依沃西单抗联合化疗用于EGFR-TKIs治疗后缓慢进展的晚期非小细胞肺癌的临床观察Δ

童晶涛[1*]，史亚杰[1]，章　慧[1]，王春玲[1]，徐国栋[2]，陈伟庄[3]（1.宁波市医疗中心李惠利医院（宁波大学附属李惠利医院）肿瘤放化疗中心，浙江 宁波　315040；2.宁波市医疗中心李惠利医院（宁波大学附属李惠利医院）胸外科，浙江 宁波　315040；3.宁波市医疗中心李惠利医院（宁波大学附属李惠利医院）呼吸与危重症医学科，浙江 宁波 315040）

中图分类号　R979.1；R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）21-2846-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.21.13

摘　要　目的　探索依沃西单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）方案在表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）治疗后缓慢进展的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）中的效果及安全性。**方法**　回顾性选取2024年6月1日至12月31日于宁波大学附属李惠利医院就诊的经EGFR-TKIs治疗后缓慢进展的晚期NSCLC患者117例为研究对象，按照患者的治疗方案分为对照组（继续采用原EGFR-TKIs+培美曲塞方案，n=61）和观察组（采用依沃西单抗+卡铂+培美曲塞方案，n=56）。两组患者均至少接受4个周期治疗，每3周为1个周期；随访截至2025年12月31日。对比两组患者首次疗效评估情况（于治疗2个周期后进行）、随访期内无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），以及治疗期间发生的不良反应；同时按*EGFR* T790M突变状态、肝转移、脑转移及原EGFR-TKIs种类等进行亚组治疗效应及交互作用分析。**结果**　观察组患者的客观缓解率（ORR）为26.79%，显著高于对照组的9.84%（P<0.05）；观察组与对照组的疾病控制率（DCR）分别为94.64%和93.44%，差异无统计学意义（P>0.05）。对照组患者的中位PFS为7.16（5.22，8.88）个月，观察组为8.13（5.91，9.47）个月，观察组显著长于对照组（P<0.05）。对照组患者的中位OS为14.67（9.66，15.92）个月，观察组为14.21（11.02，16.52）个月，两组对比差异无统计学意义（P>0.05）。亚组分析结果显示，在*EGFR* T790M突变、存在肝转移、存在脑转移及使用吉非替尼的患者中，观察组方案较对照组方案出现疾病进展的风险更低（P<0.05）。观察组患者的1～2级、3～4级白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血及恶心呕吐的发生率，以及1～2级纳差乏力、淀粉酶升高及血脂异常的发生率均显著高于对照组（P<0.05）。**结论**　与缓慢进展前所用EGFR-TKIs联合培美曲塞方案相比，依沃西单抗联合化疗方案与更高的ORR和更长的PFS相关，但未显示明确的OS或DCR优势。*EGFR* T790M突变阳性、存在肝转移、存在脑转移及缓慢进展前使用吉非替尼的患者上述PFS效应差异可能更明显。

关键词　依沃西单抗；化疗；表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂；非小细胞肺癌；缓慢进展

Clinical observation of ivonescimab plus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with slow progression after EGFR-TKIs treatment

TONG Jingtao[1], SHI Yajie[1], ZHANG Hui[1], WANG Chunling[1], XU Guodong[2], CHEN Weizhuang[3]（1. Cancer Chemotherapy and Radiotherapy Center, Ningbo Medical Center Li Huili Hospital (Li Huili Hospital Affiliated to Ningbo University), Zhejiang Ningbo 315040, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, Ningbo Medical Center Li Huili Hospital (Li Huili Hospital Affiliated to Ningbo University), Zhejiang Ningbo 315040, China; 3. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Ningbo Medical Center Li Huili Hospital (Li Huili Hospital Affiliated to Ningbo University), Zhejiang Ningbo 315040, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the efficacy and safety of the ivonescimab plus chemotherapy (carboplatin+pemetrexed) regimen in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with slow progression after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) treatment. **METHODS** A total of 117 patients with advanced NSCLC who experienced slow progression after EGFR-TKIs treatment were retrospectively enrolled at Ningbo Medical Center Li Huili Hospital from June 1, 2024, to December 31, 2024. Based on the treatment regimen, they were divided into a control group (continued prior EGFR-TKIs+pemetrexed, n=61) and an observation group (ivonescimab+carboplatin+pemetrexed, n=

