



张力, 中山大学肿瘤防治中心内科主任医师, 二级教授, 国家杰出医师, 百名南粤杰出人才, 吴阶平-保罗·杨森医学药学奖获得者。现任中国临床肿瘤学会常务理事、免疫治疗专家委员会主任委员、非小细胞肺癌专家委员会副主任委员, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会候任主任委员, 广东省医学会临床研究分会主任委员等。张力长期致力于晚期肺癌精准化治疗的系列研究。全球首创了免疫双抗延缓肺癌EGFR靶向耐药方案, 开启了双特异抗体偶联药物治疗肿瘤新时代, 优化了ALK驱动基因阳性肺癌靶向治疗方案, 建立了一线化疗联合国产免疫治疗的新标准。同时, 在国内首创了“无痛病房”, 启动了无呕示范病房创建活动, 牵头撰写了《中国抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南》。以通信作者(含共同)发表高水平论文50余篇, 主要发表在*Lancet*、*JAMA*、*Cancer Cell*、*Lancet Oncol*、*JCO*、*Lancet Respir Med*等期刊上; 主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金专项项目及面上项目多项。以第一完成人获得广东省科技进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖一等奖(2次)、广东医学科技奖一等奖。授权发明专利2项。

<https://www.sysucc.org.cn/node/1474>

EGFR基因突变阳性肺癌延缓耐药与克服耐药—— 中山大学肿瘤防治中心肺癌内科团队的研究探索

周华强 占建华 方文峰* 张力*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 肺癌是我国及世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 约30%的晚期肺癌患者属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变型。目前国内外肺癌治疗指南都推荐将表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)用于*EGFR*基因突变型的晚期肺癌患者的一线治疗, 但大部分患者EGFR-TKIs治疗后可出现耐药, 导致疾病进展。中山大学肿瘤防治中心肺癌内科团队在*EGFR*突变阳性肺癌领域进行了系统性创新研究, 从延缓耐药到克服耐药, 从联合化疗到双特异性抗体和抗体偶联药物等创新药物, 为患者提供了多元化、精准化的治疗策略。该文将对中肺癌内科在*EGFR*基因突变阳性肺癌延缓耐药与克服耐药领域的研究成果进行综述。

关键词 肺癌; EGFR; 耐药; 双特异性抗体; 抗体偶联药物

收稿日期: 2024-11-28

接受日期: 2025-01-13

国家自然科学基金(批准号: 82173101、82373262、82241232、82272789)和中山大学肿瘤防治中心青年人才提升计划(批准号: YTP-SYSUCC-0096)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-87343368, E-mail: fangwf@sysucc.org.cn; zhangli@sysucc.org.cn

Received: November 28, 2024

Accepted: January 13, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82173101, 82373262, 82241232, 82272789) and the Young Talents Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.YTP-SYSUCC-0096)

*Corresponding authors. Tel: +86-20-87343368, E-mail: fangwf@sysucc.org.cn; zhangli@sysucc.org.cn

SYSUCC Study on Delaying and Overcoming Drug Resistance in EGFR Gene Mutation-Positive Lung Cancer

ZHOU Huaqiang, ZHAN Jianhua, FANG Wenfeng*, ZHANG Li*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer,
Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract Lung cancer is the most common malignant tumor with the highest incidence and mortality rates in China and worldwide. About 30% of advanced lung cancer patients have *EGFR* (epidermal growth factor receptor) gene mutations. Currently, both domestic and international lung cancer treatment guidelines recommend using EGFR-TKIs (EGFR-tyrosine kinase inhibitors) as first-line treatment for advanced lung cancer patients with *EGFR* gene mutations. However, most patients develop resistance to TKI treatment, leading to disease progression. The internal medicine team at the Sun Yat-sen University Cancer Center has conducted innovative research in the field of *EGFR* mutation-positive lung cancer, ranging from delaying drug resistance to overcoming drug resistance, from combination chemotherapy to novel drugs such as bispecific antibodies and antibody drug conjugates, providing patients with diversified and precise treatment strategies. This article will review the research results of the SYSUCC lung cancer team in the field of delaying drug resistance and overcoming drug resistance in *EGFR* gene mutation-positive lung cancer.

