

第三代EGFR-TKIs耐药后药物治疗研究进展

肖东京^{1*}, 吴 丹¹, 陈 莹¹, 朱本玲^{2#}

¹重庆市长寿区人民医院呼吸与危重症医学科, 重庆

²重庆市长寿区人民医院病理科, 重庆

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

第三代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)显著改善了局部晚期及转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的无进展生存期(PFS)及总生存期(OS), 但耐药问题限制了其长期疗效。在三代EGFR-TKIs耐药后, 根据耐药机制调整靶向药物治疗, 包括换用一/二代靶向药物、联合赛沃替尼、特泊替尼等特定靶点药物可使部分NSCLC患者获益。现有研究表明, 以化疗为基础的联合治疗, 包括联合免疫治疗、靶向治疗及抗血管药物治疗可延长NSCLC患者的PFS, 但其不良反应需引起重视。抗体药物偶联物(ADC)、第四代EGFR-TKIs及双特异性抗体等新型抗肿瘤药物在临床试验中显示出潜在疗效, 为三代EGFR-TKIs治疗后进展的NSCLC患者提供了新的选择。未来研究应进一步探索其耐药机制, 同时优化药物联合治疗策略, 为NSCLC患者的后线治疗提供有效、安全的治疗方案。

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, 耐药, 联合治疗, 临床试验

Research Advances in Drug Therapy after Resistance to Third-Generation EGFR-TKIs

Dongjing Xiao^{1*}, Dan Wu¹, Ying Chen¹, Benling Zhu^{2#}

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Chongqing Changshou District, Chongqing

²Department of Pathology, People's Hospital of Chongqing Changshou District, Chongqing

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 肖东京, 吴丹, 陈莹, 朱本玲. 第三代 EGFR-TKIs 耐药后药物治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 204-210. DOI: 10.12677/acm.2025.154920

Abstract

The third-generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have significantly improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). However, the emergence of drug resistance limits their long-term efficacy. Following resistance to third-generation EGFR-TKIs, adjusting targeted therapy based on resistance mechanisms—such as switching to first- or second-generation targeted agents, or combining with specific targeted drugs like savolitinib or tepotinib—can benefit some NSCLC patients. Current research indicates that chemotherapy-based combination therapies, including immunotherapy, targeted therapy, and anti-angiogenic agents, can extend PFS in NSCLC patients, though their adverse effects warrant careful attention. Novel anti-tumor agents such as antibody-drug conjugates (ADC), fourth-generation EGFR-TKIs, and bispecific antibodies have demonstrated potential efficacy in clinical trials, offering new options for NSCLC patients who have progressed after third-generation EGFR-TKIs treatment. Future studies should further explore resistance mechanisms and optimize combination therapy strategies to provide effective and safe treatment options for NSCLC patients in later-line settings.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Drug Resistance, Combination Therapy, Clinical Trial

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)是非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)靶向治疗的重要靶点。针对 EGFR 敏感突变患者,表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors, EGFR-TKIs)已发展至第三代,以奥希替尼为代表的第三代 EGFR-TKIs,通过选择性抑制 T790M 耐药突变克服前两代药物局限性,同时具备高效穿透血脑屏障的特性,显著延长无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)及总生存期(Overall Survival, OS),临床获益显著[1]。然而,约 70%患者在接受第三代 EGFR-TKIs 治疗 12~24 个月后出现获得性耐药,最终导致疾病进展[2]。其耐药机制主要涉及三方面:EGFR 依赖性耐药(如 C797S 位点突变)、旁路信号传导异常活化(如 MET 扩增)以及组织学表型转化(如小细胞肺癌转化) [3] [4]。针对上述机制,现行临床干预策略涵盖调整靶向治疗方案、构建以化疗为基础的综合治疗模式等。此外,新型抗肿瘤药的研发取得一些进展,包括抗体药物偶联物(Antibody-Drug Conjugate, ADC)、双特异性抗体及第四代 EGFR-TKIs 等,在克服耐药性方面展现出广阔前景。本文通过系统综述国内外最新研究证据,全面梳理第三代 EGFR-TKIs 耐药后的药物治疗策略,旨在为优化临床实践提供循证参考。

