



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.07
文章编号: 2095-1264(2025)05-0618-12

驱动基因阴性 NSCLC
晚期一线治疗格局变化

非小细胞肺癌不同进展模式的临床特征与 治疗结局分析*

黄 姣^{1,2}, 张澳归^{1,2}, 张永昌³, 曾 亮³, 徐芹芹^{2*}

(¹青海大学临床医学院, 青海 西宁, 810000; ²青海省人民医院, 青海 西宁, 810000;

³湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 早期临床研究中心, 湖南 长沙, 410013)

摘要: 目的 探讨晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫联合化疗后的进展模式(寡进展与广泛进展)及不同进展模式下的耐药类型(原发耐药与继发耐药)对生存结局的影响,并探究其与PD-L1等生物标志物的关联。**方法** 回顾性纳入湖南省肿瘤医院2018年4月—2022年10月接受一线化疗联合免疫治疗后出现进展的579例晚期NSCLC患者,根据进展模式分为寡进展组和广泛进展组,并按耐药类型细分亚组。为减少混杂因素对研究结局的影响,采用倾向评分匹配(PSM)对两组的基线特征进行平衡。采用Kaplan-Meier法分析患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),并通过Log-rank检验比较组间差异;同时采用二元逻辑回归分析探讨影响进展模式的潜在因素。采用RECIST v1.1标准评估疗效。**结果** 单因素及多因素Logistic回归分析显示,性别、吸烟史和病理类型是影响进展模式的独立因素。男性和有吸烟史的患者更倾向于发生寡进展,鳞状细胞癌患者更易发生寡进展。两组患者PD-L1表达水平无显著差异($P>0.05$)。肺癌的进展模式具有明显的时相依赖性:治疗初期,广泛进展较为常见;而在长期生存的患者中,寡进展占比升高。寡进展组中位PFS和OS均显著长于广泛进展组。进一步分析耐药类型发现,继发性耐药患者中位PFS和OS均显著长于原发性耐药患者,无论是在寡进展还是广泛进展患者中均表现出这一趋势。寡进展组客观缓解率显著高于广泛进展组($P<0.0001$)。**结论** 寡进展患者(尤其是继发耐药患者)具有显著的生存获益,而原发性耐药患者预后较差,在临床治疗中应根据患者的进展模式和耐药类型动态调整治疗策略,以实现个体化诊疗。

关键词: 非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;寡进展;原发性耐药;PD-L1

中图分类号: R734.2; R730.51 **文献标识码:** A

Clinical characteristics and treatment outcomes analysis of different progression patterns in non-small cell lung cancer*

HUANG Jiao^{1,2}, ZHANG Aogui^{1,2}, ZHANG Yongchang³, ZENG Liang³, XU Qinqin^{2*}

(¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining, 810000, Qinghai, China; ²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, 810000, Qinghai, China; ³Department of Medical Oncology, Lung Cancer and Gastrointestinal Unit, Hunan Cancer Hospital / the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of progression patterns (oligoprogression vs. systemic progression) and resistance types (primary vs. acquired) on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following first-line immunotherapy combined with chemotherapy, and to explore their associations with biomarkers such as PD-L1. **Methods** A total of 579 patients with advanced NSCLC who experienced disease progression after first-line immu-

*基金项目:青海省科技计划项目(2022-ZJ-733)。

作者简介:黄姣,女,硕士研究生,研究方向为肺癌免疫治疗。

*通信作者:徐芹芹,女,副主任医师,博士生导师,研究方向为肺癌诊治。

no-chemotherapy at Hunan Cancer Hospital between April 2018 and October 2022 were retrospectively enrolled. Patients were stratified by progression pattern into oligoprogression and systemic progression groups, and further subcategorized by resistance type. Propensity score matching (PSM) was used to balance baseline characteristics between groups and minimize confounding. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. Binary logistic regression was used to identify factors associated with progression patterns. Tumor response was assessed per RECIST v1.1. **Results** Multivariate logistic regression identified male sex, smoking history, and squamous cell carcinoma histology as independent factors associated with a higher likelihood of oligoprogression. PD-L1 expression levels did not differ significantly between the two progression groups ($P>0.05$). Progression patterns demonstrated a time-dependent dynamic: systemic progression was more common early in treatment, while the proportion of oligoprogression increased among long-term survivors. The oligoprogression group had significantly longer median PFS and OS than the systemic progression group. Further analysis by resistance type revealed that patients with acquired resistance had significantly longer median PFS and OS than those with primary resistance, a trend consistent within both progression patterns. The objective response rate was significantly higher in the oligoprogression group ($P<0.0001$). **Conclusion** Patients exhibiting oligoprogression, particularly those with acquired resistance, derive significant survival benefit, whereas those with primary resistance have a poorer prognosis. Treatment strategies should be dynamically adjusted based on progression patterns and resistance types to achieve personalized management.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Oligoprogression; Primary drug resistance; PD-L1

0 前言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的80%~85%,主要病理类型包括鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)和腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)^[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的临床应用显著改变了晚期NSCLC的治疗格局,使部分患者获得了长期生存,并将晚期NSCLC患者的5年生存率从4.7%提高至16%^[3-5]。多项关键临床研究(如KEYNOTE-042、JCOG2007及PACIFIC等)结果证实^[6-8],对于驱动基因阴性(如无EGFR敏感突变、ALK融合等)晚期NSCLC患者,程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂可显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。尽管免疫治疗疗效显著,但绝大多数患者最终仍会出现疾病进展(progression of disease, PD)^[9]。根据进展病灶的数量和空间分布范围,进展模式可分为寡进展(oligoprogression)和广泛进展(systemic progression)^[10]。其中,寡进展概念源于寡转移状态(oligometastatic state)——1995年由Hellman与Weichselbaum首次提出,特指转移灶数量有限(通常 ≤ 5 个)且解剖分布局限的疾病状态^[11]。在全身系统性治

疗(如化疗联合ICIs)背景下,根据美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)/欧洲放射肿瘤学会(European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)指南,寡进展指原发灶及多数转移灶持续缓解状态下,出现 $\leq 3\sim 5$ 个新发病灶或原位病灶进展;而广泛进展则表现为多器官、多病灶的弥散性进展^[12]。这两种进展模式不仅反映了肿瘤生物学行为及耐药机制的异质性,更与后续治疗策略选择及患者预后显著相关^[13]。基于Xu等^[14]的一项单中心队列研究,在208例使用ICIs后出现耐药的患者中,55.3%发生寡进展,44.7%发生广泛进展,寡进展是免疫治疗耐药后的主要进展模式。免疫治疗后发生寡进展的患者中,65%表现为单部位进展,此模式与既往化疗及EGFR-TKIs的治疗失败模式相符;同时,60%的进展事件发生于原发病灶。寡进展病变的最常见部位是肺和淋巴结,而广泛进展常表现为肝、肺、骨等多器官同时进展^[15]。现有证据表明,寡进展患者接受局部根治性治疗(如放疗或手术)联合原ICIs方案维持治疗,可显著延长疾病控制时间;而广泛进展则通常需要更换全身治疗方案^[16-18]。然而,晚期NSCLC一线化疗联合免疫治疗后,不同进展模式的具体临床特征异质性、病灶分布规律及其对治疗结局(如PFS、OS)的影响尚缺乏大样本研究证据。因此,本研究创新性聚焦于一线化疗联合免疫治疗进展的晚期NSCLC患者,旨在通过回顾性分析,系统比较不同

