·述　评·

HARMONi 研究述评：EGFR-TKI 耐药后治疗选择新进展

王金林，　褚　倩

（华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科，武汉 430030）

[关键词]　*EGFR* 突变；非小细胞肺癌；酪氨酸激酶抑制剂耐药；依沃西单抗；HARMONi

[中图分类号]　R734.2

[文献标志码]　A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202601032

HARMONi Trial Review: New Advances in Treatment Options After EGFR-TKI Resistance// // WANG Jin-lin, CHU Qian

Key words: *EGFR* mutation;　non-small cell lung cancer; tyrosine kinase inhibitor resistance; ivonescimab; HARMONi

Authors' address: Department of Oncology,Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

自表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI）问世，给无数晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者带来了卓越的疗效，但其耐药问题不可避免，EGFR-TKI 耐药后的治疗探索从未停止。此前大多数耐药后免疫治疗相关研究均折戟沉沙，但抗血管生成药物的加入改变了这种现状。一项荟萃分析纳入 17 项单臂试验和 15 项随机对照试验，涉及 2 886 例受试者和 7 种基于免疫的治疗方案，其中 3 类策略（免疫单药、免疫+化疗、免疫+抗血管+化疗）有充足的数据来进行网状荟萃分析。免疫+抗血管+化疗治疗策略表现出最佳的疗效 [无进展生存期（progression-free survival, PFS）、客观缓解率（objective response rate, ORR）、缓解持续时间（duration of response, DOR）]，均优于免疫+化疗、抗血管+化疗、免疫单药和单纯化疗，并展现出生存获益的趋势[1]。

依沃西单抗（ivonescimab, AK112）为人源 IgG1-ScFv 结构的双特异性单克隆抗体，可同时靶向程序性死亡受体 1（programmed death-1, PD-1）和血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A, VEGF-A），发挥免疫和抗血管生成双重治疗作用。HARMONi 研究是由中山大学肿瘤防治中心张力教授牵头的全球多中心研究，入组 438 例 EGFR-TKI 治疗失败的晚期非鳞 NSCLC 患者，2025 年世界肺癌大会（World Conference of Lung Cancer, WCLC）会议中公布了最新研究数据，结果显示，依沃西单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗 mPFS 分别为 6.8 个月 vs. 4.4 个月，P<0.001，疾病进展或死亡风险降低 48%。各亚组 PFS 获益情况与整体 PFS 获益趋势一致。中国人群依沃西单抗联合化疗中位总生存期（overall survival, OS）为 16.8 个月，与对照组相比，有获益趋势，但差异无统计学意义。但在北美人群中，目前中位 OS 数据尚未成熟，试验组与对照组差异更加显著[2]。各研究主要疗效及安全性数据详见表 1。

深入分析依沃西单抗联合化疗这一治疗模式，其优势与局限性并存。在治疗优势方面，依沃西单抗作为人源化 IgG1-ScFv 结构的双特异性抗体，同时靶向 PD-1 与 VEGF-A 两个关键靶点，将免疫检查点阻断与抗血管生成效应有机整合于单一分子，理论上可克服 EGFR-TKI 耐药后免疫微环境抑制与血管异常重塑的双重障碍，从而实现协同增效。在 EGFR-TKI 耐药后免疫单药治疗普遍失败的背景下，依沃西单抗通过同时阻断 VEGF-A 介导的血管生成与免疫抑制，有望重塑肿瘤免疫微环境，提高免疫治疗的应答率。与需要分别输注 PD-1 抑制剂和抗血管生成单抗的双药联合方案相比，单一双特异性抗体简化了输注管理流程，有助于提升患者依从性与临床可操作性。HARMONi 研究证实，依沃西单抗联合化疗较安慰剂联合化疗显著改善 PFS（6.8 个月 vs. 4.4 个月，风险降低 48%），且各亚组结果高度一致，方案疗效稳健，具有较广泛的适

