

安罗替尼联合EGFR-TKI治疗NSCLC的研究进展

张 宁^{1,2}

¹北华大学附属医院肿瘤科, 吉林 吉林

²北华大学临床医学院, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年7月22日; 录用日期: 2025年8月16日; 发布日期: 2025年8月26日

摘 要

肺癌作为全球发病率最高的癌症之一, 其最常见的组织学分型为非小细胞肺癌。安罗替尼作为我国独立研究开发的新型酪氨酸激酶抑制剂, 其主要作用机制包括抗血管生成及抑制肿瘤细胞增殖这两方面。中国国家药品监督管理局于2018年正式批准该药上市, 可以用于治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。近年来, 关于安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床前研究或真实世界研究层出不穷, 其无论是单药还是与其他药物联合治疗, 均取得了一定的研究进展。本文就安罗替尼的作用机制、单药及联合表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的研究进展及安全性进行综述, 旨在为临床用药提供更多依据。

关键词

EGFR-TKI, NSCLC, 安罗替尼, 联合治疗

Research Progress of Anlotinib Combined with EGFR-TKI in the Treatment of NSCLC

Ning Zhang^{1,2}

¹Department of Oncology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

²School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jul. 22nd, 2025; accepted: Aug. 16th, 2025; published: Aug. 26th, 2025

Abstract

As one of the most common cancers worldwide, lung cancer has non-small cell lung cancer (NSCLC) as its most frequent histological type. Anlotinib, a novel tyrosine kinase inhibitor independently

developed in China, mainly exerts its effects through anti-angiogenesis and inhibition of tumor cell proliferation. The National Medical Products Administration of China officially approved its marketing in 2018, and it can be used for the treatment of advanced or metastatic NSCLC. In recent years, pre-clinical and real-world studies on the treatment of advanced NSCLC with anlotinib have emerged in abundance. Whether used alone or in combination with other drugs, it has achieved certain research progress. This article reviews the mechanism of action of anlotinib, its research progress and safety when used alone or in combination with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), aiming to provide more evidence for clinical application.

Keywords

EGFR-TKI, NSCLC, Anlotinib, Combination Therapy

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

据国际癌症研究机构最新统计估计,目前肺癌占全球癌症的 12.4%,约 250 万份新病例,是世界上发病率最高的恶性肿瘤[1]。其中,肺癌患者中约 85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)[2],是导致患者发病与死亡的主要病理类型,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在中国的发病人群中多见,故针对 EGFR 突变患者的靶向治疗成为近年来的研究热点。然而,随着单一的表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的周期性应用,患者的耐药性亦随之出现[3]。安罗替尼是我国独立研究开发并上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,有研究显示,安罗替尼联合 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 安全可靠,且不良事件(adverse events, AE)可以耐受[4]。本文旨在研究探讨安罗替尼在治疗晚期 NSCLC 上的疗效及安全性,具体内容如下。

2. 安罗替尼的作用机制

2.1. 抑制肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤的生长和转移中起到核心的作用,这一过程由众多的生长因子参与调节。酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTKs)介导参与细胞的增殖、分化及转移的信号通路。其中包括 EGFR、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、原癌基因 c-KIT (proto-oncogene c-KIT)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)等[5]。这些受体与因子的共同作用影响着肿瘤血管的生成。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族对于肿瘤血管的生成起到至关重要的作用;在 VEGF 家族中,与肿瘤血管形成联系最为紧密的则是 VEGF2,其通过与配体的结合影响血管生成[6]。故通过影响 VEGF2 与 VEGFR2 的结合,从而消除肿瘤血管的生成这一方法为治疗肿瘤提供了新的思路,安罗替尼作为可口服、耐受性好的 VEGFR2 抑制剂,可以高效且有选择地抑制 VEGFR2 达到抑制肿瘤血管生成的作用,且研究显示,与其他酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼相比较,安罗替尼的抗血管活性强于舒尼替尼,且安罗替尼在体内的抗肿瘤效果较舒尼替尼更为广泛[6] [7]。

2.2. 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞在失去正常细胞应有的生长调控后,会呈现不受控的分裂及无调控性的增殖。在抑制肿瘤

内皮细胞增殖研究上, 安罗替尼抗肿瘤细胞增殖主要通过抑制 VEGFR2 及其下游 ERK1/2 的磷酸化, 而非直接对癌细胞的细胞毒作用, 由此安罗替尼产生的毒性作用较其他常见的化疗药物毒性作用更小[6]。Liang 等[8]经过研究发现, 安罗替尼以时间及剂量依赖方式诱导细胞凋亡, 且通过阻断 Akt/mTOR 通路的信号传导, 进而诱导肺癌细胞自噬。