进展模式的基线临床特征差异、治疗反应及生存结局差异,为临床医生识别不同进展模式、理解其潜在机制并制定个体化后续治疗策略提供重要依据,从而进一步提高晚期 NSCLC 不同进展患者的疗效及预后。

1 资料和方法

1.1 研究设计

筛选湖南省肿瘤医院 2018 年 4 月—2022 年 10 月收治的 NSCLC 患者。纳入标准:①年龄 18~80 岁;②疾病分期(IASLC 第八版)ⅢC~Ⅳ期;③所有患者均经病理学或细胞学明确诊断为 NSCLC,并接受一线化疗联合免疫治疗;④NGS 检测结果为驱动基因阴性;⑤根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST v1.1),至少有一个可测量病灶;⑥美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~1 分。排除标准:① I~ⅢB 期患者;②晚期一线非免疫联合化疗;③晚期一线免疫联合化疗未发生疾病进展;④NGS 检测结果为驱动基因阳性。

1.2 研究分组与倾向性评分匹配

根据患者在一线化疗联合免疫治疗后的疾病进展特点,参考 ASTRO/ESTRO 指南将患者分为寡进展组和广泛进展组。为控制潜在混杂偏倚,以 1:1 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)平衡组间基线差异。匹配变量:包括年龄、性别、分期、吸烟史、病理类型及脑转移情况、PD-L1 表达水平;匹配参数:卡钳值设为 0.02(倾向评分 logit 尺度);平衡标准:匹配后各协变量标准化均数差(standardized mean difference, SMD) <0.1 。

1.3 探索性研究

为深入探索耐药机制,基于疾病进展发生时间及初始治疗反应,将患者进一步细分为原发性耐药组与继发性耐药组。原发性耐药定义为 ICI 治疗启动后 6 个月内出现疾病进展,且未获得客观缓解(完全/部分缓解);继发性耐药定义为初始治疗获益(达到客观缓解或疾病稳定 ≥ 6 个月)后出现的疾病进展。

1.4 疗效评价

本研究的主要终点为 PFS 和 OS。PFS 定义为自一线免疫治疗开始至首次记录到疾病进展或因任何原因死亡的时间;OS 定义为自一线免疫治疗开始到因任何原因死亡的时间。次要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR),即根据 RECIST

v1.1 标准,在所有可评估的患者中,达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)作为最佳总体缓解的患者占有评估患者的比例。

1.5 数据收集与随访

回顾性收集患者的基线临床数据,包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、ECOG 评分、初诊时脑转移情况及 PD-L1 表达水平等。所有患者初诊时均接受了系统分期检查,至少包括:胸腹部增强 CT、增强 MRI、全身骨扫描或全身 PET/CT、头部增强 MRI 或 CT。随访信息通过查阅病历记录及电话随访获取。随访截止日期为 2025 年 4 月 8 日,生存状态未知的患者视为删失。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差表示,采用 *t* 检验(独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验)进行比较;不符合正态分布的以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验(或 Wilcoxon 符号秩检验)进行比较。分类变量则以频率和百分比表示。组间基线特征比较采用卡方检验(Chi-square test),若某些分类变量的期望频数较低,则采用 Fisher 精确检验。为了评估影响治疗反应的潜在因素,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析评估寡进展与广泛进展的影响因素,结果以比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。PFS 与 OS 采用 Kaplan-Meier 法进行估算,组间差异比较应用 Log-rank 检验。生存分析结果以中位生存时间、风险比(hazard ratio, HR)及其 95% CI 呈现,HR 由 Cox 比例风险模型估算。所有统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 被视为差异具有统计学意义。分析结果均报告 95% CI。为处理 PD-L1 表达水平的数据缺失,采用多重插补法创建 5 个完整数据集,在每个数据集中独立进行 PSM 与生存分析,并依据 Rubin 法则合并结果。

2 结果

2.1 患者筛选与分组

根据纳入与排除标准,共筛选出 579 例一线免疫联合化疗后疾病进展的晚期 NSCLC 患者,其中寡进展组 289 例,广泛进展组 290 例。按 1:1 进行 PSM 后,两组最终各纳入 234 例患者进行分析(图 1)。

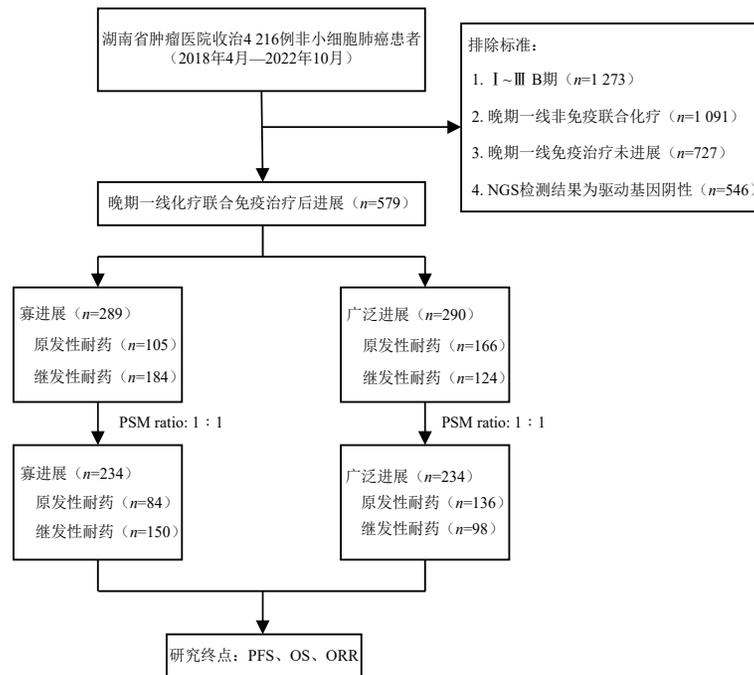


图 1 患者筛选流程图

Fig. 1 Patients screening flowchart

2.2 患者基线特征

共收集 579 例 NSCLC 患者,分为寡进展组与广泛进展组,匹配前队列($n=579$)以 ≥ 60 岁(54.2%)、男性(84.1%)为主,76.7%有吸烟史,90.8%基线未发生脑转移,80.0%肿瘤分期为IV期;有明确组织学诊断的患者中,鳞癌占比最高(60.1%)。基线分析显示,性别($P=0.007$)、吸烟史($P=0.026$)及病理类型($P<0.0001$)组间分布不均衡。为控制混杂偏倚,按 1:1 进行 PSM 后,最终纳入 468 例患者,两组基线特征均达到平衡($P>0.05$)(表 1)。