Δ **基金项目** 浙江省科技计划项目[No.2024C03277（SD2）]；浙江省医药卫生科技计划项目（No.2025KY1268）

＊**第一作者** 副主任医师，硕士生导师，博士研究生。研究方向：肿瘤放化疗。E-mail：vanssi@163.com

56). Both groups received at least four treatment cycles, with each cycle lasting three weeks. The follow-up cutoff date was December 31, 2025. The first efficacy assessment (performed after two treatment cycles), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) during follow-up, adverse reactions during treatment, and subgroup treatment effects and interaction effects according to *EGFR* T790M mutation status, liver metastasis, brain metastasis, and prior EGFR-TKIs type were compared between the two groups. **RESULTS** The objective response rate (ORR) was significantly higher in the observation group than in the control group (26.79% vs. 9.84%, $P<0.05$). The disease control rate (DCR) was 94.64% in the observation group and 93.44% in the control group, with no statistically significant difference ($P>0.05$). Median PFS was 7.16 (5.22, 8.88) months in the control group and 8.13 (5.91, 9.47) months in the observation group, with the observation group significantly longer than the control group ($P<0.05$). Median OS was 14.67 (9.66, 15.92) months in the control group and 14.21 (11.02, 16.52) months in the observation group, with no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). Subgroup analysis showed that in patients with *EGFR* T790M mutation, liver metastasis, brain metastasis, or gefitinib treatment, the observation group regimen was associated with a lower risk of disease progression than the control group regimen ($P<0.05$). The incidences of grade 1-2 and grade 3-4 of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, and nausea/vomiting, as well as grade 1-2 of anorexia/fatigue, elevated amylase, and dyslipidemia, were significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with prior EGFR-TKIs plus pemetrexed regimen, ivonescimab plus chemotherapy (carboplatin+pemetrexed) regimen was associated with a higher ORR and longer PFS, with no statistically significant differences in OS or DCR. Patients with *EGFR* T790M mutation-positive status, liver metastasis, brain metastasis, or prior gefitinib treatment before slow progression may show a more pronounced PFS effect as described above.

KEYWORDS ivonescimab; chemotherapy; EGFR-TKIs; non-small cell lung cancer; slow progression

肺癌是当前全世界范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一[1]。国家癌症中心的数据显示，2022年我国肺癌发病人数约82.8万，因肺癌死亡人数约65.7万，造成了沉重的社会及家庭负担[2]。肺癌患者中，85%～90%为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC），而NSCLC患者中*EGFR*基因突变较为常见，在亚洲NSCLC患者中*EGFR*突变率可达51.4%[3]。对于*EGFR*突变的NSCLC患者，临床多采用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKIs）进行治疗，但相当一部分患者因耐药而出现疾病进展（progressive disease，PD）[4]。不同患者会出现不同程度的PD，其中“缓慢进展”是指肿瘤负荷有增加趋势但进展缓慢，患者通常无症状或症状轻微[5]。此类患者多继续使用原EGFR-TKIs治疗（或增加剂量）或在原EGFR-TKIs基础上加用培美曲塞治疗，研究显示后者可以进一步延长酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）的临床获益[6]。

