，记录并统计治疗前、治疗 4 个疗程后两组的血清肿瘤标志物［癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment antigen，Cyfra）21-1、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）］及血管新生指标［血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9、细胞质胸苷激酶（thymidine kinase，TK）1］。②统计治疗期间两组肝功能损伤、白细胞减少、皮疹及胃肠道反应等不良反应发生情况。评估其严重程度，共 5 个等级，等级越高表明不良反应越严重[12]。③预后，整理两组患者 2 年随访资料，统计总生存期（overall survival，OS）及无进展生存期（progression free survival，PFS），其中 OS 为首次治疗开始到死亡的时间，PFS 为首次治疗开始至 PD 或死亡的时间。

1.4 统计学方法

应用 SPSS24.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布，以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间、组内对应行独立样本 t 检验与配对 t 检验。计数资料以 n（%）表示，行 χ^2 或连续性校正 χ^2 检验。经由 Kaplan-Meier 法绘制两组 PFS、OS 曲线，行 Log-rank 检验。双侧检验，检验水准 α = 0.05，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者筛选流程见图 1。经检验，两组患者一般资料无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

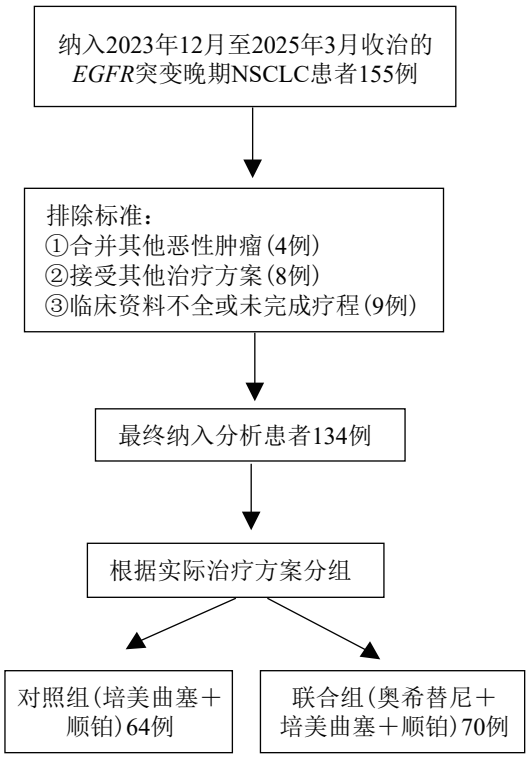


图 1 病例筛选流程图

Figure 1 Flowchart of case screening process

2.2 近期疗效

完成 4 个疗程后，两组 ORR 差异无统计学意义（$P > 0.05$）；联合组 DCR（90.00%）高于对照组

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		联合组（n=70）	对照组（n=64）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）		39（55.71）/31（44.29）	33（51.56）/31（48.44）	0.232	0.630
年龄/岁		61.13±7.36	58.96±8.00	1.635	0.104
体质量指数/kg·m^{-2}		22.68±2.15	22.30±2.24	1.002	0.318
临床分期/n（%）	Ⅲ期	30（42.86）	30（46.88）	0.218	0.640
	Ⅳ期	40（57.14）	34（53.12）		
分型/n（%）	腺癌	53（75.71）	44（68.75）	0.811	0.368
	鳞癌	17（24.29）	20（31.25）		
吸烟/n（%）		32（45.71）	27（41.19）	0.169	0.681
*EGFR*突变位点/n（%）	外显子19	37（52.86）	32（50.00）	0.109	0.741
	外显子21	33（47.14）	32（50.00）		

（75.00%），差异有统计学意义（P < 0.05），详见表 2。

表 2 两组近期疗效比较［n（%）］

Table 2 Comparison of recent therapeutic effect between the two groups［n（%）］

组别	CR	PR	SD	PD	DCR
联合组（n=70）	1（1.43）	45（64.29）	17（24.29）	7（10.00）	63（90.00）
对照组（n=64）	0（0）	33（51.56）	15（23.44）	16（25.00）	48（75.00）
χ^2值					5.291
P值					0.021

2.3 血清肿瘤标志物水平

治疗前，两组血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。完成 4 个疗程后，两组血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平均较治疗前下降，且联合组低于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05），见表 3。

2.4 血管新生指标水平

治疗前，两组血清 VEGF、MMP-9 及 TK1 水平比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。完成 4 个疗程后，两组血清 VEGF、MMP-9 及 TK1 水平均

表 3 两组 CEA、Cyfra21-1、NSE 水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/mL）

Table 3 Comparison of serum levels of CEA, Cyfra21-1, and NSE between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: ng/mL）