2.3 进展模式的潜在因素分析

单因素及多因素 Logistic 回归分析显示,性别、吸烟史及病理类型是肺癌进展模式的独立影响因素。男性患者发生寡进展的风险显著增加($OR=0.53, 95\% CI: 0.34\sim 0.84; P=0.007$);有吸烟史的患者发生寡进展的风险较高($OR=0.64, 95\% CI: 0.43\sim 0.95; P=0.026$);病理类型方面,鳞癌患者较腺癌患者更倾向于发生寡进展($OR=0.46, 95\% CI: 0.33\sim 0.65; P<0.001$)。此外,临床分期在统计学上接近显著($OR=1.48, 95\% CI: 0.98\sim 2.24; P=0.060$),但未达显著水平(图 2A)。为评估 PD-L1 数据缺失对整体结论稳健性的潜在影响,采用多重插补法进行敏感性分析。在生成的 5 个插补数据集中,PD-L1 表达水平在两组之间无显著差异($P>0.05$),与原始分析结论

高度一致(图 2B),进一步提示 PD-L1 表达水平在本研究队列中未显示出对进展模式的显著影响。

2.4 基线转移谱与疾病进展转移谱的关联性评估

进一步分析晚期 NSCLC 患者在基线存在转移的不同部位及接受一线免疫联合化疗后的进展情况,结果显示,治疗后部分患者进展部位与基线转移部位高度一致,原有转移灶仍为首次进展的主要靶器官。具体而言,在基线已有转移的部位中,部分患者在治疗后继续出现相同部位的进展(肺 58.2%、骨 12.1%、肝 5.5%、肾上腺 5.2%、脑 2.6%)。而另一部分患者则出现新的转移部位,特别是在肺转移患者中,肺仍然是最常见的进展部位,但肝、骨骼等也成为部分患者的新转移目标(图 3)。

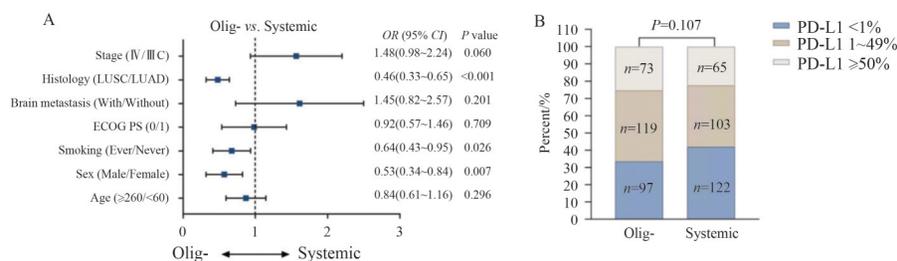
2.5 进展部位分布与时间动态特征分析

进展部位的分布分析显示,寡进展组的转移灶主要分布于肺(66.8%)和淋巴结(24.2%),其次为骨(9.3%)、肾上腺(7.3%)、脑(4.8%)和肝(4.2%);广泛进展组的转移灶同样以肺(62.4%)和淋巴结(42.2%)为主,此外,骨(22.8%)、肝(19.7%)、肾上腺(11.4%)和脑(10.3%)转移率较高。以上结果表明,肺和淋巴结是肺癌进展过程中最常见的受累部位,同时,这两类进展模式在器官分布特征上存在显著差异(图 4A)。进一步分析时间动态特征后发现,进展模式具有显著的时相依赖性:在治疗开始后 8 个

表 1 倾向性评分匹配前后两组患者基线特征对比[例(%)]

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups before and after PSM [n (%)]

基线特征	PSM 前			P	PSM 后			P
	总人群 (n=579)	寡进展 (n=289)	广泛进展 (n=290)		总人群 (n=468)	寡进展 (n=234)	广泛进展 (n=234)	
年龄/岁				0.296				0.405
≥60	314(54.2)	163(56.4)	151(52.1)		247(52.8)	128(54.7)	119(50.9)	
<60	265(45.8)	126(43.6)	139(47.9)		221(47.2)	106(45.3)	115(49.1)	
性别				0.007				0.895
男	487(84.1)	255(88.2)	232(80.0)		401(85.7)	200(85.5)	201(85.9)	
女	92(15.9)	34(11.8)	58(20.0)		67(14.3)	34(14.5)	33(14.1)	
吸烟史				0.026				0.740
是	444(76.7)	233(80.6)	211(72.8)		363(77.6)	183(78.2)	180(76.9)	
否	135(23.3)	56(19.4)	79(27.2)		105(22.4)	51(21.8)	54(23.1)	
ECOG 评分				0.709				0.288
0	83(14.3)	43(14.9)	40(13.8)		66(14.1)	29(12.4)	37(15.8)	
1	496(85.7)	246(85.1)	250(86.2)		402(85.9)	205(87.6)	197(84.2)	
脑转移				0.201				0.645
是	53(9.2)	22(7.6)	31(10.7)		47(10.0)	22(9.4)	25(10.7)	
否	526(90.8)	267(92.4)	259(89.3)		421(90.0)	212(90.6)	209(89.3)	
病理类型				<0.000 1				0.924
鳞癌	348(60.1)	200(69.2)	148(51.0)		293(62.6)	146(62.4)	147(62.8)	
腺癌	231(39.9)	89(30.8)	142(49.0)		175(37.4)	88(37.6)	87(37.2)	
分期				0.060				0.633
ⅢC	116(20.0)	67(23.2)	49(16.9)		86(18.4)	41(17.5)	45(19.2)	
Ⅳ	463(80.0)	222(76.8)	241(83.1)		382(81.6)	193(82.5)	189(80.8)	
PD-L1				0.107				0.128
<1%	219(37.8)	97(33.6)	122(42.1)		198(42.3)	89(38.0)	109(46.6)	
1%~49%	222(38.3)	119(41.2)	103(35.5)		173(37.0)	49(20.9)	48(20.5)	
≥50%	138(23.8)	73(25.3)	65(22.4)		97(20.7)	96(41.0)	77(32.9)	



注：(A) 进展模式影响因素的森林图；(B) 不同进展模式 PD-L1 表达水平比较。

Note: (A) Forest plot of the influence factors of progression patterns; (B) Comparison of PD-L1 expression levels in different progression patterns.