[通讯作者] 褚倩，E-mail: qianchu@tjh.tjmu.edu.cn。

表 1 EGFR-TKI 耐药相关主要研究结果

Table 1 Key research findings related to EGFR-TKI resistance

	HARMONi[2]（*n*=438）	MARIPOSA-2[3]（*n*=657）	ORIENT-31[4]（*n*=480）	OptiTROP-Lung04[5]（*n*=376）
研究类型	全球多中心随机化Ⅲ期研究	全球多中心随机化Ⅲ期临床研究	中国多中心随机化Ⅲ期临床研究	中国多中心随机化Ⅲ期临床研究
研究方案	依沃西单抗+培美曲塞+卡铂 vs. 培美曲塞+卡铂	埃万妥单抗+拉泽替尼+培美曲塞+卡铂（LACP）vs. 埃万妥单抗+培美曲塞+卡铂（ACP）vs. 培美曲塞+卡铂（CP）	信迪利单抗+贝伐珠单抗+培美曲塞+卡铂 vs. 信迪利单抗+培美曲塞+卡铂 vs. 培美曲塞+卡铂	芦康沙妥珠单抗 vs. 培美曲塞+卡铂
分组比例	1∶1	2∶1∶2	1∶1∶1	1∶1
mPFS	6.8 vs. 4.4, HR=0.52(0.41~0.66), *P*<0.000 1	LACP:8.3(6.8~9.1), HR=0.44, *P*<0.001 ACP:6.3(5.6~8.4), HR=0.48, *P*<0.001 CP:4.2(4.0~4.4)	四药：7.2(6.2~9.3), HR=0.51, *P*<0.000 1 三药：5.5(4.5~6.1), HR=0.72(0.55~0.94) 两药：4.3(4.1~5.3)	8.3(6.7~9.9) vs. 4.3(4.2~5.5), HR=0.49(0.39~0.62), *P*<0.000 1
颅内 mPFS	脑转移获益 有脑转移 HR=0.34(0.20~0.57) 无脑转移 HR=0.59(0.45~0.77)	LACP:12.8(11.1~14.3), HR=0.58 ACP:12.5(10.8~NE), HR=0.55 CP:8.3(7.3~11.3)	/	/
mOS	数据尚未成熟 16.8 vs. 14.0, HR=0.79 (0.62~1.01)	第二次中期分析 (成熟度 50%)： ACP:17.7, HR=0.73, *P*=0.039 CP:15.3	四药：21.1(17.5~23.9) 两药：17.2(13.5~20.5) HR=0.79 (0.58~1.08)	NR(21.5~NE) vs. 17.4(15.7~20.4) HR=0.60(0.44~0.82), *P*=0.001
ORR	45% vs. 34%	63% vs. 64% vs. 36%	四药：48%；两药：29%	60.6% vs. 43.1%
mDoR	7.6(5.5~10.6) vs. 4.2(2.9~4.7)	LACP:9.4(6.9~NE); ACP:6.9(5.5~NE) CP:5.6(4.2~9.6)	四药：8.5(5.6~11.7) 两药：5.7(4.7~7.1)	8.3(6.2~10.0) vs. 4.2(3.0~4.4)
安全性	任意TRAE：95.0% vs. 93.1% ≥3级TRAE：50.0% vs. 42.2% 任意STRAE：28.0% vs. 15.1% 致死TRAE：1.8% vs. 2.3%	LACP vs. ACP vs. CP 任意AE：100% vs. 100% vs. 93% ≥3级AE：92% vs. 72% vs. 48% 任意SAE：52% vs. 32% vs. 20% 致死AE：5% vs. 2% vs. 1%	任意TEAE：99.4% vs. 96.8% vs. 99.4% ≥3级TEAE：59.5% vs. 48.2% vs. 56.9% ≥3级irAE：7.0% vs. 8.3% vs. 4.4% 任意STRAE：31.6% vs. 21.2% vs. 23.8% 致死TEAE：5.7% vs. 1.3% vs. 3.1%	任意TRAE：100% vs. 98.4% ≥3级TRAE：58.0% vs. 53.8% 任意STRAE：9.0% vs. 17.6% 致死TRAE：0% vs. 0.5%