依沃西单抗是一种靶向结合血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A，VEGF-A）和程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）的人源化双特异性抗体，通过阻断VEGF-A、PD-1与各自配体结合而发挥抗肿瘤活性[7]。研究显示，相较于单纯化疗而言，依沃西单抗联合化疗可以显著延长EGFR-TKIs耐药的晚期或转移性NSCLC患者的生存时间[8]。基于此，本研究回顾性比较了依沃西单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）方案，与PD前所用的EGFR-TKIs联合培美曲塞方案，在EGFR-TKIs治疗后缓慢进展的晚期NSCLC患者中的疗效和安全性，以期为该类患者后续治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性队列研究，选取2024年6月1日至12月31日于我院就诊的经EGFR-TKIs治疗后缓慢进展的晚期NSCLC患者117例为研究对象。由于经EGFR-TKIs治疗后缓慢进展患者的后续治疗选择受既往用药、耐药检测结果、PD特点及患者意愿等因素影响，本研究根据研究期间患者实际接受的治疗方案将其分为对照组（继续采用原EGFR-TKIs+培美曲塞方案，$n=61$）和观察组（采用依沃西单抗+卡铂+培美曲塞方案，$n=56$）。本研究对象为研究时间范围内我院连续收治且符合纳入标准的全部可获得病例，属于回顾性真实世界连续病例纳入研究，因此未作样本量估算。本研究获得我院医学伦理委员会的审批同意（批件号：李惠利医院伦审2026研第100号）。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南（2025版）》的诊断标准[9]，经影像学及组织病理学确诊为Ⅳ期NSCLC。（2）组织病理经基因检测证实存在*EGFR*敏感突变（包括*EGFR* 18/19/20/21外显子突变等），且既往接受过EGFR-TKIs（包括一代吉非替尼、二代阿法替尼或三代奥希替尼等）靶向治疗。（3）经EGFR-TKIs治疗后病情缓慢进展，即符合《非小细胞肺癌小分子靶向药物耐药处理共识》[10]及CTONG-1803/ALTER-L001等研究中关于EGFR-TKIs治疗后渐进性

进展的界定，并满足以下条件——①EGFR-TKIs对疾病的控制时间≥6个月；②原有肿瘤病灶略有增大或出现1～2处新的非靶病灶；③没有症状或症状无变化。(4)美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分为0～1分。(5)预计生存期≥3个月。(6)临床资料完整。

本研究的排除标准为：(1)妊娠期及哺乳期妇女；(2)既往接受过除EGFR-TKIs以外的系统性抗肿瘤治疗；(3)既往接受过免疫治疗；(4)合并其他类型晚期恶性肿瘤；(5)合并自身免疫性疾病或免疫缺陷性疾病；(6)合并心、肝、肾等重要脏器严重功能障碍；(7)治疗期间出现危及生命的毒副作用；(8)对本研究使用药物过敏；(9)合并凝血功能障碍或血液系统疾病；(10)合并精神疾病或有酗酒史。

1.3 治疗方法

对照组为继续采用原EGFR-TKIs＋培美曲塞方案治疗的患者。原EGFR-TKIs是指患者发生缓慢进展前所使用的EGFR-TKIs方案，患者继续按该方案使用相同药物，剂量及给药频次均保持不变，具体药物种类及构成见表1。原EGFR-TKIs的用法用量为：吉非替尼片（日本Kagamiishi Plant，Nipro Pharma Corporation，国药准字HJ20171297，规格0.25 g），每次250 mg，口服，每日1次；马来酸阿法替尼片[德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG，国药准字HJ20170068，规格40 mg（按$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$计）]，每次40 mg，空腹口服，每日1次；甲磺酸奥希替尼片[瑞典AstraZeneca AB，国药准字HJ20170167，规格80 mg（按$C_{28}H_{33}N_7O_2$计）]，每次80 mg，口服，每日1次。另外，患者采用注射用培美曲塞二钠（江苏豪森药业集团有限公司，国药准字H20051288，规格0.2 g）500 mg/m^{2}静脉滴注，每个治疗周期第1天给药。为预防或减轻培美曲塞相关毒性，给予患者维生素B_{12}和叶酸，并使用地塞米松预防皮肤反应，具体用法用量为：维生素B_{12} 1 000 μg肌内注射，首次使用培美曲塞前7 d内注射1次，此后每3个治疗周期注射1次；叶酸每次400 μg，口服，每天1次，首次使用培美曲塞前7 d开始服用，持续至末次培美曲塞给药后21 d；地塞米松每次4 mg，口服，每日2次，分别于使用培美曲塞前1 d、给药当日及给药后1 d使用。