图 2 进展模式的影响因素分析

Fig. 2 Analysis of the influence factors of progression patterns

月内进展的患者中,广泛进展占比较高;而在治疗 10 个月后进展的患者中,寡进展成为主要模式。上述发现提示,临床应根据进展时间窗动态调整治疗策略:对于寡进展患者,可考虑采用局部巩固治疗,

从而优化个体化干预(图 4B)。

2.6 不同进展模式的生存结局分析

生存分析结果显示,进展模式可显著影响晚期 NSCLC 患者的 PFS 和 OS。PSM 前,寡进展组中位

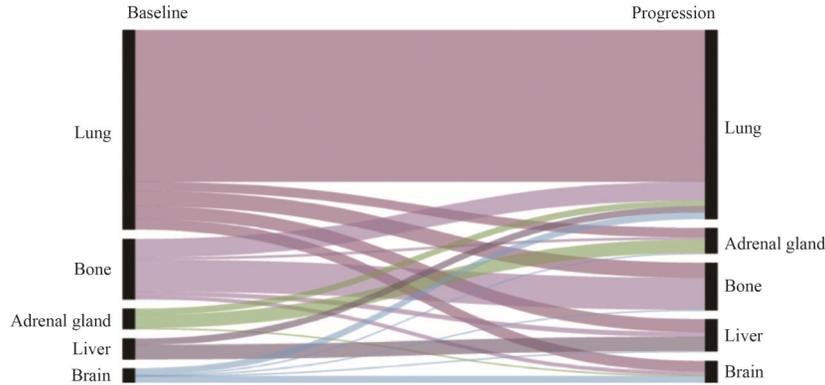
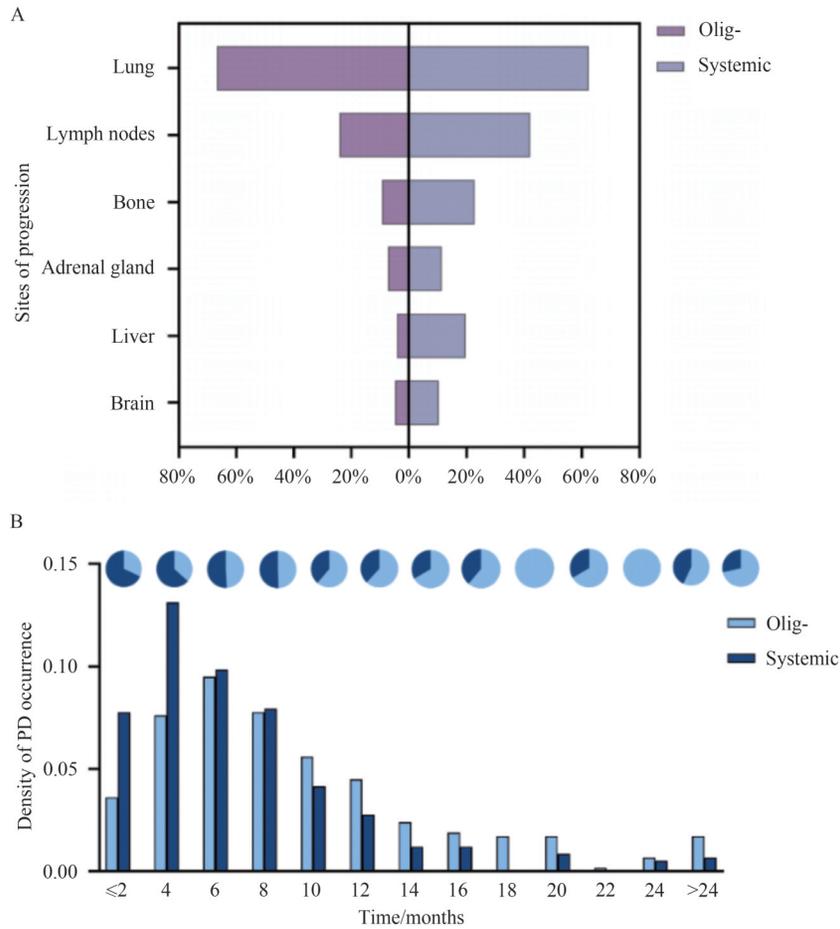


图3 基线转移灶与一线进展部位的桑基流向图

Fig. 3 Sankey diagram depicting the association between baseline metastatic sites and first-line progression locations



注:(A)进展部位分布对比;(B)进展模式的时间动态特征。

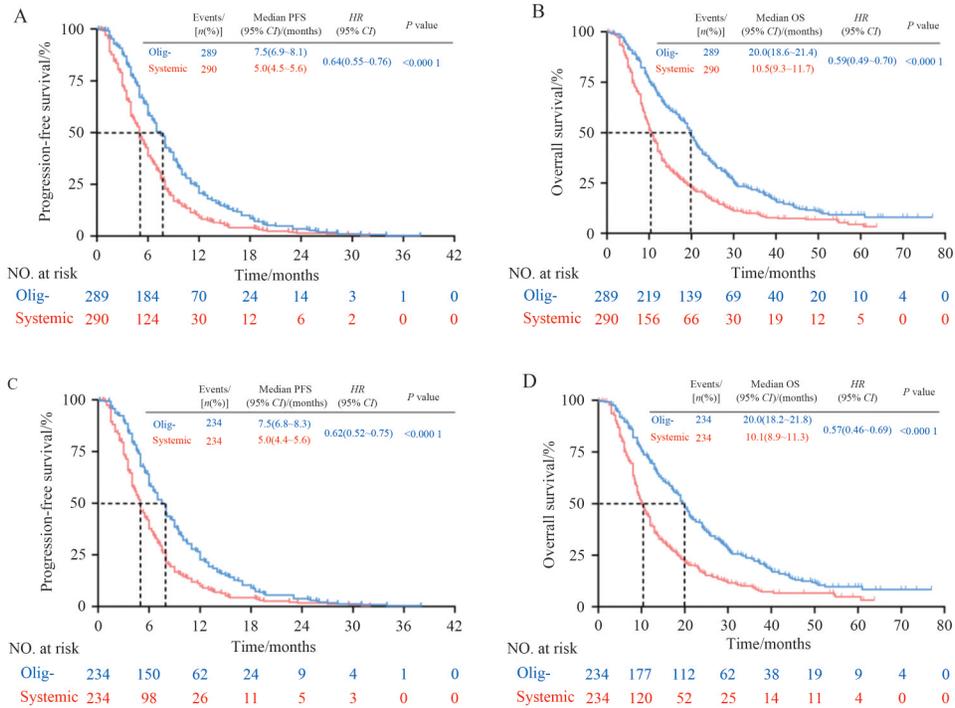
Note: (A) Comparison of progression site distribution; (B) Time-dynamic characteristics of progression patterns.

图4 进展模式的分布与时间动态特征分析

Fig. 4 Distribution of progression patterns and analysis of time-dynamic characteristics

PFS为7.5个月,广泛进展组为5.0个月,寡进展组更具优势($HR=0.64, 95\% CI: 0.55\sim 0.76; P<0.0001$);寡进展组中位OS为20.0个月,广泛进展组为10.5个月,寡进展组OS更长($HR=0.59, 95\% CI: 0.49\sim 0.70; P<0.0001$)(图5A-B)。PSM后,寡进展组中位PFS

为7.5个月,广泛进展组仍保持在5.0个月($HR=0.62, 95\% CI: 0.52\sim 0.75; P<0.0001$);此外,寡进展组中位OS优势持续保持($HR=0.57, 95\% CI: 0.46\sim 0.69; P<0.0001$)(图5C-D)。无论是PSM前还是PSM后,寡进展组在PFS和OS方面均显著优于广泛



注：PSM 前 PFS(A)和 OS(B)对比；PSM 后 PFS(C)和 OS(D)对比。

Note: Comparison of PFS (A) and OS (B) before PSM; Comparison of PFS (C) and OS (D) after PSM.