Keywords lung cancer; EGFR; drug resistance; bispecific antibody; antibody-drug conjugate

肺癌是我国及世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,40%的肺癌确诊时已是晚期,约30%的晚期肺癌患者属于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因突变型^[1]。目前国内外肺癌治疗指南都推荐将表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)用于*EGFR*基因突变型的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的一线治疗,但大部分患者EGFR-TKIs治疗后可出现耐药,导致疾病进展^[2-3]。如何延缓TKI耐药、延长患者生存时间、满足患者临床需求仍在不断探索中。

目前整个业界未来的努力方向有两个。首先是延缓耐药,通过方案的优化进一步提升治疗效果。如传统的化疗联合靶向治疗,能够进一步提升患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),从而延缓耐药。其次是克服耐药。靶向治疗终将面临耐药困境,耐药之后如何克服是关键^[4]。目前克服耐药有三个重要的治疗方向:(1)精准化克服耐药的方向,在已知耐药机制的基础上,精准克服介导耐药的靶点或机制;(2)在靶向治疗失败后,在传统化疗的基础上进一步联合免疫治疗和抗血管生成药物;(3)

研发创新药,我们走出耐药、传统化疗的治疗模式,持续地去开发新一代的药物,如双抗、ADC药物等。

近年来,中山大学肿瘤防治中心肺癌内科团队持续专注于*EGFR*基因突变阳性肺癌的研究,并开展了一系列创新性的工作。本文将对这些研究成果进行综述。

1 延缓耐药

1.1 联合小分子抗血管生成药物

临床前研究表明,EGFR-TKIs和抗血管生成药物具有协同增效的作用^[5]。国内外专家学者也进行了众多的III期研究,研究表明在EGFR-TKIs的基础上联合贝伐珠单抗或雷莫西尤单抗,可以显著延长无进展生存期^[6-8]。受到这些研究启发,张力教授和赵洪云教授团队^[9]在2016年首次开展了我国自主研发的创新小分子口服抗血管生成药物阿帕替尼与一代EGFR-TKIs(吉非替尼)联合治疗最佳给药剂量的探索性I期临床研究,并将其结果发表在*Clinical and Translational Medicine*杂志上。

在此基础上,张力教授和赵洪云教授团队^[10-11]在全球首次开展阿帕替尼与吉非替尼联合作为晚期肺癌一线治疗的III期临床研究(ACTIVE研究),并于

2021年在国际胸部肿瘤学知名期刊《胸部肿瘤学杂志》正式发表其主要研究结果。研究结果表明,采用阿帕替尼与吉非替尼双靶联合方案作为患者的一线治疗,可以显著延长肺癌患者PFS达3.5个月,并将肺癌患者的疾病进展风险或死亡风险降低三分之一。此外,该联合治疗方案安全性良好且不会影响患者的生活质量。本项研究是目前国际上首个小分子抗血管生成药物联合一线标准靶向治疗用于EGFR突变型肺癌并取得阳性结果的大型III期临床试验,研究所提出的EGFR-TKI联合小分子抗血管生成药物治疗方案为优化晚期EGFR基因突变阳性肺癌治疗提供了全新的治疗模式。

安罗替尼作为我国自主研发的口服小分子多靶点抗血管生成药物,于2018年获批了国内非小细胞肺癌适应症。考虑到安罗替尼的临床疗效和安全性,以及口服便利的特点,张力、方文峰教授团队^[12]在这些数据的基础上牵头开展了FL-ALTER研究,这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验,旨在评估安罗替尼联合吉非替尼对比安慰剂联合吉非替尼一线治疗EGFR突变晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的有效性和安全性。研究结果发现安罗替尼联合吉非替尼组的中位PFS为14.8个月,对照组为11.2个月,疾病进展或死亡风险降低了36%。亚组分析表明,各亚组中均观察到PFS获益,21-L858R和19-del人群均显著获益,风险比(hazard ratio, HR)分别为0.63和0.60,对于基线存在脑转移的人群,获益更为明显(HR=0.47)。FL-ALTER研究结果总体符合预期,再次提示EGFR-TKIs联合小分子抗血管生成药物治疗的治疗潜力,为EGFR突变阳性晚期NSCLC提供了一种有效延缓耐药的治疗手段,在试验过程中,团队还收集了基线、第一次疗效评估和进展时的血液样本,并进行了大基因包高通量测序。对于常见的合并TP53突变人群,联合方案同样是获益的,同时对于EGFR-CNV人群,获益更为明显,HR为0.27。FL-ALTER研究从生物标志物的角度探索联合方案的获益人群,这种探索切合了当下的精准治疗理念,使得我们有机会为患者提供更加个体化的治疗方案。