缩写：HR，风险比（hazard ratio）；NR，未达到（not reached）；NE，未能估计（not estimated）；LACP，拉泽替尼+埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞（lazertinib + amivantamab + carboplatin + pemetrexed）；ACP，埃万妥单抗+卡铂+培美曲塞（amivantamab + carboplatin + pemetrexed）；CP，卡铂+培美曲塞（carboplatin + pemetrexed）；TRAE，治疗相关不良事件（treatment-related adverse event）；TEAE，治疗期间出现的不良事件（treatment-emergent adverse event）；STRAE，严重治疗相关不良事件（serious treatment-related adverse event）；SAE，严重不良事件（serious adverse event）；irAE，免疫相关不良事件（immune-related adverse event）。

用人群。然而，依沃西单抗联合化疗方案亦存在不可忽视的局限性。首先，OS 数据尚未成熟：中国人群的中位 OS 虽为 16.8 个月，较对照组呈现获益趋势，但差异未达统计学显著性；北美人群的 OS 数据更为不成熟，最终生存优势尚需更长时间的随访加以证实。其次，该方案仍需联合含铂双药化疗，对于体能状态欠佳（PS 评分≥2）、合并脏器功能不全或存在化疗禁忌的患者，适用性受到制约，此类患者无法从该联合策略中获益。此外，依沃西单抗在不同 EGFR 耐药机制亚群（如 T790M 阳性/阴性、*MET* 扩增、*KRAS* 共突变等）中的差异化疗效尚未充分阐明，基于分子分层的精准适用人群有待进一步探索。综上，依沃西单抗联合化疗方案以其独特的双靶点协同机制与经临床验证的 PFS 获益，在 EGFR-TKI 耐药后治疗领域占据重要地位，但 OS 数据的不成熟与化疗依赖性的客观局限，提示该方

案并非适合所有患者, 临床选择时应综合评估患者体能状态、耐药机制、既往治疗史及个体化获益风险比。

关于 EGFR-TKI 耐药研究的探索, 另一个亮眼的组合是 MARIPOSA-2 研究, 研究探索了埃万妥单抗联合卡铂+培美曲塞±拉泽替尼治疗奥希替尼治疗后疾病进展的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者[3]。研究纳入 657 例患者, 埃万妥单抗+拉泽替尼+化疗(四药 LACP)和埃万妥单抗+化疗(三药 ACP)均较化疗(CP)显著改善 PFS, 中位 PFS 为 8.3 个月 vs. 6.3 个月 vs. 4.2 个月。在 PFS 绝对值上, 埃万妥单抗四药联合方案似乎比依沃西单抗联合化疗方案更加优秀, 但是四药联合方案组有 77% 的患者出现毒副作用导致治疗中断, 65% 患者选择了降低剂量治疗, 34% 患者停止治疗。三药联合方案 mPFS 与依沃西单抗联合化疗相当, 但治疗相关 3 级以上副作用更高。因此, MARIPOSA-2 方案在治疗安全性问题需谨慎对待。在临床实践层面, 77% 的治疗中断率与 65% 的剂量下调率意味着绝大多数患者难以按方案完成既定疗程, 不仅对患者依从性和治疗连续性构成严峻挑战, 更直接影响该方案的可及性与可持续性——能否在真实世界中复现临床试验的疗效优势, 仍存有较大疑问。此外, 较高的毒性负担可能带来频繁的门诊随访与住院支持, 无形中增加医疗资源消耗与患者经济负担, 进一步削弱该方案作为标准治疗的推广前景。值得关注的是, 埃万妥单抗皮下注射(subcutaneous, SC)制剂已在 PALOMA 系列研究中显示出更低的输液相关反应发生率, 并显著缩短给药时间; 若后续研究进一步证实 SC 制剂能够有效降低系统毒性、改善剂量完成率, 或将从根本上改善四药联合方案的耐受性与临床可行性, 是未来值得持续关注的重要方向。