2. 现有药物治疗研究

2.1. 靶向药物调整

2.1.1. 一/二代 EGFR-TKIs 与 EGFR 单抗的联合或序贯应用

C797S 突变作为第三代 EGFR-TKIs 的主要耐药机制,其亚型(T790M/C797S 顺式、反式突变及 C797S

单突变)对治疗决策具有关键影响[4]。近年来,多项探索性临床研究及病例报告揭示了针对不同 C797S 亚型的靶向治疗潜力。一项纳入 15 例奥希替尼耐药后伴 T790M/C797S 顺式突变 NSCLC 患者的回顾性研究显示,接受布加替尼(第二代 ALK/EGFR 双靶点抑制剂)联合西妥昔单抗(EGFR 单克隆抗体)治疗的 5 例患者中,客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)达 60%,疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)为 100%,中位无进展生存期(mPFS)显著延长至 14 个月;而接受化疗的 10 例患者 ORR 仅 10%,DCR 为 60%,mPFS 为 3 个月,该方案通过布加替尼抑制 T790M 突变、西妥昔单抗阻断 EGFR 信号传导,形成协同抗肿瘤效应[5]。Wang 等报道 1 例奥希替尼耐药后伴 T790M/C797S 反式突变患者,采用奥希替尼联合第一代 EGFR-TKI 厄洛替尼治疗 1 周后实现部分缓解,但 3 个月后因顺式突变转化导致疾病进展,提示反式突变可能对 EGFR-TKI 序贯治疗敏感但疗效短暂[6]。部分研究表明,C797S 单突变患者换用一/二代 EGFR-TKIs (如吉非替尼、阿法替尼)可能恢复治疗敏感性[7]。此外,针对 C797S 的第四代 EGFR-TKIs 如 BDTX-1535 已进入 I 期临床试验(详见下文),而当前联合应用一/二代 EGFR-TKIs 与 EGFR 单抗的策略可作为一种“过渡”治疗选择,为新型药物研发争取时间窗口。

2.1.2. 双靶点联合治疗策略

EGFR 突变 NSCLC 患者在第三代 EGFR-TKIs 耐药后常伴随旁路激活机制,包括 MET 基因扩增、HER2 异常激活等旁路信号代偿[8]。针对此类耐药机制,目前临床探索方向集中于第三代 EGFR-TKI 联合旁路靶向抑制剂的治疗方案。SAVANNAH 研究作为关键性 II 期单臂临床试验,系统性评估了赛沃替尼(300 mg/d)联合奥希替尼(80 mg/d)在 196 例经奥希替尼治疗后进展且伴 MET 过表达或 MET 扩增患者的疗效。研究数据显示,在 MET 高度扩增和/或过表达亚组中,联合方案客观缓解率达 49% (95%CI 40.1~57.9),mPFS 提升至 9.3 个月(HR 0.44),3 级以上治疗相关不良事件发生率为 32%,未观察到新的安全性信号[9]。与此形成对照的 INSIGHT 2 研究采用多中心开放标签设计,入组 135 例经奥希替尼一线治疗后 MET 扩增患者,给予特泊替尼(500 mg/d)联合奥希替尼(80 mg/d)治疗。中位随访 12.7 个月时,独立评审委员会确认的 ORR 为 50% (95%CI 41.2~58.8),mPFS 为 5.6 个月(95%CI 4.2~7.1),mOS 达 17.8 个月(95%CI 14.6~21.9)。药物减量发生率为 20% (27/135),主要归因于外周水肿(8%)及低白蛋白血症(5%),因不良反应终止治疗率为 10% [10]。针对 BRAF V600E 继发突变耐药,一项纳入 24 例患者的回顾性队列研究显示,奥希替尼(80 mg/d)联合曲美替尼(2 mg/d)及达拉非尼(150 mg/bid)的三联方案 ORR 达 58.3%,mPFS 为 13.5 个月(95%CI 9.8~16.3)。治疗期间 3 级不良事件发生率 41.7%,无 4 级事件或治疗相关停药发生[11]。SAVANNAH 研究验证了 MET 过表达/扩增作为奥希替尼耐药后联合治疗的生物标志物价值,推动了后期进一步的研究。而 INSIGHT 2 则提示通过 IHC/FISH 技术筛选高 MET 患者可优化治疗获益。两项研究共同推动了对 EGFR-TKI 耐药后 MET 异常机制的深入理解,并为个体化治疗提供了循证依据。