观察组为停用原EGFR-TKIs+培美曲塞方案，换用依沃西单抗+培美曲塞+卡铂方案治疗的患者。依沃西单抗注射液[康方赛诺医药有限公司，国药准字S20240020，规格100 mg（10 mL）/瓶]以20 mg/kg静脉滴注，每个治疗周期第1天给药；培美曲塞的用法用量同对照组；卡铂注射液（齐鲁制药有限公司，国药准字H20020181，规格10 mL∶50 mg）按Calvert公式计算给药剂量，目标药时曲线下面积为5 mg·min/mL，于每个治疗周期第1天静脉滴注。为预防或减轻培美曲塞相关毒性，观察组患者同样给予维生素B_{12}、叶酸及地塞米松，用法用量同对照组。

两组上述方案均至少应用4个治疗周期，每3周为1个治疗周期。完成两个治疗周期后进行首次疗效评估；未发生PD者继续完成后续治疗。完成4个周期后，若仍未发生PD，对照组患者继续接受原EGFR-TKIs+培美曲塞方案治疗，观察组患者停用卡铂和培美曲塞，继续接受依沃西单抗维持治疗，直至发生PD、死亡、出现不可耐受的不良反应或因其他原因终止治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 临床基线资料

收集两组患者的年龄、性别、ECOG评分、吸烟史、肿瘤分期、*EGFR*突变类型、*EGFR* T790M突变状态、转移器官数量、肝转移情况、脑转移情况、缓慢进展前所用的EGFR-TKIs种类（吉非替尼、阿法替尼或奥希替尼）等资料。基于既往研究、临床相关性及患者基线资料，本研究探索性地按性别、年龄、吸烟史、ECOG评分、肿瘤分期、*EGFR*突变类型、*EGFR* T790M突变状态、转移器官数量、肝转移情况、脑转移情况及缓慢进展前所用EGFR-TKIs种类等进行亚组分析，以判断可能影响两种治疗方案间无进展生存期（progression-free survival，PFS）效应的变量。

1.4.2 有效性指标

(1)疗效：完成2个治疗周期后进行首次疗效评估。按照《实体瘤疗效评价标准》（1.1版）[11]进行影像学评估以判断疗效，结果分为完全缓解（complete response，CR）——所有病灶均完全消失，所有淋巴结短径缩小至正常大小；部分缓解（partial response，PR）——所有可测量的靶病灶的直径总和较基线下降≥30%（其中淋巴结

表1 两组患者基线资料比较结果[例（%）]

分组	性别		年龄/岁		吸烟史		ECOG评分/分		晚期疾病分类		*EGFR*突变类型			*EGFR* T790M突变		转移器官数量/个		肝转移		脑转移		缓慢进展前所用EGFR-TKIs		
	男性	女性	≥65	<65	有	无	0	1	初诊Ⅳ期	术后复发	19外显子突变	21外显子突变	其他*EGFR*突变	是	否	≤2	>2	是	否	是	否	吉非替尼	阿法替尼	奥希替尼
对照组（*n*=61）	35（57.38）	26（42.62）	23（37.70）	38（62.30）	28（45.90）	33（54.10）	15（24.59）	46（75.41）	40（65.57）	21（34.43）	29（47.54）	21（34.43）	11（18.03）	14（22.95）	47（77.05）	36（59.02）	25（40.98）	9（14.75）	52（85.25）	15（24.59）	46（75.41）	11（18.03）	19（31.15）	31（50.82）
观察组（*n*=56）	30（53.57）	26（46.43）	25（44.64）	31（55.36）	21（37.50）	35（62.50）	13（23.21）	43（76.79）	38（67.86）	18（32.14）	30（53.57）	23（41.07）	3（5.36）	13（23.21）	43（76.79）	34（60.71）	22（39.29）	8（14.29）	48（85.71）	11（19.64）	45（80.36）	10（17.86）	18（32.14）	28（50.00）
χ^2	0.171		0.581		0.223		0.029		0.069		4.474			0.001		0.035		0.005		0.413		0.014		
P	0.679		0.446		0.608		0.865		0.794		0.107			0.973		0.852		0.943		0.520		0.993		

以短径、非淋巴结靶病灶以长径计），胸、腹腔积液明显减少；疾病稳定（stable disease，SD）——介于PR和PD之间；PD——以基线时所有靶病灶直径之和的最小值为参照，靶病灶直径之和增加≥20%（且绝对值增加≥5 mm），或出现至少1个新病灶。计算客观缓解率（objective response rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR）：ORR＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%；DCR＝（CR例数+PR例数+SD例数）/总例数×100%。