图 5 寡进展组与广泛进展组 PSM 前后 Kaplan-Meier 曲线对比

Fig. 5 Comparison of Kaplan-Meier curves between oligoprogression group and systemic progression group before and after PSM

进展组。

2.7 进展后接受相同二线治疗模式下的生存结局分析

在接受相同二线化疗联合免疫治疗方案的患者中,寡进展组较广泛进展组表现出更优的生存结局。具体而言,寡进展组中位 PFS2 为 4.7 个月,而广泛进展组为 3.0 个月 ($HR=0.68, 95\% CI: 0.46\sim 1.01; P=0.040$);中位 OS 分别为 28.4 个月与 17.0 个月 ($HR=0.60, 95\% CI: 0.39\sim 0.92; P=0.012$)(图 6A-B)。在接受化疗联合免疫及抗血管生成药物治疗的患者中,寡进展组同样表现出显著的生存优势,中位 PFS2 为 6.0 个月,而广泛进展组为 3.5 个月 ($HR=0.71, 95\% CI: 0.49\sim 1.02; P=0.045$);中位 OS 分别为 22.6 个月与 13.0 个月 ($HR=0.60, 95\% CI: 0.41\sim 0.88; P=0.005$)(图 6C-D)。上述结果提示,即便进展后接受相同治疗方案,寡进展患者仍有明显的生存获益,其优势不仅限于一线治疗,亦在后续系统治疗中持续存在。

2.8 不同进展模式下原发性与继发性耐药患者的生存结局分析

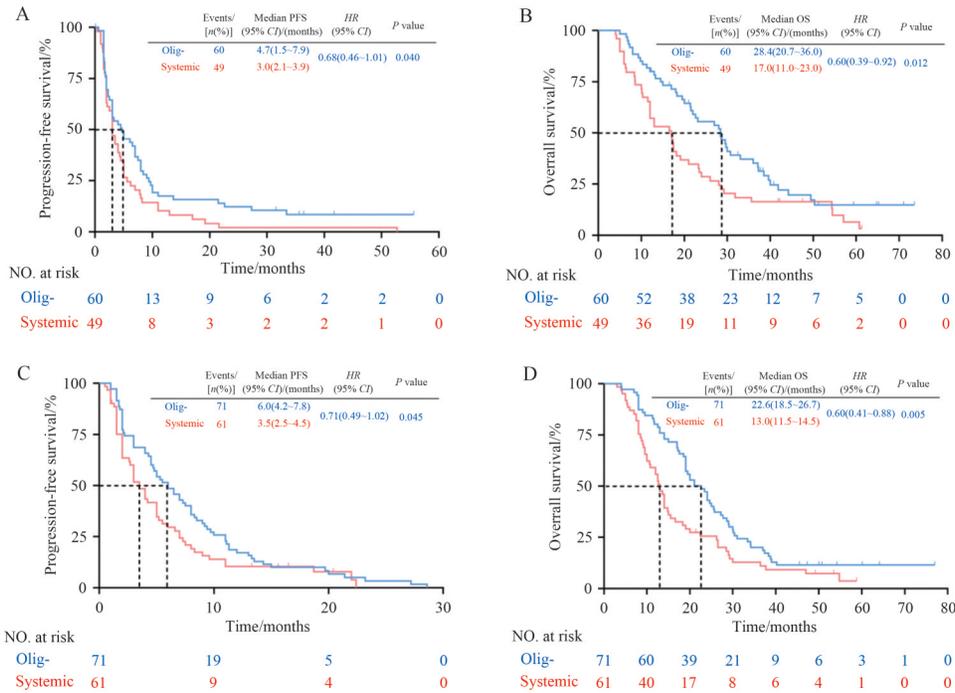
2.8.1 寡进展队列生存结局分析

在寡进展队列中,PSM 前,继发性耐药组中位 PFS 为 10.0 个月,显著长于原发性耐药组的 3.8 个月 ($HR=6.47, 95\% CI:$

4.24~9.88; $P<0.000 1$);继发性耐药组中位 OS 为 24.3 个月,显著长于原发性耐药组的 9.0 个月 ($HR=2.94, 95\% CI: 2.10\sim 4.10; P<0.000 1$)(图 7A-B)。PSM 后,继发性耐药组中位 OS 为 25.7 个月,而原发性耐药组为 8.1 个月,且死亡风险增加 ($HR=3.16, 95\% CI: 2.17\sim 4.58; P<0.000 1$)(图 7C-D)。PSM 前后分析显示,继发性耐药患者的 PFS 和 OS 均显著优于原发性耐药患者。

2.8.2 广泛进展队列生存结局分析

在广泛进展队列中,PSM 前,继发性耐药组中位 PFS 为 8.5 个月,显著长于原发性耐药组的 3.3 个月 ($HR=4.76, 95\% CI: 3.60\sim 6.28; P<0.000 1$);继发性耐药组中位 OS 为 14.5 个月,显著长于原发性耐药组的 7.5 个月 ($HR=2.13, 95\% CI: 1.77\sim 2.72; P<0.000 1$)(图 8A-B)。PSM 后,继发性耐药组中位 PFS 为 8.0 个月,显著长于原发性耐药组的 3.5 个月 ($HR=4.71, 95\% CI: 3.47\sim 6.40; P<0.000 1$);继发性耐药组中位 OS 为 14.5 个月,原发性耐药组为 8.0 个月;继发性耐药组仍然维持优越的生存结局 ($HR=2.07, 95\% CI: 1.58\sim 2.70; P<0.000 1$)(图 8C-D)。无论 PSM 前还是 PSM 后,继发性耐药组患者的 PFS 和 OS 均显著优于原发性耐药组患者,提示两类耐药模式患者的生存结局存在显著差异。

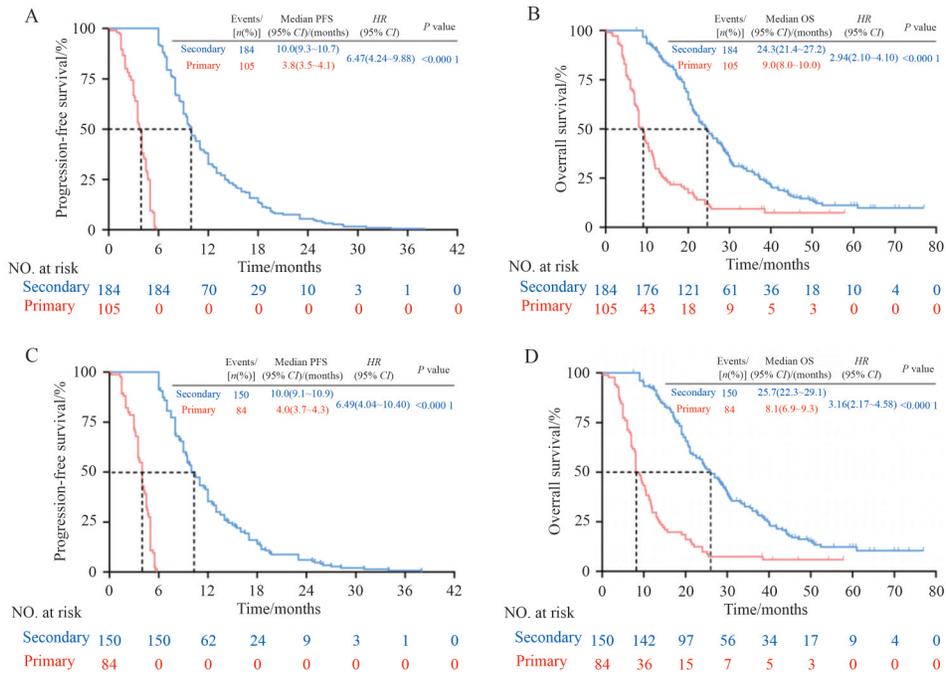


注：接受化疗联合免疫治疗患者的PFS2(A)及OS(B)对比；接受化疗联合免疫及抗血管生成治疗患者的PFS2(C)及OS(D)对比。

Note: Comparison of PFS2 (A) and OS (B) in patients treated with chemotherapy plus immunotherapy; Comparison of PFS2 (C) and OS (D) in patients treated with chemotherapy plus immunotherapy or anti-angiogenic therapy.