除此之外,对于 EGFR-TKIs 耐药后出现诸如 BRAF、ALK、ROS、HER2、KRAS 等突变,当前专家共识亦推荐使用对应靶向药物治疗[2]。近年来,呼吸介入技术不断突破肺部禁区,液体活检技术也得到迅速发展,使实时监测肿瘤基因的动态变化成为可能[12]。由此可见,针对经第三代 EGFR-TKIs 治疗后进展的 NSCLC 患者,再次活检明确耐药机制,并结合现有临床数据调整靶向药物方案不失为一种当前可行的治疗策略。

2.2. 基于化疗的联合治疗策略

2.2.1. 化疗联合靶向治疗

含有铂双药化疗是第三代 EGFR-TKI 耐药后的基础治疗方案[13],但 NSCLC 对化疗不敏感,mPFS 仅为 5 个月左右[14]。当前的研究侧重于探索以化疗为基础的联合治疗方案的有效性及安全性。Tejas 等人报道的一项多中心的回顾性研究中,159 例经奥希替尼治疗后出现进展的 NSCLC 患者被分为队列 1 (奥

希替尼 + 培美曲塞 + 卡铂)及队列 2(卡铂 + 培美曲塞)。研究结果表明,与单独化疗相比,继续使用奥希替尼并联合化疗有显著的 PFS 获益(9.0 个月 vs 4.5 个月; HR 0.49, 95% CI 0.32~0.74, $p = 0.0032$)。在接受奥希替尼治疗后无脑转移的 NSCLC 患者中,继续使用奥希替尼联合化疗可显著延长到出现中枢神经系统进展的时间($n = 38$; 7.0 vs 4.1 个月; HR 0.47, 95% CI 0.48~0.98, $p = 0.01$),提示靶向联合化疗可降低出现中枢神经系统进展的风险[15]。

2.2.2. 化疗联合免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)治疗

一项来自日本的回顾性研究评估了化疗联合 ICIs 治疗对奥希替尼耐药后 NSCLC 患者的临床疗效。纳入的 80 例患者中,有 38 例接受了化疗联合 ICIs 治疗,其余接受单独 ICIs 治疗。结果显示,化疗联合 ICIs 治疗的 mPFS、mOS 明显高于单独 ICIs 组(mPFS: 5.7 月 vs 1.5 月, $p = 0.001$; mOS: 18.2 月 vs 4.9 月, $p = 0.001$)。进一步对联合治疗组进行分析显示,既往使用奥希替尼后 PFS 超过 10 个月的患者,接受化疗联合 ICIs 治疗的 PFS 明显高于使用奥希替尼后 PFS 不超过 10 个月的患者(8.4 月 vs 3.8 月, $p = 0.026$),提示奥希替尼的 PFS 可能是化疗联合 ICIs 疗效的预测因子[16]。Long 等人的一项小样本回顾性研究分析了 40 例奥希替尼耐药后的 NSCLC 患者的数据,20 例患者在耐药后予化疗联合 ICIs 治疗,其余患者接受单纯化疗。结果显示联合治疗的 ORR、mPFS 及 mOS 均有明显提升[17]。虽然当前的研究结果证明了化疗联合 ICIs 治疗策略在奥希替尼耐药后的有效性,但研究多为小样本、回顾性研究,临床数据有限,循证医学证据有待进一步提升。