1.2 精准联合化疗

TP53基因是一种位于17号染色体短臂17p13.1上的抑癌基因,参与调节DNA损伤与修复,诱导细胞凋亡与衰老,抑制肿瘤的发生发展以及肿瘤血管

形成等过程^[13-14]。在NSCLC患者中,TP53突变是EGFR最常见的共突变类型,在50%~65%的EGFR突变阳性患者中可检测到TP53共突变^[15]。III期FLAURA研究提示奥希替尼相比一代EGFR-TKI对治疗EGFR敏感突变阳性晚期NSCLC获益显著,在单药治疗下客观缓解率(objective response rate, ORR)可达到80%,但仍有20%的患者早期对奥希替尼耐药^[16-17]。是否所有突变患者都需要接受化疗仍存在争议。多项包括我们团队的研究表明,TP53突变与晚期NSCLC患者预后不佳相关^[18]。另外有研究指出,在EGFR突变阳性NSCLC患者中,TP53突变可能影响EGFR-TKI的效果^[18]。由于目前没有有效针对TP53突变的治疗方法,如何提高EGFR和TP53共突变NSCLC患者的治疗效果并延长其生存时间是临床面临的挑战之一。为了解决这个问题,目前我们团队正在开展一项奥希替尼联合化疗对比奥希替尼单药治疗EGFR合并TP53突变NSCLC的III期研究(TOP研究)。

除此之外,我们还利用循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测进行精准分层,通过检测ctDNA,可以更准确地识别出高风险患者群体,聚焦ctDNA未清除患者,目前正在开展一项“伏美替尼联合治疗对比伏美替尼单药一线治疗ctDNA未清除EGFR突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的临床研究”(“FOCUS-C研究”)^[19]。如果结果积极,将为这类高危患者提供更精准、更有效的治疗策略,有望改善预后。该项工作也凸显了ctDNA检测在肺癌精准治疗中的重要应用价值,并为未来制定个体化治疗方案提供了新思路。

2 克服耐药

2.1 程序性死亡蛋白-1(programmed cell death-1, PD-1)/VEGF双特异性抗体

最早,IMpower150研究显示,阿替利珠单抗与贝伐珠单抗及化疗联合使用可以改善EGFR-TKI耐药后NSCLC患者的预后^[20-21]。然而,IMpower151研究未能在意向治疗人群中显示出显著的PFS获益^[22]。而在KEYNOTE-789研究中,尽管帕博利珠单抗联合化疗在降低死亡风险方面表现出一定优势,但未显著延长PFS和总生存期(overall survival, OS)^[23]。ORIENT-31研究则是获得了阳性结果,信迪利单抗联合贝伐珠单抗及化疗在EGFR-TKI治疗失败的非鳞状

NSCLC患者中显示出PFS显著延长(6.9个月对比4.3个月)的结果,并且次要疗效终点如客观缓解率(objective response rate, ORR)有所提高和缓解持续时间(duration of response, DOR)也有所改善^[24-25]。虽然免疫治疗联合贝伐珠单抗及化疗在EGFR-TKI耐药后的研究中显示出潜在获益,但结果并不一致。这表明EGFR突变NSCLC患者的最佳治疗方案仍需进一步探索。近年来,双特异性抗体和抗体药物偶联物的使用等新型策略也在不断发展中,它们可能为EGFR突变NSCLC患者提供新的治疗选择。