对于国内患者及医生, EGFR-TKI 耐药后另一个可考虑的方案是 ORIENT-31 研究四药联合方案[4]。ORIENT-31 研究中, 信迪利单抗联合贝伐珠单抗加化疗较化疗相比, PFS 为 7.2 个月 vs. 4.3 个月(P<0.001), OS 无明显获益。根据目前更新数据, 依沃西单抗联合化疗未显示出疗效上的明显优势, 安全性数据也基本相当。因此, HARMONi 方案与 ORIENT-31 四药联合方案各方面表现不相上下。

芦康沙妥珠单抗(sacituzumab tirumotecan, sac-TMT)是近期 EGFR-TKI 耐药后治疗这一赛道上异军突起的新秀, 通过 OptiTROP-Lung03 研究已在中国获批 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者三线治疗, 近期 OptiTROP-Lung04 研究数据结果十分抢眼, 在 EGFR-TKI 耐药患者治疗中效果显著, 芦康沙妥珠单抗与化疗组相比 mPFS 为 8.3 个月 vs. 4.3 个月(P<0.000 1)。mOS 芦康沙妥珠单抗组目前没达到, 但从生存曲线上看两组差距明显, 无交叉趋势, 根据目前数据实验组患者死亡风险降低 40%。安全性数据显示, 芦康沙妥珠单抗组与治疗相关严重副作用发生率仅为 9%, 与依沃西单抗联合化疗组的 28% 相比有显著下降[5]。需要指出的是, 上述比较均基于不同研究间的间接横向对比, 而非头对头随机对照试验, 结论应审慎解读。从现有数据来看, OptiTROP-Lung04 研究中芦康沙妥珠单抗的 mPFS(8.3 个月)与 HARMONi 研究中依沃西单抗联合化疗的 mPFS(6.8 个月)处于相近水平; 而在安全性方面, 芦康沙妥珠单抗的严重治疗相关不良事件发生率(9.0%)明显低于依沃西单抗联合化疗组(28.0%), 提示芦康沙妥珠单抗的耐受性可能更具优势, 但上述差异仍有待头对头临床研究进一步验证。OptiTROP-Lung04 研究 OS 数据尚未成熟, 期待后续数据更新。

综上所述, 相较于传统含铂双药化疗, 以上 4 种方案对于 EGFR-TKI 耐药患者均为更加优秀的治疗方案, 但任何一种治疗方案最终都会面临耐药问题, 如何排兵布阵才能让患者生存时间更长, 生活质量更高, 是更加值得我们思考的问题。目前, EGFR-TKI 耐药后二线治疗的选择, 在缺乏头对头研究数据支持下, 如何选择, 我们需要多维度考虑:

(1)对于肿瘤负荷大或者产生压迫症状的患者, 需快速缩瘤, 我们可以优先选择 ORR 最高的埃万妥珠单抗联合化疗(ORR=64%)方案, 芦康沙妥珠单抗次之(ORR=60%);

(2)对于耐受性差, 无法接受含铂化疗的患者, 或者存在免疫检查点抑制剂禁忌患者, 以及存在抗血管生成药物禁忌症患者, 芦康沙妥珠单抗为最佳选择;

(3)目前含铂化疗联合 EGFR-TKI 以及埃万妥单抗联合 EGFR-TKI 已经成为一线治疗选择之一, 如患者一线已经使用双药化疗或者埃万妥珠单抗, 后续治疗需避开同种药物, 此类患者芦康沙妥珠单抗也会更具优势。

上述三条选择思路可进一步整合为简明的临床决策路径(见表 2), 以便于临床实践中快速参考。值得深思的是, 在已有多种高效后线方案的背景下, “最佳治疗顺序”这一核心临床问题亟待系统性回答。目前各方案均基于各自独立研究, 缺乏序贯治疗的前瞻性数据。未来研究设计应重点考虑以下方向: ①开展前瞻性序贯治疗研究, 将治疗顺序本