（2）生存期：包括总生存期（overall survival，OS）和PFS，计算中位OS（median OS，mOS）和中位PFS（median PFS，mPFS）。本研究随访起始日期为患者接受本研究治疗方案首次给药日期，随访截止日期为2025年12月31日。随访资料主要来源于患者在我院的住院病历、门诊复诊记录、影像学复查结果及死亡记录等。OS定义为患者自本研究治疗方案首次给药之日起至因任何原因死亡或末次随访的时间；PFS定义为患者自本研究治疗方案首次给药之日起至影像学评估证实PD或因任何原因死亡的时间。对于随访截止时仍未发生终点事件的患者，按末次随访时间进行删失处理。

1.4.3　不良反应

参照美国国家癌症研究所《不良事件通用术语标准》（5.0版）[12]，通过查阅患者住院病历、门诊病历及实验室检查资料等，回顾性提取治疗期间发生的不良事件，并结合病历中的用药时序、临床处置记录及医师判断，判定治疗相关不良反应（treatment-related adverse events，TRAEs），并按照严重程度将TRAEs分为1～4级。

1.5　统计学分析

本研究采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分比（%）表示，当各格理论频数均≥5时，组间比较采用Pearson χ^2检验；当任一格理论频数＜5时，组间比较采用Fisher确切概率法。计量资料先进行正态性检验，符合正态分布者以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布者以$M(P_{25}, P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并采用Log-rank检验比较组间差异。采用Cox比例风险回归模型计算不同亚组中观察组相对于对照组的风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI），HR＜1提示观察组较对照组的PD或死亡风险估计值较低。在Cox模型中纳入治疗方案、亚组变量及二者的交互项，通过交互作用的P值评估不同亚组间治疗效应的差异。所有检验均为双侧检验，检验水准α＝0.05。

2　结果

2.1　两组患者基线资料比较

两组患者的各项基线资料对比，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有临床可比性，如表1所示。

2.2　两组患者首次疗效评估结果比较

首次疗效评估结果显示，观察组患者的ORR显著高于对照组（P＜0.05），但两组DCR对比差异无统计学意义（P＞0.05）。结果如表2所示。

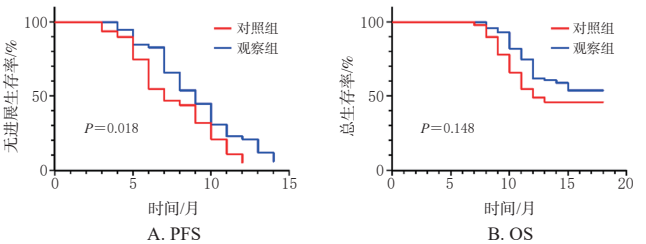
表2　两组患者首次疗效评估比较结果[例（%）]

分组	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组（n=61）	0（0）	6（9.84）	51（83.61）	4（6.56）	6（9.84）	57（93.44）
观察组（n=56）	0（0）	15（26.79）	38（67.86）	3（5.36）	15（26.79）	53（94.64）
χ^2					5.696	—
P					0.017	1.000

—：采用双侧Fisher确切概率法进行比较。

2.3　两组患者生存期比较

对照组患者的mPFS为7.16（5.22，8.88）个月，观察组患者的mPFS为8.13（5.91，9.47）个月，观察组显著长于对照组（χ^2＝5.596，P＜0.05）。对照组患者的mOS为14.67（9.66，15.92）个月，观察组患者的mOS为14.21（11.02，16.52）个月，两组对比差异无统计学意义（χ^2＝2.093，P＞0.05）。结果如图1所示。