依沃西单抗注射液是一种靶向结合人血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)和程序性死亡蛋白-1(programmed cell death 1, PD-1)的IgG1亚型人源化双特异性抗体,可同时与VEGF-A、PD-1结合,竞争性阻断VEGF-A、PD-1与其配体的相互作用,发挥抗肿瘤活性^[26]。2024年5月31日,张力、方文峰教授牵头开展的III期HARMONi-A(AK112-301)研究的期中分析结果被2024年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)收录为口头报告,并由张力教授在会上进行报告。这项研究结果也在《美国医学会杂志》(JAMA)在线发表^[27]。HARMONi-A研究是首个双盲、安慰剂对照、随机的III期研究,比较了依沃西单抗联合化疗与单独化疗在EGFR-TKI耐药的EGFR突变晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者中的疗效。研究表明,依沃西单抗联合化疗能够显著延长PFS,降低疾病进展风险或死亡风险至54%(7.06个月对比4.8个月,HR=0.46)。在亚组分析中,几乎所有预设亚组都显示出与总人群一致的无进展生存期获益,包括接受第三代EGFR-TKI治疗失败、基线有脑转移、EGFR突变为19号外显子缺失以及T790M突变阳性的患者。此外,依沃西单抗联合化疗组的客观缓解率为50.6%,高于单独化疗组的35.4%。安全性方面,HARMONi-A方案整体安全可控,两组间常见不良反应发生率无明显差异。 ≥ 3 级免疫相关不良事件和VEGF相关不良事件的发生率在依沃西单抗组分别为6.2%和3.1%,而在安慰剂组分别为2.5%和2.5%。这项研究不仅为EGFR-TKI耐药的EGFR突变非小细胞肺癌患者提供了新的治疗选择,也彰显了中国学者和本土新药在国际学术界的影响力。

2.2 PD-1/CTLA-4双特异性抗体

QL1706是一种新型抗PD-1 IgG4和抗CTLA-4

IgG1组合抗体,可同时阻断PD-1和CTLA-4两个靶点。I期研究中,QL1706在包括非小细胞肺癌患者在内的晚期实体瘤患者中显示出良好的抗肿瘤活性^[28]。后续开展的多队列II期研究评估了QL1706联合化疗(联合或不联合贝伐珠单抗)治疗EGFR突变型晚期非小细胞肺癌的疗效^[29]。对于EGFR突变型患者,尽管经历EGFR-TKI治疗后仍有进展,QL1706联合贝伐珠单抗化疗展现出良好的缓解率(ORR=54.8%)和mPFS(median PFS)(8.5个月),与PD-1抑制剂联合化疗和贝伐珠单抗相比,具有潜在的优势。其研究结果有望为EGFR突变型非小细胞肺癌患者耐药后提供一种安全有效的治疗选择。

3 创新药

3.1 EGFR/HER3(receptor tyrosine-protein kinase erbB-3)双特异性抗体偶联药物

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)现已成为新的研究热点,是一种非常具有潜力的新型靶向药物,通过将细胞毒性药物与特异性抗体连接,选择性地将药物传递到表达特定抗原的肿瘤细胞,从而提高疗效并减少副作用,尤其为已经出现治疗耐药的肺癌患者带来新的治疗选择。目前,多项关于ADC治疗晚期NSCLC的临床研究正在积极开展中。

EGFR和HER3都是广泛高表达于多种肿瘤细胞膜表面的蛋白,尤其在肺癌和鼻咽癌等实体肿瘤上。BL-B01D1是全球首个针对EGFR*HER3的双特异性ADC药物。BL-B01D1突破了药物研发的瓶颈,首次实现了双靶点抗体+连接子+载体毒素的结构设计,可同时结合肿瘤细胞上的EGFR和HER3,由此获得靶向性和抗肿瘤活性两方面的增强。2021年,张力、赵洪云教授带领团队启动了该项目的多中心I期临床研究,评估了BL-B01D1在晚期或转移性实体瘤患者中的安全性和初步治疗效果^[30]。在EGFR突变的非小细胞肺癌中,BL-B01D1的疗效尤为瞩目,纳入的患者中90%已经对第三代EGFR-TKI治疗耐药,且70%的患者既往接受过三线及以上的全身治疗,BL-B01D1的ORR达52.5%,疾病控制率达到87.5%。而目前标准治疗的客观缓解率为26.7%至48.1%不等。基于该结果,为造福更多患者,张力教授团队牵头开展的一项“在EGFR-TKI治疗失败的EGFR敏感突变

的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中对比BL-B01D1与含铂化疗(系统一线)的III期随机对照临床研究”正在进行中。