指标	时间	联合组（n=70）	对照组（n=64）	t值	P值
CEA	治疗前	30.46±6.17	31.25±6.49	0.722	0.471
	治疗后	11.23±2.75	13.00±3.10	3.502	0.001
	t值	36.074	30.074	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
Cyfra21-1	治疗前	6.30±2.18	6.44±2.20	0.370	0.712
	治疗后	2.85±0.53	3.16±0.64	3.064	0.003
	t值	21.302	18.479	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
NSE	治疗前	21.76±4.36	22.00±4.58	0.311	0.757
	治疗后	6.52±2.04	8.31±2.83	4.226	<0.001
	t值	39.846	29.560	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

较治疗前下降，且联合组低于对照组，差异均有统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.5 不良反应

两组患者均出现不同程度的肝功能损伤、白细胞减少、中性粒细胞减少、皮疹和胃肠道反应等不良反应，两组不良反应发生情况比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 5。

2.6 预后

两组患者均接受随访，随访时间至少 2 年。联合组死亡 32 例（因脑 / 脑膜转移死亡 24 例，因全身多器官衰竭死亡 3 例，因治疗相关并发症死亡 5 例），OS 率为 54.29%；对照组死亡 40 例（因脑 /

表 4 两组 VEGF、MMP-9、TK1 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of serum levels of VEGF, MMP-9 and TK1 between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	联合组（n=70）	对照组（n=64）	t值	P值
VEGF/ng·L^{-1}	治疗前	488.26±83.14	500.85±90.46	0.840	0.403
	治疗后	272.13±70.38	332.20±80.17	4.618	＜0.001
	t值	23.557	15.814	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
MMP-9/ng·mL^{-1}	治疗前	88.35±14.47	86.63±14.25	0.692	0.490
	治疗后	46.72±10.00	50.92±11.04	2.311	0.022
	t值	28.468	22.592	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
TK1/pmol·L^{-1}	治疗前	3.56±0.79	3.60±0.82	0.288	0.774
	治疗后	1.87±0.50	2.10±0.64	2.329	0.021
	t值	21.922	16.438	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 5 两组不良反应比较［n（%）］

Table 5 Comparison of adverse reaction between the two groups［n（%）］

不良反应	严重程度	联合组（n=70）	对照组（n=64）	χ^2或连续性校正χ^2值	P值
肝功能损伤	Ⅰ～Ⅱ级	2（2.86）	1（1.56）		
	Ⅲ～Ⅳ级	0（0）	0（0）		
	合计	2（2.86）	1（1.56）	0.006	0.937
白细胞减少	Ⅰ～Ⅱ级	4（5.71）	2（3.13）		
	Ⅲ～Ⅳ级	1（1.43）	0（0）		
	合计	5（7.14）	2（3.13）	0.430	0.512
中性粒细胞减少	Ⅰ～Ⅱ级	6（8.57）	3（4.69）		
	Ⅲ～Ⅳ级	1（1.43）	0（0）		
	合计	7（10.00）	3（4.69）	0.705	0.401
皮疹	Ⅰ～Ⅱ级	6（8.57）	4（6.25）		
	Ⅲ～Ⅳ级	0（0）	0（0）		
	合计	6（8.57）	4（6.25）	0.033	0.856
胃肠道反应	Ⅰ～Ⅱ级	17（24.28）	10（15.63）		
	Ⅲ～Ⅳ级	3（4.29）	1（1.56）		
	合计	20（28.57）	11（17.19）	2.437	0.119

脑膜转移死亡 32 例，因全身多器官衰竭死亡 4 例，因恶性胸腔积液 / 心包积液死亡 2 例，因治疗相关并发症死亡 2 例），OS 率为 37.50%。联合组 OS 平均时间为 20.09 个月，对照组 OS 平均时间为 17.88 个月，联合组 OS 生存优于对照组（Log-rank χ^2 = 4.720，P = 0.030）。联合组中位 PFS 为 20.00 个月，对照组中位 PFS 为 16.00 个月，联合组 PFS 生存优于对照组（Log-rank χ^2 = 5.014，P = 0.025）。

3 讨论

约 30% 的 NSCLC 患者存在 *EGFR* 突变 [13]，由 *EGFR* 驱动的肺腺癌具有一定的家族遗传性 [14]。近年来，EGFR-TKI 已成为治疗晚期 NSCLC 的热点药物。与传统化疗相比，EGFR-TKI 可显著提高晚期 NSCLC 患者客观缓解率，延长 OS [15]。有研究者通过整合医疗管理数据构建 3 个队列，系统评估了 3 种 EGFR-TKI 在特定适应证中的应用效果，发现 85% 的 OS 结果具有相似性，进一步验证了 EGFR-TKI 在真实世界中的治疗价值 [16]。