图6 相同二线治疗模式下寡进展组与广泛进展组患者的Kaplan-Meier曲线对比

Fig. 6 Comparison of Kaplan-Meier curves between oligoprogession group and systemic progression group treated with identical second-line therapy

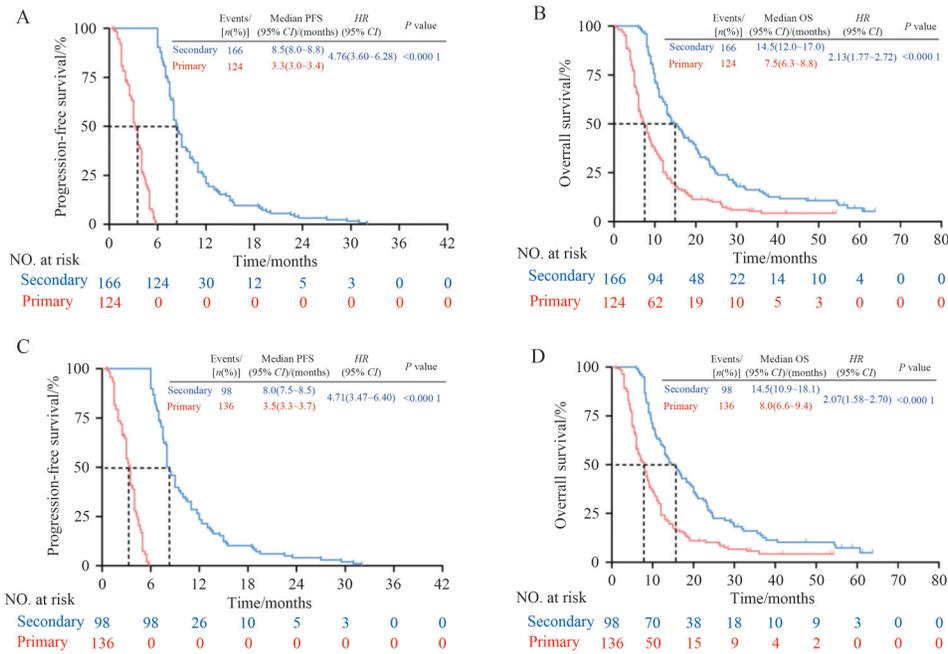


注：PSM前PFS(A)和OS(B)对比；PSM后PFS(C)和OS(D)对比。

Note: Comparison of PFS (A) and OS (B) before PSM; Comparison of PFS (C) and OS (D) after PSM.

图7 PSM前后寡进展队列原发性与继发性耐药患者Kaplan-Meier曲线对比

Fig. 7 Comparison of Kaplan-Meier curves between primary resistance and secondary resistance in the oligoprogession cohort before and after PSM



注：PSM 前 PFS(A)和 OS(B)对比；PSM 后 PFS(C)和 OS(D)对比。

Note: Comparison of PFS (A) and OS (B) before PSM; Comparison of PFS (C) and OS (D) after PSM.

图 8 广泛进展队列原发性耐药与继发性耐药患者 PSM 前后 Kaplan-Meier 曲线对比

Fig. 8 Comparison of Kaplan-Meier curves between primary resistance parents and secondary resistance parents in the systemic progression cohort before and after psm

2.9 未接受局部巩固治疗患者的生存结局分析

为更客观地评估寡进展模式本身对预后的影响,本研究进一步对寡进展患者中未接受局部巩固治疗的亚组进行了分析。在 289 例寡进展患者中,共有 266 例(92.0%)在首次疾病进展后未接受任何形式的局部巩固治疗。生存分析结果显示,即使未行局部巩固治疗,患者仍表现出较好的长期生存,中位 OS 为 19.0 个月(95% CI: 17.1~20.9)(图 9),提示寡进展模式本身可能具有独立的生物学特征,与更优的生存结局密切相关,其生存获益并非完全依赖于后续局部治疗。

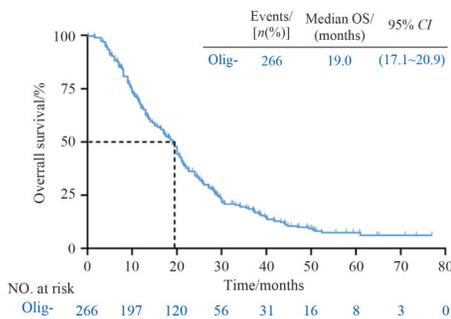


图 9 未接受局部巩固治疗患者 Kaplan-Meier 曲线
 Fig. 9 Kaplan-Meier Survival Curves for Patients Without Local Consolidative Therapy

2.10 不同进展模式的 ORR 比较

在一线免疫联合化疗治疗期间,寡进展组患者 ORR 为 63.7%,广泛进展组为 41.0%($P<0.0001$),表明进展模式与初始治疗反应密切相关:寡进展患者对一线免疫联合化疗敏感性更高(图 10)。

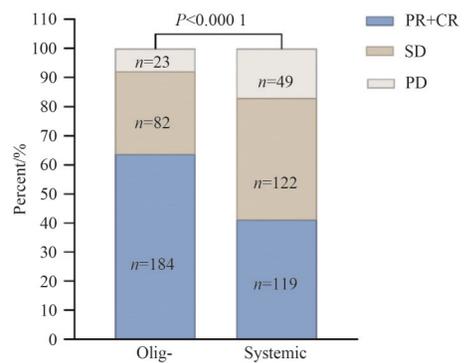


图 10 不同进展模式患者的 ORR 对比
 Fig. 10 Comparison of ORR in patients with different progression patterns

3 讨论

本研究通过回顾性分析晚期 NSCLC 患者免疫联合化疗后的进展模式及不同进展模式下耐药类

型对生存结局的影响,结果显示,男性、有吸烟史及鳞癌患者更倾向于发生寡进展;寡进展患者中位 PFS 和 OS 均显著优于广泛进展者,提示寡进展模式与较好的预后密切相关。这一发现与相关研究一致,表明肺癌患者的疾病进展与治疗反应之间有着紧密联系,且患者预后受到进展模式的显著影响^[19]。

