

# 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 的研究进展<sup>Δ</sup>

朱怡璇<sup>1,2\*</sup>, 汪 洋<sup>2</sup>, 王彤敏<sup>2#</sup>(1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000; 2. 云南省第一人民医院胃肠与减重代谢外科, 昆明 650100)

中图分类号 R969.3; R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)02-0239-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.18



**摘要** 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的靶向药物,但长期使用会不可避免地出现耐药。EGFR-TKIs 耐药后会改变肿瘤微环境,而EGFR-TKIs耐药的NSCLC患者可重新从免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗中获益,但其肿瘤微环境变化较为复杂,疗效并不明确。本文通过对ICIs治疗EGFR-TKIs耐药NSCLC患者的临床研究进行综述发现,对于EGFR-TKIs耐药的NSCLC患者,ICIs单药治疗的效果并不明确,需要寻找其他相关生物标志物来筛选获益人群;ICIs+EGFR-TKIs存在潜在毒性,不建议临床选用;ICIs+化疗的疗效尚存在争议,建议临床谨慎应用;ICIs+抗血管内皮生长因子(VEGF)药物具有协同增效的作用,但可能会增加不良事件发生率;ICIs+化疗+抗VEGF药物治疗表现出不错的疗效,且不良事件发生率与单一化疗相当;淋巴细胞激活基因3抑制剂等ICIs新药还处于临床研究或临床前研究阶段,但其可能成为新的有前景的治疗方法。

**关键词** 免疫检查点抑制剂;非小细胞肺癌;EGFR-TKIs;耐药

## Research progress of immune checkpoint inhibitors in the treatment of EGFR-TKIs-resistant NSCLC

ZHU Yixuan<sup>1,2</sup>, WANG Yang<sup>2</sup>, WANG Tongmin<sup>2</sup>(1. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. Dept. of Gastrointestinal and Metabolic Surgery for Weight Loss, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650100, China)

**ABSTRACT** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are targeted drugs for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), but long-term use inevitably leads to drug resistance. Resistance to EGFR-TKIs can alter the tumor microenvironment, and patients with NSCLC resistant to EGFR-TKIs can regain the benefits of immune checkpoint inhibitors (ICIs), but the changes in the tumor microenvironment are complex and the efficacy is unclear. This article reviews the clinical studies of ICIs in the treatment of EGFR-TKIs-resistant NSCLC, and finds that for patients with EGFR-TKIs-resistant NSCLC, the efficacy of ICIs as a single agent is unclear, and other relevant biomarkers need to be found to screen the beneficiary population. ICIs+EGFR-TKIs have potential toxicity and are not recommended for clinical use. There is controversy about the efficacy of ICIs+chemotherapy, and it is recommended to use it cautiously in clinical practice. ICIs+anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drug therapy has a synergistic effect, but may increase the incidence of adverse events. ICIs+chemotherapy+anti-VEGF drug have a synergistic effect and the incidence of adverse events is similar to that of chemotherapy. New ICIs such as lymphocyte activating gene 3 inhibitors are still in the clinical research stage or preclinical research stage, but they may be a new promising treatment.

**KEYWORDS** immune checkpoint inhibitors; non-small cell lung cancer; EGFR-TKIs; drug resistance

肺癌是我国最为常见的癌症类型之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总

病例的85%,其最常见的驱动基因突变是EGFR基因突变<sup>[1]</sup>。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)可延长EGFR基因突变型晚期NSCLC患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),但长期使用会不可避免地出现耐药问题,因此迫切需要探索有效的个体化治疗策略以满足这部分患者的临床需求<sup>[1]</sup>。

<sup>Δ</sup>基金项目 云南省科技厅科技计划项目(No.202401AY070001-038)

\* 第一作者 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 2931335920@qq.com

# 通信作者 主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:肿瘤免疫。E-mail: Tongmin420@163.com

免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 是维持机体免疫耐受和减少生理免疫反应致组织损伤的共抑制性信号通路分子, 但肿瘤细胞可利用该分子实现免疫逃逸。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 可通过阻断免疫细胞或肿瘤细胞表面的 ICs 与其配体结合, 恢复机体抗肿瘤细胞的免疫应答, 从而发挥抗肿瘤作用。目前, 已获批用于临床治疗晚期 NSCLC 的 ICIs 主要包括程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂、程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂, 其中 PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗, PD-L1 抑制剂包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、舒格利单抗, 而伊匹木单抗、替西木单抗、卡度尼利单抗等 CTLA-4 抑制剂尚未获批用于肺癌的临床治疗。