2.2.3. 化疗联合抗血管治疗

以贝伐珠单抗为代表的抗血管药物在 NSCLC 治疗中具有重要地位,目前指南仍推荐含铂双药化疗联合贝伐珠单抗用于三代 EGFR-TKIs 耐药后的 NSCLC 患者的治疗[13]。ORIENT-31 研究是一项评估信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物和化疗(培美曲塞 + 顺铂)在经 EGFR-TKI 治疗后进展的晚期 NSCLC 患者中的临床疗效及安全性的 III 期临床试验。该研究共纳入 476 例患者,其中 36% 的患者既往接受奥希替尼治疗后出现进展。所有患者按照 1:1:1 随机分配至信迪利单抗 + 培美曲塞 + 顺铂 + 贝伐珠单抗的生物类似物 IBI305 组、信迪利单抗 + 培美曲塞 + 顺铂组及单纯化疗组。研究结果表明,三组的中位 PFS 分别为 7.2 个月 vs 5.5 个月 vs 4.3 个月。与单独化疗相比,四药联合方案为 EGFR-TKI 治疗失败的 NSCLC 患者带来了显著的 PFS 提升,疾病进展或死亡风险降低了 49% (HR = 0.51, 95% CI 0.39~0.67, $p < 0.0001$)。亚组分析结果显示,脑转移的患者接受四药联合治疗的 PFS 获益更多(HR = 0.48, 95% CI 0.29~0.79) [14]。

综上所述,针对 EGFR 驱动基因阳性的 NSCLC 患者,在第三代 EGFR-TKIs 治疗耐药后且未明确耐药机制的情况下,以化疗为基础的联合治疗策略可能是可行的。需要指出的是,以化疗为基础的联合治疗方案重视药物不良事件,例如在 ORIENT-31 研究中,四药联合方案 3 级及以上不良事件发生率高达 56% [14]。因此,在肯定联合治疗的临床疗效的同时,可能需要关注不同个体的耐受性。

3. 新药临床研究

3.1. ADC 药物

ADC 类药物由特异性抗体、连接子及细胞毒性药物三部分组成,近年来研究发现,ADC 能够克服第三代 EGFR-TKIs 的耐药机制,在三代 EGFR-TKIs 耐药后可显示出一定疗效[18]。

Dato-DXd 是一种第三代 ADC 药物,TROPION-Lung01 III 期研究和 II 的 TROPION-Lung05 研究评估了 Dato-DXd 对经过靶向治疗和含铂化疗进展晚期 NSCLC 的临床疗效及安全性。汇总分析共纳入 117 例 EGFR 突变 NSCLC 患者,每三周一次接受 Dato-DXd 单药治疗,剂量为 6 mg/kg。汇总结果显示,在接受过奥希替尼治疗的 96 例患者中,Dato-DXd 的 ORR 为 44.8%,mPFS 为 5.7 个月,mOS 为 14.7 个月。

[19][20]。Patritumab Deruxteca (亦称 HER3-DXd) 是一种靶向 HER3 的 ADC 药物, HERTHENA-Lung01II 期研究评估了 HER3-DXd 对既往接受过铂类及 EGFR-TKIs 后进展的 NSCLC 患者的临床疗效及安全性。该研究中, 纳入的 225 例患者中有 209 例接受过奥希替尼治疗。亚组分析结果显示, 在既往接受过奥希替尼治疗人群中, 其 mORR 为 29.2%, mPFS5.5 个月, mOS11.9 个月[21]。AZD9592 是一款 EGFR/c-MET 双靶点 ADC 药物, 在 NSCLC 模型的临床前研究中, AZD9592 显示出显著的肿瘤生长抑制作用, 在 73% 的 EGFR 突变 NSCLC 模型中展现了靶向治疗的有效性[22]。当前关于 AZD9592 的临床 I 期研究正在进行中[23], 有望成为三代 EGFR-TKIs 耐药后的新选择。由此可见, ADC 类药物在三代 EGFR-TKIs 耐药的治疗中具有一定的应用前景, 相对而言, 当前 Dato-DXd 的临床数据更为成熟, 有望上市后改写 NSCLC 的治疗格局。