通过分析晚期 NSCLC 患者基线转移灶不同部位及其接受一线免疫联合化疗后的进展情况,发现原转移灶是首次进展的首要靶器官。进一步分析发现,不同转移部位(如肝、骨和脑等)的“同部位进展”发生率存在显著差异,其潜在机制可能与以下因素密切相关:(1)免疫微环境的耐药性。在转移灶的免疫微环境中,肿瘤细胞可能通过多种机制逃避免疫监视,从而导致免疫治疗的疗效受到限制。不同转移部位(如肺、骨、肝、肾上腺和脑)具有各自特有的免疫抑制微环境,可能为肿瘤细胞提供了逃避免疫系统攻击的机会,导致免疫治疗后转移灶持续进展^[20]。(2)肿瘤异质性。在不同转移灶中,肿瘤细胞可能通过改变基因表达模式或产生新的免疫逃逸机制来抵抗免疫治疗。这种异质性可能导致某些转移灶即使在免疫联合化疗后仍然能够继续进展^[21]。(3)转移部位的特异性免疫逃逸机制。不同转移部位(如肺、骨、肝和脑等)可能通过不同的免疫逃逸机制影响免疫治疗效果^[22]。例如,脑转移的免疫逃逸可能与血脑屏障限制有关,免疫治疗药物难以有效渗透至脑组织,从而导致脑转移治疗效果不佳。而肝和骨骼的免疫抑制环境也可能影响治疗效果,导致这些部位的转移灶继续进展^[23]。

进一步分析发现,两组进展部位的空间分布在差异:寡进展组以肺及淋巴结为主要进展部位,而广泛进展组则呈多器官弥散性播散,除肺和淋巴结外,骨、肝、肾上腺和脑转移的进展率显著升高。这与既往基于 EGFR 突变人群的研究结果一致^[15]。本队列中,骨转移是除肺、淋巴结外最常见的远处进展部位。SEER 数据库也证实,在肺腺癌及鳞癌亚型中,骨转移分别约占 35.1% 和 33.3%,显著高于脑、肝等其他器官^[24],其机制可能与以下因素相关:(1)免疫抑制微环境。骨转移灶内富集骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)及肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM),通过 TGF- β 、IL-10 等介导 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药^[25]。

(2)血流动力学优势。长骨及椎体血窦低流速、高黏附特性利于循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)滞留,红骨髓高表达 SCF/CXCL12,为肿瘤细胞提供存活信号^[26]。(3)溶骨-促瘤循环。肿瘤外泌体(miR-21、TGF- β)激活破骨细胞,骨基质降解释放 IGF-1、TGF- β ,加速肿瘤细胞增殖与骨破坏^[27]。上述结果不仅揭示了 NSCLC 不同进展模式的生物学基础,还提示针对骨转移的早期干预(如局部放疗)有望改善患者预后。

免疫治疗的早期阶段,广泛进展发生率较高,其机制可能涉及:(1)肿瘤免疫逃逸。虽然 ICIs 阻断了 PD-1/PD-L1 信号,但肿瘤细胞可通过表观遗传上调 PD-L1 表达,持续抑制 T 细胞功能^[28]。(2)肿瘤微环境重塑。肿瘤组织募集 Treg 和 MDSC,并分泌 TGF- β 、IL-10,形成抑制性微环境;缺氧条件下, HIF-1 α 激活,促进糖酵解及乳酸堆积,阻碍效应 T 细胞浸润^[29]。(3)系统免疫耗竭。长期抗原刺激诱导 T 细胞终末分化,免疫应答持续下降,导致肿瘤广泛进展^[30]。在治疗超过 10 个月后,寡进展成为晚期患者的主要进展模式,这可能反映了免疫压力下发生的克隆选择。一方面,持续 ICIs 治疗促使少数耐药亚群扩增,可能通过新抗原丢失、PD-L1 表达上调或替代免疫逃逸途径获得局部生长优势^[31]。另一方面,Treg、MDSC 浸润增加及效应 T 细胞功能耗竭为耐药克隆提供了“庇护所”,最终表现为局部病灶复发^[32]。

对于早期发生广泛进展的患者,建议采用系统性联合方案(如双免、免疫联合抗血管生成),必要时可在安全窗内优化免疫药物剂量,进一步提高 ORR 并延缓广泛进展。对于晚期寡进展患者,推荐局部巩固治疗(立体定向放疗、射频消融或手术巩固),以清除耐药克隆,防止系统性恶化。随访密度应分层管理:早期广泛进展者每 4~6 周进行一次影像学评估,密切监测病情;寡进展者若整体稳定,复查间隔可延长至 8~12 周,并依据局部病灶变化动态调整后续方案。

耐药模式分析显示,继发性耐药患者中位 PFS 和 OS 均优于原发性耐药患者,且在寡进展人群中差异更为显著。现有证据表明,继发性耐药患者初始治疗应答良好,提示其肿瘤免疫微环境仍保留了一定的免疫敏感性,且增殖动力学相对缓慢;寡进展状态为后续局部治疗提供了可干预窗口,从而延长生存期。相比之下,原发性耐药患者因肿瘤内在侵

袭性强、早期即呈广泛播散,后续治疗受限,疗效不佳^[33]。因此,一线化疗联合免疫治疗后早期鉴别耐药类型并分层管理,有望改善总体疗效。

值得注意的是,本研究还观察到寡进展与广泛进展患者之间存在显著的生存差异,这一现象可能与肿瘤内在的空间和克隆异质性密切相关。多区域测序研究(TRACERx)^[34]证实,染色体不稳定性与克隆多样性与不良预后显著相关,提示广泛进展代表更复杂的克隆演化及系统性耐药过程。已有针对免疫耐药的测序研究揭示了若干关键分子机制,如JAK1/2与B2M缺陷、IFN- γ 信号通路异常等,均可导致免疫逃逸^[35-36];此外,STK11/KEAP1共突变及WNT/ β -catenin通路激活常与免疫“冷”型微环境相关,这些分子改变可部分解释广泛进展患者免疫应答受限及预后不良的生物学基础^[37]。相对而言,寡进展患者可能存在较低的突变负荷和较慢的克隆进化速率,并在部分病灶中保留免疫应答特征^[38]。若干小样本的NGS及多组学研究提示,其驱动基因谱可能不同于广泛进展型,但目前证据有限^[39]。未来需结合多区域或配对进展病灶的基因组及免疫组学研究,以进一步揭示不同进展模式的内在生物学特征,为免疫耐药后个体化治疗提供分子学依据。

本研究的创新之处在于深入探讨了晚期NSCLC患者在免疫联合化疗治疗后的进展模式及耐药类型对生存结局的影响,为临床分层治疗决策提供了新依据。但受单中心、回顾性设计所限,病例选择及信息偏倚不可避免。最关键的限制是未收集进展后治疗信息。临床上,寡进展患者常接受局部巩固并维持免疫治疗,而广泛进展患者通常需更换全身治疗方案。因此,二者产生的生存差异可能混杂后续治疗效应,而非单纯反映生物学差异。未来需开展前瞻性、多中心研究,在统一后续干预的前提下验证进展模式的独立预后价值,并结合肿瘤微环境、免疫逃逸通路及基因突变等特征,为肺癌患者提供更精准的个体化治疗方案。

参考文献

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
[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): 249-274. DOI: 10.6004/jnccn.2204.0023.