3.2 TROP2双特异性抗体偶联药物

滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell-surface antigens 2, *TROP2*)在多种上皮源性肿瘤高表达, NSCLC患者中约70%为*TROP2*高表达, 且*TROP2*高表达与不良预后相关^[31]。对*EGFR*突变NSCLC, *TROP2*表达被报道与吉非替尼耐药相关^[32]。这些都预示着靶向*TROP2*的ADC药物在NSCLC领域具有广阔的应用前景。芦康沙妥珠单抗(SK264)是国内首创新一代靶向*TROP2*的ADC药物。张力教授团队^[33]在2023年ASCO年会发布了SK264单药(5 mg/kg, Q2W)用于经治局部晚期或转移性NSCLC患者的II期拓展研究数据。这项研究入组的43例患者中, *EGFR*突变型和*EGFR*野生型NSCLC患者各占50%左右(22例 vs 21例), 其中在*EGFR*突变人群中, 所有患者均为*EGFR*-TKI耐药, 50%的患者至少接受过一种化疗方案, 59.1%的患者接受过第三代*EGFR*-TKI治疗。数据截至2023年2月9日, 中位随访时间为11.5个月。*EGFR*突变患者的ORR为60%(12/20), DCR为100%(20/20), mDoR为9.3个月, mPFS为11.1个月, 12个月OS率为80.7%。在安全性方面, 与既往报道一致, 芦康沙妥珠单抗的耐受性在可控范围内, 研究中并未观察到神经毒性、眼毒性、药物相关性间质性肺炎/非感染性肺炎等这类需特别处理的不良事件。基于在II期研究中展现出来的优异疗效和安全性数据, 尤其在*EGFR*-TKI耐药人群中的疗效非常令人鼓舞, 国家药品监督管理局已经授予芦康沙妥珠单抗突破性疗法, 可用于*EGFR*-TKI治疗失败的局部晚期或转移性*EGFR*突变NSCLC患者。目前, 芦康沙妥珠单抗对比多西他赛三线治疗*EGFR*-TKI耐药NSCLC患者的注册性II期临床研究, 以及芦康沙妥珠单抗对比培美曲塞/铂类治疗*EGFR*-TKI耐药NSCLC患者的两项中国和全球多中心III期临床研究正在进行中。此外, 在携带*EGFR*突变或其他基因变异、经TKI治疗和含铂化疗失败的转移性非鳞NSCLC患者中, 一项全球多中心III期研究正在评估芦康沙妥珠单抗单药对比化疗(多西他赛或培美曲塞)的有效性和安全性。这些研究在未来有望为*EGFR*-TKI耐药人群提供新的治疗选择。

4 总结与展望

*EGFR*基因突变阳性肺癌是晚期非小细胞肺癌中一个重要的分子亚型, 尽管*EGFR*-TKIs治疗取得了显著疗效, 但耐药仍不可避免地发生。中山大学肿瘤防治中心肺癌内科团队在*EGFR*突变阳性肺癌领域进行了系统性创新研究, 从延缓耐药到克服耐药, 从联合化疗到双特异性抗体和ADC等创新药物, 为患者提供了多元化、精准化的治疗策略, 未来团队将进一步探索*EGFR*-TKI联合策略的最佳方案, 针对不同人群开发个体化治疗方案, 最大限度延缓耐药的发生; 加强耐药机制的基础研究, 发现新的耐药驱动基因和通路, 为克服耐药提供更多潜在的治疗靶点; 积极开展新型ADC、双特异性抗体、细胞治疗等创新药物的临床研究, 为耐药后的患者带来更多的治疗选择。

参考文献 (References)

- [1] DELA CRUZ C S, TANOUE L T, MATTHAY R A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Clin Chest Med, 2011, 32(4): 605-44.
- [2] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(4): 249-74.
- [3] HENDRIKS L E, KERR K M, 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): 339-57.
- [4] BLAQUIER J B, ORTIZ-CUARAN S, RICCIUTI B, et al. Tackling osimertinib resistance in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(18): 3579-91.
- [5] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 198.
- [6] STINCHCOMBE T E, JÄNNE P A, WANG X, et al. Effect of erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib alone on progression-free survival in patients with advanced *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1448-55.
- [7] CHEN F, CHEN N, YU Y, et al. Efficacy and safety of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) inhibitors plus antiangiogenic agents as first-line treatments for patients with advanced *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Front Oncol, 2020, 10: 904.
- [8] 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): 625-35.
- [9] ZHANG Z, ZHANG Y, LUO F, et al. Dual blockade of *EGFR* and *VEGFR* pathways: results from a pilot study evaluating apatinib plus gefitinib as a first-line treatment for advanced *EGFR*-