身作为干预变量，系统评估不同排列组合下患者的 OS 获益与生活质量；②基于分子病理特征（如 T790M 状态、*MET* 扩增、BIM 多态性等耐药机制）进行患者分层，探索“精准排序”策略；③将生活质量、耐受性及医疗资源消耗纳入主要研究终点，以全面评价序贯方案的综合价值。唯有通过严谨的头对头序贯研究，方能为“如何排兵布阵”这一问题提供循证依据。

表 2 EGFR-TKI 耐药后二线治疗临床决策路径（建议）

Table 2 Clinical decision-making pathway for second-line treatment after EGFR-TKI resistance (suggested)

患者特征	推荐方案	主要依据
肿瘤负荷大/压迫症状明显，需快速缩瘤	首选埃万妥单抗+化疗（ORR 64%）；次选芦康沙妥珠单抗（ORR 60%）	ORR 最高，缓解快速
耐受性差，无法接受含铂化疗；或存在免疫/抗血管生成药物禁忌	芦康沙妥珠单抗单药（STRAE 9.0%，无需化疗联合）	安全性最优，无需联合化疗及免疫/抗血管药物
一线已使用含铂双药化疗或埃万妥单抗	芦康沙妥珠单抗（避开已用药物，减少交叉耐药风险）	避免同类药物序贯，降低耐药风险
一般状况良好，可耐受联合化疗，无上述特殊情况	依沃西单抗+化疗（HARMONi 方案）或信迪利单抗+贝伐珠单抗+化疗（ORIENT-31 四药）均可选择	疗效相近，结合可及性及患者意愿决策

注：本表仅供参考，实际决策应结合患者个体情况及最新研究数据综合判断。

EGFR-TKI 耐药是肺癌靶向治疗领域所面临的重要挑战，虽然已经有了以上几种有效的治疗选择，但依旧有很大的提升空间，未来发展方向还是探索基于分子机制的个体化组合治疗，主要集中在以下几个方面：

（1）第四代 EGFR-TKI 的研发，针对 C797S 等耐药突变，开发变构抑制剂或共价/非共价双重抑制剂，克服现有药物的耐药性；

（2）抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）类靶向药物，如 HER3-DXd 在临床研究中对 EGFR-TKI 耐药患者表现出良好的疗效，未来也可能成为重要的治疗选择；

（3）靶向联合治疗，如出现 *MET* 扩增或 *HER-2* 扩增患者，EGFR-TKI 联用 MET 抑制剂或 HER-2 抑制剂，也表现出一定疗效，相关临床研究正在进行中；

（4）新型治疗技术的应用，如蛋白降解靶向嵌合体（proteolysis-targeting chimera，PROTAC）技术，利用蛋白降解靶向嵌合体降解突变的 EGFR 蛋白，为耐药患者治疗提供了新的思路。此外，借助人工智能（artificial intelligence，AI）分析多组学数据，加速药物研发和治疗方案的优化组合，快速分析总结患者特征，制定个体化优选治疗方案，也是值得关注的方向。

［参 考 文 献］

［1］ ZHAO Y, HE Y, WANG W, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for individuals with advanced *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitors: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(10): 1347−1356. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00379-6.

［2］ GOLDMAN J W, PASSARO A, LASKIN J, et al. Ivonescimab vs placebo plus chemo, phase 3 in patients with *EGFR*+ NSCLC progressed with 3rd gen EGFR-TKI treatment: HARMONi[C]// PL02 presidential symposium 1 with lectureship award presentations (LIVESTREAMED). Barcelona: WCLC, 2025.

［3］ PASSARO A, WANG J, WANG Y, et al. 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[J]. Ann Oncol, 2024, 35(1): 77−90. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.117.

［4］ LU S, WU L, JIAN H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar 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): 1167−1179. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00382-5.

［5］ ZHANG L, FANG W F, WU L, et al. Sacituzumab tirumotecan (sac-TMT) vs platinum-based chemotherapy in *EGFR*-mutated (*EGFR*m) non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR-TKIs: results from the randomized, multicenter phase III OptiTROP-Lung04 study[C]//ESMO 2025 - European Society for Medical Oncology Congress 2025. Berlin: ESMO, 2025: LBA5.

［收稿日期］ 2026−01−18