A. PFS　　B. OS

图1　两组患者的PFS和OS曲线

2.4　两组患者不同亚组的交互效应

不同亚组的交互分析结果显示，*EGFR* T790M突变状态、肝转移情况、脑转移情况及缓慢进展前所用EGFR-TKIs种类可能影响两种治疗方案间PFS效应（交互作用的P＜0.05）。具体而言，在*EGFR* T790M突变阳性、存在肝转移、存在脑转移及缓慢进展前使用吉非替尼的患者中，观察组相对于对照组PFS的HR均小于1，且相应亚组内治疗效应的P均小于0.05，提示这些亚组中观察组PD或死亡风险的估计值较低。上述交互作用结果进一步提示，不同临床基线特征的患者从依沃西单抗联合化疗方案中获得的PFS获益程度可能存在差异。结果如表3所示。

2.5　两组患者不良反应比较

纳入本研究的TRAEs包括白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、肝功能不全、肾功能不全、出血、甲状腺功能异常、恶心呕吐、腹泻/便秘、纳差乏力、皮疹、血脂异常及淀粉酶升高。观察组患者的1～2级、3～4级白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血及恶心呕吐的发生率均显著高于对照组（P＜0.05）；观察组患者的1～2级纳差乏力、淀粉酶升高及血脂异常的发生率均显著高于对照组（P＜0.05）。结果如表4所示。

表3　两组患者不同亚组的交互效应

亚组变量	亚组类别	PFS的HR(95%CI)	治疗效应的*P*	交互作用的*P*
性别	男性	0.67(0.52,1.86)	0.281	0.442
	女性	0.71(0.55,1.28)	0.196	
年龄/岁	≥65	0.70(0.56,1.87)	0.254	0.394
	<65	0.63(0.54,1.84)	0.176	
吸烟史	有	0.50(0.34,1.17)	0.108	0.602
	无	0.45(0.30,1.24)	0.094	
ECOG评分/分	0	0.44(0.20,0.88)	0.021	0.583
	1	0.45(0.24,0.78)	0.005	
晚期疾病分类	初诊Ⅳ期	0.50(0.37,0.72)	0.001	0.671
	术后复发	0.46(0.32,0.76)	0.002	
*EGFR*突变类型	19外显子缺失突变	0.43(0.30,0.74)	0.001	0.844
	21外显子突变	0.45(0.28,0.69)	0.001	
	其他*EGFR*突变	0.47(0.33,0.77)	0.003	
EGFR T790M突变状态	是	0.52(0.18,0.63)	0.001	0.014
	否	0.76(0.40,0.99)	0.044	
转移器官数量/个	≤2	0.40(0.28,0.72)	0.001	0.449
	>2	0.48(0.33,0.92)	0.026	
肝转移	是	0.45(0.21,0.74)	0.004	0.039
	否	0.85(0.48,1.08)	0.117	
脑转移	是	0.47(0.18,0.75)	0.006	0.041
	否	0.88(0.68,1.32)	0.214	
缓慢进展前所用EGFR-TKIs种类	吉非替尼	0.47(0.10,0.62)	0.003	0.005
	阿法替尼	0.68(0.53,1.24)	0.141	
	奥希替尼	0.77(0.60,1.62)	0.296	

3　讨论

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一，其中*EGFR*突变是重要的驱动事件；EGFR-TKIs的应用显著改善了这部分患者的预后[13]，但耐药及PD仍是临床治疗中的主要问题。EGFR-TKIs治疗后缓慢进展患者通常表现为肿瘤负荷轻度增加、症状无明显加重，其后续治疗策略尚无完全统一标准，临床上可根据耐药机制、病灶进展特点及患者状态，选择继续使用原EGFR-TKIs、联合化疗或转换其他系统治疗[14]。依沃西单抗可同时靶向VEGF-A和PD-1，兼具抗血管生成和免疫调节作用，为EGFR-TKIs治疗后缓慢进展患者提供了新的治疗思路[15]。