- mutant non-small cell lung cancer [J]. Clin Transl Med, 2020, 10(2): e33.
- [10] ZHAO H Y, YAO W X, MIN X H, et al. Apatinib plus gefitinib as first-line treatment in advanced EGFR-mutant NSCLC: the phase III ACTIVE study (CTONG1706) [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1533-46.
- [11] ZHANG Z H, LUO F, ZHANG Y, et al. The ACTIVE study protocol: apatinib or placebo plus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (CTONG1706) [J]. Cancer Commun, 2019, 39(1): 69.
- [12] ZHOU H Q, ZHANG Y X, CHEN G, et al. 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 [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 215.
- [13] HAINAUT P, HOLLSTEIN M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations [J]. Adv Cancer Res, 2000, 77: 81-137.
- [14] XU Y. Regulation of p53 responses by post-translational modifications [J]. Cell Death Differ, 2003, 10(4): 400-3.
- [15] SHANG K, HUANG H, XU Y, et al. Efficacy and safety analyses of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer with an EGFR/TP53 co-mutation [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1295.
- [16] 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): 113-25.
- [17] 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.
- [18] HONG S, GAO F, FU S, et al. Concomitant genetic alterations with response to treatment and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5): 739-42.
- [19] ZHANG Y, CHEN Z, CHEN G, et al. The design for a phase II, randomized, multicenter study of ctDNA-guided treatment with furmonertinib combined therapy or furmonertinib alone for untreated advanced EGFR mutant non-small-cell lung cancer patients: the FOCUS-C study [J]. Clin Lung Cancer, 2024, 25(7): e357-e61, e17.
- [20] 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): 2288-301.
- [21] RECK M, MOK T S K, NISHIO M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 387-401.
- [22] ZHOU C, DONG X, CHEN G, et al. OA09.06 IMpower151: phase III study of atezolizumab + bevacizumab + chemotherapy in 1L metastatic nonsquamous NSCLC [J]. J Thor Oncol, 2023, 18(11): S64-S5.
- [23] YANG J C, LEE D H, LEE J S, et al. Phase III KEYNOTE-789 study of pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(34): 4029-39.
- [24] LU S, WU L, JIAN H, et al. Sintilimab plus bevacizumab bio-similar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(9): 1167-79.
- [25] 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): 624-36.
- [26] FRENTZAS S, AUSTRIA MISLANG A R, LEMECH C, et al. Phase 1a dose escalation study of ivonescimab (AK112/SMT112), an anti-PD-1/VEGF-A bispecific antibody, in patients with advanced solid tumors [J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(4): e008037.
- [27] FANG W, ZHAO Y, LUO Y, et al. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2024, 332(7): 561-70.
- [28] ZHAO Y, MA Y, ZANG A, et al. First-in-human phase I/Ib study of QL1706 (PSB205), a bifunctional PD1/CTLA4 dual blocker, in patients with advanced solid tumors [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 50.
- [29] HUANG Y, YANG Y, ZHAO Y, et al. QL1706 (anti-PD-1 IgG4/CTLA-4 antibody) plus chemotherapy with or without bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer: a multi-cohort, phase II study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 23.
- [30] MA Y, HUANG Y, ZHAO Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study [J]. Lancet Oncol, 2024, 25(7): 901-11.
- [31] SHVARTSUR A, BONAVIDA B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications [J]. Genes Cancer, 2015, 6(3/4): 84-105.
- [32] SUN X, JIA L, WANG T, et al. Trop2 binding IGF2R induces gefitinib resistance in NSCLC by remodeling the tumor microenvironment [J]. J Cancer, 2021, 12(17): 5310-9.
- [33] FANG W, CHENG Y, CHEN Z, et al. SKB264 (TROP2-ADC) for the treatment of patients with advanced NSCLC: efficacy and safety data from a phase 2 study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16 suppl): 9114.