奥西替尼作为第 3 代不可逆 EGFR-TKI，对 *EGFR* 突变型 NSCLC 具有显著靶向治疗效果，已被推荐为晚期或转移性 *EGFR* 突变 NSCLC 患者的一线治疗药物 [10]。然而，与其他 EGFR-TKI 类药物相似，在接受奥西替尼治疗过程中，患者不可避免地出现获得性耐药现象，一定程度上限制了其对 *EGFR* 突变 NSCLC 的长期疗效。针对这一问题，联合化疗方案可能成为突破耐药瓶颈的有效策略 [17]。研究 [18] 显示，与奥希替尼单药治疗相比，奥希替尼联合铂类化疗药、培美曲塞可提升 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者疗效。然而，这一结论仍然存在争议。PATIL 等 [19] 指出，奥希替尼联合化疗未显示 OS 获益，提示当前 OS 数据尚不充分，联合治疗能否最终转化为生存获益仍需进一步验证。WANG 等 [20] 亦表达类似观点，并强调 EGFR-TKI 联合化疗方案以安全性为代价换取 PFS 获益，但未带来 OS 获益；此外，将化疗前置至一线治疗可能增加不良反应发生风险。

本研究中，联合组方案可显著提升 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者 DCR，与麻发强等 [21] 的研究结果相符，表明奥西替尼辅助治疗能进一步改善 DCR。分析这可能与 3 种药物联合使用发挥协同作用有关：①奥西替尼通过降低 EGFR 酪氨酸激酶活性，阻断信号转导，有效抑制耐药性发展，进而遏制肺癌细胞生长。②培美曲塞能显著抑制肿瘤细胞增殖及扩散进程；顺铂则通过干扰肿瘤细胞 DNA 复制，有效遏制其增殖。③奥西替尼基于丙烯酰胺基团的作用，使肿瘤细胞对化疗药物更敏感，促进药物协同效应，从而更快、更有效地抑制肿瘤增殖，提升疗效。

杜敏娟等 [22] 研究发现，奥西替尼较化疗能明显降低晚期 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平。本研究结果显示，奥西替尼辅助治疗能明显降低 *EFGR* 突变晚期 NSCLC 患者血清 CEA、Cyfra21-1 及 NSE 水平，与上述报道一致，这可能源于奥西替尼与培美曲塞及顺铂的协同作用，三者联合应用可增强抗肿瘤疗效，促进肿瘤组织消退，从而有效控制病情进展，最终实现肿瘤标志物水平下调。

血管新生在肿瘤生长和转移过程中扮演着关键角色，抑制肿瘤周围血管的形成有助于控制 NSCLC 的病情进展 [23]。VEGF 是临床评估血管新生的常用指标，其能促进血管内皮细胞的分化，增加血管通透性，从而推动新血管生成；而 MMP-9 则通过释放贮存转化生长因子 β1 和 VEGF，参与血管生成过程 [24]。本研究中，奥希替尼联合培美曲塞、顺铂治疗能明显降低患者血清 VEGF、MMP-9 及 TK1 水平，提示该方案能进一步抑制晚期 NSCLC 患者血管新生，这可能是因为奥西替尼与化疗于靶病灶发挥协同抗肿瘤作用，促使血脑屏障通透性下降，阻碍大分子物质血浆蛋白通过，进而有效下调 VEGF 等血管新生相关指标水平。

此外，本研究联合组中位 PFS 为 20.00 个月，

较对照组的 16.00 个月显著延长，提示奥西替尼辅助治疗能明显延长晚期 NSCLC 患者 PFS，与既往研究[25]结论一致。同时，联合组随访 2 年 OS 亦高于对照组，可见晚期 NSCLC 患者可从联合治疗中获益，这与既往报道结果相似[17,25-26]。但亦有研究[27]显示，奥西替尼联合卡铂、培美曲塞化疗并不能延长生存期（奥希替尼单药组中位 PFS 15.8 个月 vs. 联合治疗中位 PFS 14.6 个月，$P > 0.05$）。出现上述差异，笔者分析可能与样本量、地区或耐药突变等有关，对此仍需日后进一步分析。本研究中两组不良反应比较，差异无统计学意义，与既往研究[27]结果一致，提示联合治疗方案并未增加不良反应，此方案可行。

研究[26]显示，NSCLC 预后生存与肿瘤分期、吸烟及化疗方案有关。上述因素是否影响奥西替尼联合用药方案对晚期 NSCLC 患者的预后尚不明确，需日后扩大样本量进行专项研究。本研究尚存在不足，作为回顾性研究样本量不多，并且未随访观察患者 3 年及以上的远期预后，日后需进一步加以验证。

4 结论

综上所述，奥希替尼辅助治疗 *EFGR* 突变晚期 NSCLC 患者，能明显降低血清肿瘤标志物及血管新生指标水平，提高 DCR、OS 率，延长中位 PFS 期，且未明显增加不良反应。

参考文献：

[1] ZHANG Y, VACCARELLA S, MORGAN E, *et al*. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1206-1218.