3.2. 第四代 EGFR-TKIs

鉴于 C797S 突变是三代 EGFR-TKIs 耐药的重要机制, 针对 C797S 突变的第四代 EGFR-TKIs 也在早期研究中, 目前具有代表性的药物为 BDTX-1535。BDTX-1535 是能透过血脑屏障、口服的第四代 EGFR-TKIs, 除能抑制 C797S 突变外, BDTX-1535 尚能抑制 EGFR 经典突变。一项 I 期临床研究显示, 11 名 NSCLC 患者(其中有 8 例患者存在 C797S 突变)在奥希替尼耐药后接受 BDTX-1535 治疗后 ORR 可达到 55%, DCR 为 90.9% [24]。当前国内外已开发超过 20 中第四代 EGFR-TKIs, 但总体而言整体反应率较低, 仅部分患者受益, 且尚未有 III 期临床研究公布, 临床数据不理想, 部分具有代表性的药物例如 BLU-945、BLU-701 等目前已停止继续研发[25]。因此, 第四代 EGFR-TKI 的研发之路任重而道远。

3.3. 双特异性抗体

EGFR-TKIs 耐药后可通过非 EGFR 依赖通路产生新的突变, 包括 MET 扩增、HER2、BRAF 突变等, 因此有研究着眼于开发一种能同时抑制两种突变的双特异性抗体。其中, 目前研究较多的是 MET 通路, 埃万妥单抗是一种能同时抑制 EGFR 及 MET 通路的双特异性抗体。MARIPPOSA-2 研究[26]评估了埃万妥单抗对进过奥希替尼治疗后耐药的 NSCLC 患者的临床疗效及安全性。该研究共有 657 例存在 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者入组, 一线或二线使用奥希替尼后出现进展, 按 2:2:1 比例随机分为埃万妥单抗+拉泽替尼 + 化疗组(ACP-L 组)、埃万妥单抗+化疗组(ACP 组)及单独化疗组。研究结果证明, 与单纯化疗相比, 含埃万妥单抗的治疗方案明显延长了患者 PFS (8.3 月 vs 6.3 月 vs 4.1 月, $p < 0.001$), 同时患者死亡风险可降低 50%以上。在安全性方面, ACP-L 组、ACP 组及单独化疗组分别有 92%、72%及 48%患者出现 3 级及以上不良反应, 因此, 联合方案潜在不良反应亦不可忽视。

依沃西单抗是一种能同时抑制 PD-1 及 VEGF 的双特异性抗体, Fang [27]等人的一项研究评估了依沃西单抗联合化疗对曾经接受过 EGFR-TKIs 治疗后出现进展的 NSCLC 患者的临床疗效及安全性。在该研究中, 322 例患者大多接受了第三代 EGFR-TKIs 后出现进展, 被随机分为卡铂 - 培美曲塞加依沃西单抗或者安慰剂治疗。结果显示, 依沃西单抗联合化疗的 mPFS 明显高于单独化疗组(7.1 个月 vs 4.8 个月, $p < 0.001$)。在安全性方面, 依沃西单抗组出现 3 级以上不良反应发生率为 61.5%, 安慰剂组为 49.1%, 总体而言安全性可控且可管理。以上两种双特异性抗体目前已在国内获批上市, 其应用前景值得期待。

4. 总结与展望

耐药问题始终是制约第三代 EGFR-TKIs 临床疗效的关键因素。对于经三代 EGFR-TKIs 治疗后耐药的 NSCLC 患者, 现有的化疗、免疫治疗、抗血管生成治疗的合理联合运用可在一定程度上获益。第四代 EGFR-TKIs、ADC 药物及双特异性抗体等新型药物也显示出了初步疗效, 但部分药物仍需要充分的循证