3. 安罗替尼在临床上的应用

3.1. 安罗替尼单药治疗非小细胞肺癌

ALTER 0303 试验是一项多中心、随机、双盲的 III 期试验, 其目的是探讨安罗替尼对进展期 NSCLC 患者三线及以上治疗的总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)的影响, 该试验共纳入 437 名 NSCLC 患者, 按照 2:1 的比例随机分为接受 12 mg/d 的安罗替尼组($n = 294$)或匹配的安慰剂组($n = 143$), 研究结果显示安罗替尼组中位 OS 为 9.6 个月(95% CI: 8.2~10.6), 而安慰剂组为 6.3 个月(95% CI: 5.0~8.1), 中位 OS 延长了 3.3 个月, 其风险比(hazard ratio, HR)为 0.68 (95% CI: 0.54~0.87), $P = 0.002$, 安罗替尼组中位 PFS 为 5.4 个月(95% CI: 4.4~5.6), 与之相对比的安慰剂组为 1.4 个月(95% CI: 1.1~1.5), 可见中位 PFS 明显延长 4.4 个月, 其 $HR = 0.25$ (95% CI: 0.19~0.31), $P < 0.001$ [9]。由此可见, 三线及以上的 NSCLC 患者对于安罗替尼的疗效及耐受性较好, 故此也为临床使用安罗替尼提供可靠的临床依据。在该试验的亚组数据对比及分析后发现, 安罗替尼组的肺腺癌及肺鳞癌患者均可得到受益, 肺腺癌患者在 OS [$HR = 0.67$ (95% CI: 0.51~0.89)]及 PFS [$HR = 0.21$ (95% CI: 0.15~0.28)]中均可得到受益, 相较而言, 肺鳞癌患者仅在 PFS [$HR = 0.37$ (95% CI: 0.22~0.60)]中得到受益。且据报告显示, 安罗替尼组患者在接受治疗的同时, 能维持不错的生活质量。

在 ALTER 0303 试验的基础上, 另一项试验研究了 ALTER 0303 试验中出现的不良事件(adverse events, AE)的管理, 该研究共纳入 294 名患者, 安罗替尼组($n = 294$)主要出现的不良事件包括: 170 例高血压、53 例甲状腺素功能减退症、23 例高甘油三酯血症、11 例手足综合征及 38 例腹泻, 出现上述症状的患者经过早期干预及积极治疗后有 24 (8.16%)例患者需要减量, 31 (10.54%)例患者需要停止用药, 经过数项研究与分析发现, 通过患者教育、预防措施、早期干预及剂量调整可以控制不良事件的发生发展[10]。

一项真实世界研究显示, 118 例经过标准治疗方案进展后的 NSCLC 患者在使用安罗替尼治疗后, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 75.42%, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为 8.47%, 中位 FPS 为 4.3 个月, 中位 OS 为 10.3 个月[11]。一篇荟萃分析经过数据提取与分析后发现, 晚期 NSCLC 患者在应用安罗替尼后, 可以在 PFS、OS 上得到有效延长, ORR 和 DCR 方面也有所改进[12]。在近期的一项回顾性研究中, 对比分析了接受不同 VEGFR 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者数据, 评价了舒尼替尼与安罗替尼之间疗效与安全性的差异, 接受安罗替尼治疗患者的中位 PFS 较阿帕替尼组患者相差明显(5.3 个月 vs 3.53 个月), OS 组对比同样非常明显(15.6 个月 vs 7.6 个月), 而阿帕替尼组与安罗替尼组的 3~4 级 AEs 的发生率相差也较为明显(31.65% vs 15.64%), 表明安罗替尼较阿帕替尼具有更高的安全性及疗效[13]。

3.2. 安罗替尼联合吉非替尼治疗非小细胞肺癌

一项关于安罗替尼联合吉非替尼的协同作用的临床前研究显示, 吉非替尼加用安罗替尼可以加强对 PC9/GR 细胞增殖的抑制, 及对 PC9/GR 细胞的促凋亡能力, 此外, 实验结果分析显示安罗替尼可以通过抑制 VEGFR2 磷酸化及下调 ERK 和 Akt 信号传导进而逆转 PC9/GR 细胞中吉非替尼的耐药性, 并且这一结果得到了临床验证, 在联合疗法中 ORR 为 25.8%, DCR 为 95.8%, 中位 PFS 为 11.53 ± 2.41 个月, 出现 1 例 3 级 AE (腹泻, 8.3%), 且不存在 4、5 级 AE 报告[14]。一项回顾性分析 36 例既往未经治疗的

EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者结果显示, ORR 为 83.3% (95% CI: 67.2%~93.6%), DCR 为 97.2% (95% CI: 85.5%~99.9%), 其预后数据显示中位 PFS 为 15.2 个月(95% CI: 8.15~22.26), 中位 OS 为 35.9 个月(95% CI: 22.77~49.03), 且根据 PR 患者在吉非替尼加安罗替尼前后的 CT 扫描对比显示, 加用安罗替尼后靶向灶有显著改善; 在两药联合治疗中, 安罗替尼联合吉非替尼共出现 15 例(41.9%) 3~4 级不良反应, 无 5 级不良反应; 由此可见, 两药联合是可以耐受且安全可控的一种治疗方案[15]。

一项多中心、双盲 III 期试验(NCT04028778), 共纳入 315 例初治且 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者, 按照 1:1 的比例随机分为两组, 分为 158 例使用安慰剂联合吉非替尼组的患者与 157 例使用安罗替尼联合吉非替尼组的患者, 结果: 安洛替尼组的中位 PFS 与安慰剂组对比清晰(14.8 个月, 95% CI: 12.9~15.4 vs 11.2 个月, 95% CI: 9.6~12.2), 在对不同亚组的患者研究中发现, 在 EGFR 19 外显子基因突变的患者中安罗替尼联合吉非替尼组在 PFS 上的受益显著高于吉非替尼联合安慰剂组(15.2 个月, 95% CI: 14.4~16.1 vs 12.2 个月, 95% CI: 11.0~13.4; HR = 0.60, 95% CI: 0.40~0.90), 在携带 EGFR 21 外显子 L858R 突变的患者中, 安罗替尼联合吉非替尼组亦比安慰剂联合吉非替尼组获得明显的 PFS 收益(12.9 vs 8.6 个月, HR = 0.63, 95% CI: 0.42~0.93); 此外, 在脑转移患者中, 与吉非替尼联合安慰剂组相对比, 两药联合组的中位 PFS 延长了 5.5 个月, 进展风险降低了 53% (13.8 个月 vs 8.3 个月, HR = 0.47, 95% CI: 0.29~0.77, 对数秩检验 $P = 0.002$); 同样在无脑转移患者中, 接受安罗替尼联合吉非替尼组患者较安慰剂联合吉非替尼组也具有更长的中位 PFS (15.0 个月 vs 12.0 个月, HR = 0.72, 95% CI: 0.51~1.01, 对数秩检验 $P = 0.05$), 综上所述, 安罗替尼可显著改善初治、脑转移、部分 EGFR 突变的 NSCLC 患者的 PFS, 使更多患者受益[16]。

3.3. 安罗替尼联合奥希替尼治疗非小细胞肺癌

一项研究显示, 安罗替尼联合奥希替尼的作用机制为通过灭活 c-MET/MYC/AXL 轴进而逆转奥希替尼的耐药性, 协同抑制肿瘤增殖[17]。一项以 33 例 EGFR T790M 突变阳性并且既往接受治疗后出现进展的 NSCLC 患者为研究对象的回顾性分析研究显示, 应用安罗替尼联合奥希替尼治疗后, 仅 1 例出现病情进展(disease progression, PD), 33 例患者的中位 OS 为 23.8 个月(95% CI: 17.67~29.93), 中位 PFS 为 15.5 个月(95% CI: 6.19~24.81), DCR 为 97.0% (95% CI: 84.2%~99.9%), ORR 为 81.8% (95% CI: 64.5%~93.0%), 其中一位患者在两药联合后达到完全缓解(complete response, CR), 且该患者的靶病灶在 CT 扫描中完全消失; 共出现不良反应 27 例(81.8%), 其中 ≥ 3 级的不良反应共 12 例(36.4%), 其主要包括高血压、疲劳、腹泻、皮肤毒性及蛋白尿[18]。由此可见, 两药联合对于既往接受过治疗后出现进展的 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC 患者较为安全可控。1 例选择应用培美曲塞 + 顺铂联合贝伐珠单抗作为一线治疗药物, 二线应用帕博利珠单抗加白蛋白结合型紫杉醇的晚期肺腺癌患者, 在出现神经系统症状并发现患者进展为软脑膜转移且基因测序为 EGFR 突变型后, 选择单药应用奥希替尼, 用药后患者出现心动过缓不良事件, 改为奥希替尼联合安罗替尼治疗后, 神经系统症状及心动过缓均得到明显改善, 且 PFS > 15 个月, 说明安罗替尼联合奥希替尼对于出现脑转移的晚期 NSCLC 治疗安全有效[19]。一项关于奥希替尼耐药后选择安罗替尼联合奥希替尼作为三线及以上的晚期 NSCLC 患者的研究结果显示, 两药联用后 ORR 为 20.6%, DCR 为 88.2%, 中位 PFS 为 6.0 个月(95% CI: 4.8~7.2), 中位 OS 为 19.0 个月(95% CI: 13.1~24.9), 其主要 AE 为 1~2 级, 3 级仅 11.1%, 包括高血压、蛋白尿及呕吐, 且未观察到 4 级 AE, 由此可见, 晚期 NSCLC 患者可以在奥希替尼联合安罗替尼治疗方案中获益[4]。近期一项关于奥希替尼耐药后不同治疗方案预后的真实世界的回顾性研究将患者分为多个治疗模式, 包括化疗组、化疗加抗血管治疗、化疗加奥希替尼、化疗加免疫治疗、奥希替尼单药治疗、奥希替尼联合安罗替尼及支持治疗, 奥希替尼加安罗替尼组的 mPFS 及 mOS 明显优于其他组[20]。尽管此项研究样本量小, 但仍为奥希替尼耐药患者进一