本研究基于真实世界资料，比较了依沃西单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）与原EGFR-TKIs+培美曲塞在EGFR-TKIs治疗后缓慢进展晚期NSCLC患者中的疗效与安全性。结果显示，与对照组相比，观察组在PFS上具有显著优势，但OS未显示出统计学意义上的差异。PFS的延长本身具有明确的临床价值，可直接反映治疗对PD的延缓作用，被视为评估抗肿瘤活性的敏感指标[16]。两组OS对比差异无统计学意义，可能与样本量有限、随访时间相对不足及后续治疗方案不完全一致有关。两组DCR对比差异无统计学意义，可能与本研究对象均为缓慢进展患者及两组DCR总体较高有关；而观察组ORR显著高于对照组则提示观察组方案不仅可维持病情稳定，还可能使部分患者由SD转为PR，从而表现出更明显的肿瘤负荷下降。因此，本研究结果更支持观察组治疗方案与PFS延长和ORR提高相关，而尚不能证明其带来明确的OS或DCR获益。HARMONi-A研究证实，与安慰剂联合卡铂和培美曲塞相比，依沃西单抗联合卡铂和培美曲塞可改善EGFR-TKIs治疗后进展的NSCLC患者的PFS和ORR[8]。与该研究不同，本研究进一步聚焦缓慢进展人群，并依据患者实际接受的治疗方案设置原EGFR-TKIs联合培美曲塞对照组，以反映本中心该人群的真实世界治疗情况。由于研究设计、入组人群及对照方案不同，两项研究的效应大小不宜直接比较。

亚组交互分析结果提示，*EGFR* T790M突变状态、肝转移、脑转移及缓慢进展前所用EGFR-TKIs种类可能与两种治疗方案间PFS效应的差异有关。在*EGFR* T790M突变阳性、存在肝转移或脑转移以及既往使用吉非替尼的患者中，观察组方案的PD风险较对照组更低。*EGFR* T790M突变是第一、二代EGFR-TKIs治疗后常见的获得性耐药机制之一，而“T790M突变阳性”是指在患者发生PD后采集的肿瘤组织或血液样本中检测到该耐药突变[17]。肝转移和脑转移的患者通常预后较差，治疗需求较高[18]。观察组方案对上述亚组患者的潜在获益可能与依沃西单抗对VEGF-A和PD-1的双重阻断作用以及卡铂、培美曲塞的细胞毒作用共同相关；但由于两组治疗方案存在多个药物组分差异，本研究无法区分依沃西单抗、卡铂及其他组分各自的独立贡献[19]。缓慢进展前使用吉非替尼亚组的结果尚缺乏充分的机制性证据支持。需要强调的是，本研究亚组分析属于探索性分析，部分亚组样本量较小，例如缓慢进展前使用吉非替尼的患者仅21例，其HR值可能受小样本波动影响，因此相关结果不宜过度外推。

安全性方面，观察组白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、贫血以及部分纳差乏力、淀粉酶升高、血脂异常的发生率显著高于对照组，提示观察组完整治疗方案可能增加不良反应负担，但无法将上述差异单独归因于依沃西单抗。结合既往依沃西单抗相关研究[8,16]，本研究不良反应谱总体与既往报道相符，未见明显新的安全性信号。临床应用时应加强患者血常规、肝肾功能、淀粉酶及血脂等指标的监测，并根据不良反应程度及时

表4　两组患者TRAEs比较结果[例（%）]

分组	级别	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能不全	肾功能不全	出血	甲状腺功能异常	恶心呕吐	腹泻/便秘	纳差乏力	淀粉酶升高	皮疹	血脂异常
对照组（*n*=61）	1~2级	13(21.31)	12(19.67)	10(16.39)	15(24.59)	12(19.67)	2(3.28)	6(9.84)	6(9.84)	23(37.70)	11(18.03)	15(24.59)	0(0)	4(6.56)	1(1.64)
	3~4级	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(4.92)	0(0)	2(3.28)	0(0)	1(1.64)	0(0)	0(0)	0(0)
观察组（*n*=56）	1~2级	42(75.00)[a]	44(78.57)[a]	39(69.64)[a]	38(67.86)[a]	13(23.21)	4(7.14)	5(8.93)	5(8.93)	39(69.64)[a]	9(16.07)	24(42.86)[a]	6(10.71)[a]	8(14.29)	12(21.43)[a]
	3~4级	9(16.07)[a]	10(17.86)[a]	8(14.29)[a]	7(12.50)[a]	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(19.64)[a]	1(1.64)	3(5.36)	0(0)	0(0)	0(0)