医学证据支持其临床应用。一方面,需要合理优化现有药物联合治疗策略,重视个体化治疗,例如以化疗为基础的“四药联合”方案因其较高的不良反应,对于高龄、基础情况较差的患者,可能需要慎重考虑;而对于可耐受活检的患者,再次活检明确耐药机制,根据耐药机制选择合适的治疗方案是目前公认的处理策略。另一方面,第三代 EGFR-TKIs 耐药机制复杂,需进一步研究以助力临床新药的研发,不断改善 EGFR 敏感突变的 NSCLC 患者的预后。

基金项目

重庆市长寿区科技计划项目(CSKJ2024032)。

参考文献

- [1] Cheng, Y., He, Y., Li, W., Zhang, H., Zhou, Q., Wang, B., *et al.* (2021) Osimertinib versus Comparator EGFR TKI as First-Line Treatment for EGFR-Mutated Advanced NSCLC: FLAURA China, a Randomized Study. *Targeted Oncology*, **16**, 165-176. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00794-6>
- [2] Zhou, Q., Zhao, H., Lu, S., Cheng, Y., Liu, Y., Zhao, M., *et al.* (2024) Consensus on the Lung Cancer Management after Third-Generation EGFR-TKI Resistance. *The Lancet Regional Health*, **53**, Article 101260. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101260>
- [3] Cooper, A.J., Sequist, L.V. and Lin, J.J. (2022) Third-Generation EGFR and ALK Inhibitors: Mechanisms of Resistance and Management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 499-514. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00639-9>
- [4] Zalaquett, Z., Catherine Rita Hachem, M., Kassis, Y., Hachem, S., Eid, R., Raphael Kourie, H., *et al.* (2023) Acquired Resistance Mechanisms to Osimertinib: The Constant Battle. *Cancer Treatment Reviews*, **116**, Article 102557. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102557>
- [5] Wang, Y., Yang, N., Zhang, Y., Li, L., Han, R., Zhu, M., *et al.* (2020) Effective Treatment of Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR-Activating Mutation, T790M, and *cis*-C797s Triple Mutations by Brigatinib and Cetuximab Combination Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.014>
- [6] Wang, Z., Yang, J., Huang, J., Ye, J., Zhang, X., Tu, H., *et al.* (2017) Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR T790M and in Trans C797S Responds to Combination Therapy of First- and Third-Generation EGFR TKIs and Shifts Allelic Configuration at Resistance. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 1723-1727. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.017>
- [7] Ricordel, C., Friboulet, L., Facchinetti, F. and Soria, J.-C. (2018) Molecular Mechanisms of Acquired Resistance to Third-Generation EGFR-TKIs in EGFR T790m-Mutant Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **29**, i28-i37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx705>
- [8] Chmielecki, J., Mok, T., Wu, Y., Han, J., Ahn, M., Ramalingam, S.S., *et al.* (2023) Analysis of Acquired Resistance Mechanisms to Osimertinib in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer from the AURA3 Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1071. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35962-x>
- [9] Ahn, M., De Marinis, F., Bonanno, L., Cho, B.C., Kim, T.-M., Cheng, S., *et al.* (2022) EP08.02-140 MET Biomarker-Based Preliminary Efficacy Analysis in SAVANNAH: Savolitinib + Osimertinib in EGFRm NSCLC Post-Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology*, **17**, S469-S470. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.823>
- [10] Kim, T.M., Guarneri, V., Jye, V.P., Khaw, L.B., Yang, J.-J., Wislez, M., *et al.* (2023) OA21.05 Tepotinib + Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC with MET Amplification Following 1L Osimertinib: INSIGHT 2 Primary Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S94. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.106>
- [11] Weng, C., Liu, K., Jin, S., Su, J., Yao, Y., Zhou, C., *et al.* (2024) Triple-targeted Therapy of Dabrafenib, Trametinib, and Osimertinib for the Treatment of the Acquired BRAF V600E Mutation after Progression on EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Translational Lung Cancer Research*, **13**, 2538-2548. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-358>
- [12] Li, C., Shao, J., Li, P., Feng, J., Li, J. and Wang, C. (2023) Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy in Lung Cancer: Biological Characteristics and Clinical Integration. *Cancer Letters*, **577**, Article 216365. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216365>
- [13] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(9): 805-843.
- [14] Lu, S., Wu, L., Jian, H., Cheng, Y., Wang, Q., Fang, J., *et al.* (2023) 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, **11**, 624-636. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00135-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00135-2)