[2] BRAZEL D, KROENING G, NAGASAKA M. Non-small cell lung cancer with EGFR or HER2 exon 20 insertion mutations: diagnosis and treatment options[J]. Bio Drugs, 2022, 36(6): 717-729.

[3] 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.

[4] GRAZINI U, MARKOVETS A, IRELAND L, *et al*. Overcoming osimertinib resistance with AKT inhibition in EGFRm-driven non-small cell lung cancer with PIK3CA/PTEN alterations[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(18): 4143-4154.

[5] HERBST RS, WU YL, JOHN T, *et al*. Adjuvant osimertinib for resected *EGFR*-mutated stage ⅠB-ⅢA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase Ⅲ randomized ADAURA trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(10): 1830-1840.

[6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology: non-small cell lung cancer(Version 1.2024)[EB/OL]. (2024-07-10)[2025-08-12]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

[7] 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.

[8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO非小细胞肺癌诊疗指南2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 48-55.

[9] ARAKI T, KANDA S, HORINOUCHI H, *et al*. Current treatment strategies for *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance[J]. Jpn J Clin Oncol, 2023, 53(7): 547-561.

[10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.

[11] SCHWARTZ LH, SEYMOUR L, LITIERE S, *et al*. RECIST 1.1 - standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST Working Group[J]. Eur J Cancer, 2016, 62(7): 138-145.

[12] KLUETZ PG, CHINGOS DT, BASCH EM, *et al*. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events(PRO-CTCAE)[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35(1): 67-73.

[13] PU J, GUO H, YU R, *et al*. Pan-cancer molecular analysis of

EGFR large fragment deletion in the Asian population[J]. Cancer Med, 2023, 12(7): 8083-8088.

[14] OXNARD GR, CHEN R, PHARR JC, *et al*. Germline *EGFR* mutations and familial lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(34): 5274-5284.

[15] PATEL SA, WEISS J. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: immunotherapy[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(2): 237-247.

[16] QURESHI S, BOILY G, BOULANGER J, *et al*. Advanced lung cancer patients' use of EGFR tyrosine kinase inhibitors and overall survival: real-world evidence from Quebec, Canada[J]. Curr Oncol, 2022, 29(11): 8043-8073.

[17] WU YL, ZHOU Q. Combination therapy for *EGFR*-mutated lung cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 389(21): 2005-2007.

[18] JANNE PA, 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.

[19] PATIL T, GAO D, WATSON A, *et al*. The efficacy of continuing osimertinib with platinum pemetrexed chemotherapy upon progression in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring sensitizing *EGFR* mutations[J]. Lung Cancer, 2025, 199(1): 108040.

[20] WANG X, LI Z, WANG L, *et al*. Osimertinib plus anlotinib for advanced NSCLC with acquired *EGFR* T790M mutation: results from a multicenter phase Ⅱ study with ctDNA analysis[J]. Bio Med Central Med, 2025, 23(1): 223.

[21] 麻发强, 陆方阳, 赵莉莉, 等. 奥希替尼联合培美曲塞加卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的疗效[J]. 西部医学, 2022, 34(11): 1679-1682.

[22] 杜敏娟, 徐晓光. 奥西替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2286-2289.

[23] CHOI SH, YOO SS, LEE SY, *et al*. Anti-angiogenesis revisited: reshaping the treatment landscape of advanced non-small cell lung cancer[J]. Arch Pharm Res, 2022, 45(4): 263-279.

[24] HWANG KE, KIM HJ, SONG IS, *et al*. Salinomycin suppresses TGF-β-induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(3): 715-726.

[25] PLANCHARD D, JANNE 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.

[26] 浦柳美, 黄国兰, 潘天宇, 等. 甲磺酸奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的效果及预后相关因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(3): 376-379.

[27] TANAKA K, ASAHINA H, KISHIMOTO J, *et al*. Osimertinib versus osimertinib plus chemotherapy for non-small cell lung cancer with EGFR(T790M)-associated resistance to initial EGFR inhibitor treatment: an open-label, randomised phase 2 clinical trial[J]. Eur J Cancer, 2021, 149(4): 14-22.

（编辑：虞　瑛）