步治疗方案的选择提供了更为详细的参考。

4. 讨论

与安罗替尼联合 EGFR-TKI 治疗方案相比, 安罗替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC, 一项关于安罗替尼联合化疗治疗晚期 NSCLC 的回顾性研究显示, 化疗联合安罗替尼组的中位 PFS 与中位 OS 分别为 5 个月和 9 个月, 常见的不良反应包括高血压、骨髓抑制、蛋白尿等[21]。此外, 另一项评估安罗替尼联合多西他赛治疗晚期 NSCLC 的临床研究结果进一步表明, 安罗替尼联合多西他赛组中位 OS 为 13.5 个月, 中位 PFS 为 6.5 个月, 且出现 ≥ 3 级不良反应事件发生率为 51.2%; 与之相对比, 单药组中位 OS 为 9.2 个月, 中位 PFS 为 2.9 个月, 出现 ≥ 3 级的不良反应事件发生率为 44.2% [22]。由此可见, 对于晚期 NSCLC 患者, 安罗替尼联合 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 相较于安罗替尼联合化疗, 前者的长期受益更为明显, 且更为耐受, 出现不良反应的几率更低, 安全性更高, 可有效延长患者的生存周期并提高患者的生存质量。

5. 小结

安罗替尼作为我国自主研发的小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 自上市以来, 无论是单药还是联合 EGFR-TKI 共同治疗晚期 NSCLC, 其生存获益已显而易见, 但目前仍存在几个问题有待解决: 首先是关于安罗替尼联合 EGFR-TKI 治疗的协同作用机制尚不完全明确, 有待进一步的研究探讨; 其次是目前的所知研究样本量较小, 相关的实验规模有待进一步扩大, 建立数据库更大的前瞻性研究, 从而得出更为精确的数据及不同人群用药结果, 为临床个体化用药提供循证依据; 最后是安罗替尼无论单独应用还是联合 EGFR-TKI 均存在 AE, 关于不良反应的发生机制有待进一步探索, 及 AE 的预测、发现、治疗及预后方案仍有待更为详细的指导治疗。相信随着未来研究的不断深入, 安罗替尼治疗晚期 NSCLC 将不断取得进展, 为更多晚期 NSCLC 患者带来更多受益。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [3] Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E. and Tiseo, M. (2019) Resistance Mechanisms to Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **121**, 725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>
- [4] Wang, M., Zhao, J., Chen, T., Hu, X., Wang, L., Shi, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Osimertinib Plus Anlotinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients after Drug Resistance. *Thoracic Cancer*, **14**, 873-880. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14819>
- [5] Regad, T. (2015) Targeting RTK Signaling Pathways in Cancer. *Cancers*, **7**, 1758-1784. <https://doi.org/10.3390/cancers7030860>
- [6] Xie, C., Wan, X., Quan, H., Zheng, M., Fu, L., Li, Y., *et al.* (2018) Preclinical Characterization of Anlotinib, a Highly Potent and Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor. *Cancer Science*, **109**, 1207-1219. <https://doi.org/10.1111/cas.13536>
- [7] Shen, G., Zheng, F., Ren, D., Du, F., Dong, Q., Wang, Z., *et al.* (2018) Anlotinib: A Novel Multi-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0664-7>
- [8] Liang, L., Hui, K., Hu, C., Wen, Y., Yang, S., Zhu, P., *et al.* (2019) Autophagy Inhibition Potentiates the Anti-Angiogenic Property of Multikinase Inhibitor Anlotinib through JAK2/STAT3/VEGFA Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1093-3>