- [15] Patil, T., Gao, D., Watson, A., Sakamoto, M., Nie, Y., Gibson, A., *et al.* (2025) The Efficacy of Continuing Osimertinib with Platinum Pemetrexed Chemotherapy Upon Progression in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Sensitizing EGFR Mutations. *Lung Cancer*, **199**, Article 108040. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.108040>
- [16] Morimoto, K., Sawada, R., Yamada, T., Azuma, K., Ito, K., Goto, Y., *et al.* (2022) A Real-World Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor-Based Therapy after Osimertinib Treatment in Patients with EGFR-Mutant NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*, **3**, Article 100388. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100388>
- [17] Long, Y., Xiong, Q., Song, Q., Li, Y., Li, X., Qin, B., *et al.* (2021) Immunotherapy Plus Chemotherapy Showed Superior Clinical Benefit to Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC Patients after Progression on Osimertinib. *Thoracic Cancer*, **13**, 394-403. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14271>
- [18] Fu, Z., Li, S., Han, S., Shi, C. and Zhang, Y. (2022) Antibody Drug Conjugate: The “Biological Missile” for Targeted Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, [page]. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- [19] Ahn, M., Tanaka, K., Paz-Ares, L., Cornelissen, R., Girard, N., Pons-Tostivint, E., *et al.* (2025) Datopotamab Deruxtecan versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III Tropion-Lung01 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 260-272. <https://doi.org/10.1200/jco-24-01544>
- [20] Sands, J., Ahn, M.-J., Lisberg, A., Cho, B.C., Blumenschein Jr, G., Shum, E., *et al.* (2025) Datopotamab Deruxtecan in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations: Results from the Phase II TROPION-Lung05 Study. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01349>
- [21] Yu, H.A., Goto, Y., Hayashi, H., Felip, E., Chih-Hsin Yang, J., Reck, M., *et al.* (2023) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5363-5375. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01476>
- [22] McGrath, L., Zheng, Y., Christ, S., Sachs, C.C., Khelifa, S., Windmüller, C., *et al.* (2023) Abstract 5737: Evaluation of the Relationship between Target Expression and *in vivo* Anti-Tumor Efficacy of AZD9592, an EGFR/c-MET Targeted Bispecific Antibody Drug Conjugate. *Cancer Research*, **83**, 5737-5737. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2023-5737>
- [23] AstraZeneca (2022) A Phase I, Multicenter, Open-label, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of AZD9592 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Agents in Patients with Advanced Solid Tumors. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05647122>.
- [24] Yu, H., Johnson, M., Henry, J.T., Spira, A., Han, J., Barve, M., *et al.* (2023) Abstract C022: Phase 1 Study of BDTX-1535, an Oral 4th Generation Inhibitor, in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Glioblastoma: Preliminary Dose Escalation Results. *Molecular Cancer Therapeutics*, **22**, C022. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.targ-23-c022>
- [25] Corvaja, C., Passaro, A., Attili, I., Aliaga, P.T., Spitaleri, G., Signore, E.D., *et al.* (2024) Advancements in Fourth-Generation EGFR TKIs in EGFR-Mutant NSCLC: Bridging Biological Insights and Therapeutic Development. *Cancer Treatment Reviews*, **130**, Article 102824. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102824>
- [26] Passaro, A., Wang, J., Wang, Y., Lee, S.-H., Melosky, B., Shih, J.-Y., *et al.* (2024) Amivantamab Plus Chemotherapy with and without Lazertinib in EGFR-Mutant Advanced NSCLC after Disease Progression on Osimertinib: Primary Results from the Phase III MARIPOSA-2 Study. *Annals of Oncology*, **35**, 77-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>
- [27] Fang, W., Zhao, Y., Luo, Y., Yang, R., Huang, Y., He, Z., *et al.* (2024) Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Variant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **332**, 561-570. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.10613>