a：与对照组同级别TRAEs相比，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

采取升白细胞、升血小板、营养支持、延迟给药或剂量调整等措施。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究为单中心回顾性分析，治疗方案并非随机分配，难以完全避免选择偏倚和信息偏倚。其次，样本量有限，尤其亚组分析事件数较少，可能影响结果稳定性。再次，本研究未系统纳入程序性死亡受体配体1表达、肿瘤突变负荷、外周免疫状态等潜在预测标志物，限制了对优势人群的进一步识别。最后，对照组采用原EGFR-TKIs+培美曲塞方案，主要反映本中心真实世界中的一种治疗路径，不能完全代表EGFR-TKIs治疗后缓慢进展患者的主流后续治疗策略，因此研究结论的外推仍需谨慎。未来仍需开展大样本、多中心、前瞻性研究，并与含铂双药化疗、第三代EGFR-TKIs或化疗联合免疫/抗血管治疗等方案进行比较，以进一步明确依沃西单抗联合卡铂和培美曲塞方案的适用人群和临床定位。

总体而言，在本研究的真实世界治疗背景下，与缓慢进展前使用的EGFR-TKIs联合培美曲塞方案相比，依沃西单抗联合化疗（卡铂+培美曲塞）方案与更高的ORR和更长的PFS相关，但尚未显示明确的OS或DCR优势；*EGFR* T790M突变阳性、存在肝转移、存在脑转移及缓慢进展前使用吉非替尼的患者上述PFS效应差异可能更明显（观察组的PD风险较对照组更低），但该发现仍属探索性结果。鉴于本研究为单中心回顾性分析，且对照方案的代表性及部分亚组样本量有限，依沃西单抗联合化疗方案的远期生存价值、优势人群及临床应用定位仍需进一步验证。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Oliver A L. Lung cancer: epidemiology and screening[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3): 335-344.

[2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] Cooper A J, Sequist L V, Lin J J. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(8): 499-514.

[4] Rotow J K, Lee J K, Madison R W, et al. Real-world genomic profile of EGFR second-site mutations and other osimertinib resistance mechanisms and clinical landscape of NSCLC post-osimertinib[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(2): 227-239.

[5] Palmieri M, Frullanti E. Different liquid biopsies for the management of non-small cell lung cancer in the mutational oncology era[J]. Med Sci (Basel), 2023, 11(1): 8.

[6] 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.

[7] Xiong A W, Wang L, Chen J H, et al. Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China[J]. Lancet, 2025, 405(10481): 839-849.

[8] 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.

[9] 中华医学会肿瘤学分会，韩宝惠，王洁，等. 中华医学会肺癌临床诊疗指南：2025版[J]. 中华肿瘤杂志，2025，47(9)：769-810.

[10] 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.

[11] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[12] LeBlanc A K, Atherton M, Bentley R T, et al. Veterinary Cooperative Oncology Group-Common Terminology Criteria for Adverse Events (VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats[J]. Vet Comp Oncol, 2021, 19(2): 311-352.

[13] He J Y, Huang Z R, Han L Z, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer: review[J]. Int J Oncol, 2021, 59(5): 90.

[14] Fu K, Xie F C, Wang F, et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 173.

[15] Chen Z W, Yang F, Jiang Z, et al. Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer (HARMONi-6): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2025, 406(10515): 2078-2088.

[16] Al Matairi A, Hammadeh B M, Aldalati A Y, et al. Efficacy and safety of ivonescimab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review[J]. Cureus, 2025, 17(1): e77381.

[17] Zhang Y D, Xu Y Q, Xu J L, et al. Osimertinib for EGFR-mutant NSCLC patients with acquired T790M and EGFR amplification after first-generation EGFR-TKI resistance[J]. Cancer Sci, 2025, 116(3): 753-763.

[18] Wang Y C, Chen R, Wa Y, et al. Tumor immune microenvironment and immunotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 829451.

[19] Carlisle J W, Wolner Z, Pannu S, et al. Bispecific antibodies in non-small cell lung cancer: from targeted innovation to real-world integration[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2025, 45(3): e472792.

（收稿日期：2026-04-08 修回日期：2026-09-24）
（本文责编：胡晓霖）