- [9] Han, B., Li, K., Wang, Q., Zhang, L., Shi, J., Wang, Z., *et al.* (2018) 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. *JAMA Oncology*, **4**, 1569-1575. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3039>
- [10] Si, X., Zhang, L., Wang, H., Zhang, X., Wang, M., Han, B., *et al.* (2019) Management of Anlotinib-Related Adverse Events in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Experiences in ALTER-0303. *Thoracic Cancer*, **10**, 551-556. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12977>
- [11] Cheng, J., Chai, L., Zhao, Z., Hao, Y. and Li, S. (2020) Efficacy and Safety of Anlotinib for Patients with Advanced NSCLC Who Progressed after Standard Regimens and the Preliminary Analysis of an Efficacy Predictor. *Cancer Management and Research*, **12**, 5641-5650. <https://doi.org/10.2147/cmar.s253366>
- [12] Yu, G., Shen, Y., Xu, X. and Zhong, F. (2020) Anlotinib for Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0242982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242982>
- [13] Wei, X., Zhao, Y., Yan, W., Dai, Q., Wu, H., Miao, Y., *et al.* (2024) The Efficacy and Safety of Apatinib and Anlotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **17**, 629-642. <https://doi.org/10.2147/ott.s468932>
- [14] Zhang, C., Cao, H., Cui, Y., Jin, S., Gao, W., Huang, C., *et al.* (2021) Concurrent Use of Anlotinib Overcomes Acquired Resistance to EGFR-TKI in Patients with Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 2574-2584. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14141>
- [15] Hu, W., Peng, J., Wang, Y., Jin, H. and Geng, N. (2022) Efficacy and Safety of Gefitinib Plus Anlotinib for Patients with EGFR Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Exploratory Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 4453-4464. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s350771>
- [16] Zhou, H., Zhang, Y., Chen, G., Yu, Q., Zhang, H., Wu, G., *et al.* (2024) Gefitinib (an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor) Plus Anlotinib (an Multikinase Inhibitor) for Untreated, EGFR-Mutated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (FL-ALTER): A Multicenter Phase III Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01927-9>
- [17] Lei, T., Xu, T., Zhang, N., Zou, X., Kong, Z., Wei, C., *et al.* (2023) Anlotinib Combined with Osimertinib Reverses Acquired Osimertinib Resistance in NSCLC by Targeting the C-MET/MYC/AXL Axis. *Pharmacological Research*, **188**, Article ID: 106668. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106668>
- [18] Zhou, B., Gong, Q., Li, B., Qie, H., Li, W., Jiang, H., *et al.* (2022) Clinical Outcomes and Safety of Osimertinib Plus Anlotinib for Patients with Previously Treated EGFR T790m-Positive NSCLC: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 643-651. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13591>
- [19] Wu, K., Fu, Y., Gao, Z. and Jiang, J. (2022) Salvage Therapy of Osimertinib Plus Anlotinib in Advanced Lung Adenocarcinoma with Leptomeningeal Metastasis: A Case Report. *Respiratory Medicine Case Reports*, **38**, Article ID: 101682. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101682>
- [20] Han, R., Guo, H., Shi, J., Zhao, S., Jia, Y., Liu, X., *et al.* (2024) Osimertinib in Combination with Anti-Angiogenesis Therapy Presents a Promising Option for Osimertinib-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *BMC Medicine*, **22**, Article No. 174. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03389-w>
- [21] Li, Y., Liu, Y., Peng, Y., Tang, J. and Li, X. (2025) Efficacy and Safety of Chemotherapy Combined with Anlotinib in Advanced EGFR-Mutant NSCLC with Primary Resistance to EGFR-TKIs: A Retrospective Cohort Study. *Oncology*. <https://doi.org/10.1159/000546834>
- [22] Li, D., Li, Y. and Jin, H. (2025) Feasibility and Safety of Anlotinib Plus Docetaxel versus Docetaxel Monotherapy in Patients with Previously Immunotherapy-Treated NSCLC: A Retrospective Exploratory Study. *International Journal of General Medicine*, **18**, 2319-2331. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s521360>