[3] BORGHAEI H, LANGER C J, GADGEEL S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 124-129. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.004.
[4] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28): 2518-2527. DOI: 10.1200/JCO.19.00934.
[5] GRAY J E, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 288-293. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
[6] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1675-1684. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0412.
[7] DE CASTRO G Jr, KUDABA I, WU Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1986-1991. DOI: 10.1200/JCO.21.02885.
[8] SHIRAIISHI Y, NOMURA S, SUGAWARA S, et al. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naive advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(11): 877-887. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00185-1.
[9] PASSARO A, BRAHMER J, ANTONIA S, et al. Managing resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: treatment and novel strategies [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 598-610. DOI: 10.1200/JCO.21.01845.
[10] PATEL P H, PALMA D, MCDONALD F, et al. The dandelion dilemma revisited for oligoprogression: treat the whole lawn or weed selectively? [J]. *Clin Oncol*, 2019, 31(12): 824-833. DOI: 10.1016/j.clon.2019.05.015.
[11] HELLMAN S, WEICHSELBAUM R R. Oligometastases [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
[12] DINGEMANS A C, HENDRIKS L E L, BERGHMANS T, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(12): 2109-2119. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.07.025.
[13] FRIEDES C, YEGYA-RAMAN N, ZHANG S Q, et al. Patterns of failure in metastatic NSCLC treated with first line pembrolizumab and use of local therapy in patients with oligoprogression [J]. *Clin Lung Cancer*, 2024, 25(1): 50-60. e6. DOI: 10.1016/j.clc.2023.09.002.
[14] XU Y J, LI H, FAN Y. Progression patterns, treatment, and prognosis beyond resistance of responders to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642883. DOI: 10.3389/fonc.2021.642883.
[15] CHAI R, YIN Y, CAI X W, et al. Patterns of failure in patients

- with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 724722. DOI: 10.3389/fonc.2021.724722.
- [16] TSAI C J, YANG J T, SHAVERDIAN N, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2024, 403(10422): 171–182. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3.
- [17] SUN Z R, WEN J X, CUI W X, et al. Additions and subtractions of radiotherapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer under the era of immunotherapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 214: 104853. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104853.
- [18] OWEN D H, ISMAILA N, FREEMAN-DAILY J, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2024.1 [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(20): e44–e59. DOI: 10.1200/JCO.24.00762.
- [19] NGUYEN K T, SAKTHIVEL G, MILANO M T, et al. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(12): 4998–5011. DOI: 10.21037/jtd-22-536.
- [20] YU J L, KONG X N, FENG Y. Tumor microenvironment-driven resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer: strategies for Cold-to-Hot tumor transformation [J]. *Cancer Drug Resist*, 2025, 8: 21. DOI: 10.20517/cdr.2025.14.
- [21] ROERDEN M, SPRANGER S. Cancer immune evasion, immunoeediting and intratumour heterogeneity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(5): 353–369. DOI: 10.1038/s41577-024-01111-8.
- [22] ZHOU S J, XIE J J, HUANG Z Q, et al. Anti-PD-(L)₁ immunotherapy for brain metastases in non-small cell lung cancer: Mechanisms, advances, and challenges [J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 166–179. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.043.
- [23] ZHU L L, YU X Z, TANG X J, et al. Evolving landscape of treatments targeting the microenvironment of liver metastases in non-small cell lung cancer [J]. *Chin Med J*, 2024, 137(9): 1019–1032. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002981.
- [24] XIE T, QIU B M, LUO J, et al. Distant metastasis patterns among lung cancer subtypes and impact of primary tumor resection on survival in metastatic lung cancer using SEER database [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22445. DOI: 10.1038/s41598-024-73389-6.
- [25] ZHU Y J, CHANG X S, ZHOU R, et al. Bone metastasis attenuates efficacy of immune checkpoint inhibitors and displays “cold” immune characteristics in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2022, 166: 189–196. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.03.006.
- [26] XUE M, MA L, ZHANG P P, et al. New insights into non-small cell lung cancer bone metastasis: mechanisms and therapies [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(14): 5747–5763. DOI: 10.7150/ijbs.100960.
- [27] YANG Q, WANG W, CHENG D Z, et al. Non-coding RNA in exosomes: Regulating bone metastasis of lung cancer and its clinical application prospect [J]. *Transl Oncol*, 2024, 46: 102002. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.102002.
- [28] VILLARUZ L C, BLUMENSCHNIG G R Jr, OTTERSON G A, et al. Emerging therapeutic strategies for enhancing sensitivity and countering resistance to programmed cell death protein 1 or programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2023, 129(9): 1319–1350. DOI: 10.1002/cncr.34683.
- [29] KHALAF K, HANA D, CHOU J T, et al. Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656364. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656364.
- [30] LIU B L, HU X D, FENG K C, et al. Temporal single-cell tracing reveals clonal revival and expansion of precursor exhausted T cells during anti-PD-1 therapy in lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 108–121. DOI: 10.1038/s43018-021-00292-8.
- [31] DIJKSTRA K K, VENDRAMIN R, KARAGIANNI D, et al. Subclonal immune evasion in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(10): 1833–1849. e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.06.012.
- [32] KONEN J M, WU H Y, GIBBONS D L. Immune checkpoint blockade resistance in lung cancer: emerging mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(6): 520–536. DOI: 10.1016/j.tips.2024.04.006.
- [33] PANG K, SHI Z D, WEI L Y, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66: 100907. DOI: 10.1016/j.drug.2022.100907.
- [34] JAMAL-HANJANI M, WILSON G A, MCGRANAHAN N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2109–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1616288.
- [35] MARINIELLO A, BORGEAUD M, WEINER M, et al. Primary and acquired resistance to immunotherapy with checkpoint inhibitors in NSCLC: from bedside to bench and back [J]. *Bio-Drugs*, 2025, 39(2): 215–235. DOI: 10.1007/s40259-024-00700-2.
- [36] MEYER M L, FITZGERALD B G, PAZ-ARES L, et al. New promises and challenges in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 2024, 404(10454): 803–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01029-8.
- [37] FRISONE D, FRIEDLAENDER A, ADDEO A, et al. The landscape of immunotherapy resistance in NSCLC [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 817548. DOI: 10.3389/fonc.2022.817548.
- [38] FALK M, TIEMANN M, FICKER J H, et al. To be or low TMB (tumor mutational burden) [J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(2): 667–669. DOI: 10.21037/ter-24-1916.
- [39] RASHDAN S, IYENGAR P, MINNA J D, et al. Narrative review: molecular and genetic profiling of oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(7): 3351–3368. DOI: 10.21037/tlcr-21-448.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 黄皎, 张澳归, 张永昌, 等. 非小细胞肺癌不同进展模式的临床特征与治疗结局分析[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(5): 618–629. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.07.

Cite this article as: HUANG Jiao, ZHANG Aogui, ZHANG Yongchang, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes analysis of different progression patterns in non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 618–629. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.07.