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 重塑是 EGFR-TKIs 耐药的一种潜在机制, 包括 ICs 上调<sup>[2]</sup>。PD-L1 不仅与 EGFR 基因突变之间存在调节关系, 而且和 EGFR-TKIs 耐药也有所关联: EGFR-TKIs 耐药可导致 EGFR 基因突变 NSCLC 患者体内 PD-L1 的表达上调<sup>[3]</sup>; 此外, 当 EGFR-TKIs 耐药发生时, 患者体内淋巴细胞激活基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 的表达将增加<sup>[4]</sup>。由此可见, EGFR-TKIs 耐药的 NSCLC 患者可重新从 ICIs 治疗中获益, 但其 TME 变化较为复杂, 疗效并不明确。本文通过对 ICIs 治疗 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 的临床研究进行综述, 探讨 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者的免疫治疗方案, 旨在为该类患者的抗肿瘤治疗提供参考。

## 1 EGFR-TKIs 耐药后的 TME 变化

短期 EGFR-TKIs 治疗不仅可以消除肿瘤细胞, 而且可以在初始反应期内调节 TME 中免疫介导的细胞毒性; 但 EGFR-TKIs 耐药发生后, 这种积极的治疗作用将被逆转, 致使体内 TME 变得更为复杂<sup>[5]</sup>。由此可见, 肿瘤细胞可通过改变其 TME 来适应和抵抗 EGFR-TKIs 的治疗。

### 1.1 TME 中细胞因子的变化

恶性肿瘤相关成纤维细胞分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 可以诱发肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 耐药<sup>[6]</sup>。对 EGFR-TKIs 耐药的肿瘤细胞可导致 T 细胞分泌的  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 水平明显降低<sup>[7]</sup>。以上研究表明, 对 EGFR-TKIs 耐药的肿瘤细胞可能通过上调 HGF 或下调 IFN- $\gamma$  的分泌来逃避肿瘤细胞介导的免疫反应。

## 1.2 TME 中免疫细胞的变化

EGFR-TKIs 耐药肺腺癌患者的细胞毒性 T 细胞比例明显低于其初始活检结果, 且其体内表达吡嗪胺 2, 3-双加氧酶 1 的巨噬细胞数量明显增加并倾向于 M2 样极化, 对肿瘤细胞的吞噬作用明显减弱<sup>[8-9]</sup>。在对 EGFR-TKIs 治疗产生耐药的 NSCLC 患者血液中, 有研究者观察到髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 数量的增加<sup>[10]</sup>。MDSCs 可削弱机体的抗肿瘤能力, 影响免疫疗法的效果, 故靶向 MDSCs 已成为提高免疫疗法成功率的关键策略<sup>[11]</sup>。以上研究表明, EGFR-TKIs 耐药发生后, 肿瘤细胞可重塑 TME 中免疫细胞表型, 降低 EGFR-TKIs 的抗肿瘤疗效。

### 1.3 TME 中 ICs 的变化

PD-L1 是 PD-1 的配体, 阻断 PD-L1 可恢复 T 细胞功能<sup>[1]</sup>。EGFR-TKIs 耐药发生后, 肿瘤比例分数 (tumor proportion score, TPS)  $\geq 50\%$  的患者比例增加了 14%, 其中 EGFR 基因 T790M 阴性肿瘤患者的比例增加最为明显<sup>[12]</sup>。此外, 其他抑制性 ICs 基因 (如 PD-1、LAG3) 和刺激性 ICs 基因 (如 CD27) 的表达均在 EGFR-TKIs 耐药发生后明显增加<sup>[7, 13]</sup>。上述研究表明, EGFR-TKIs 耐药患者体内存在不同的 ICs 表达, 并可通过 ICIs 重新激活机体免疫系统, 进而使这类患者从以 ICIs 为基础的治疗中获益。

## 2 EGFR-TKIs 耐药患者的 ICIs 单药治疗策略

ICIs 在肺癌治疗领域取得了部分成功, 但 EGFR-TKIs 耐药患者在其单药治疗中的获益有限。一项多中心 III b/IV 期临床研究纳入了既往接受过其他治疗的转移性 NSCLC 患者, 结果显示, 其中接受 PD-1 抑制剂 (纳武利尤单抗) 治疗的 EGFR 基因突变型和 EGFR 基因野生型患者的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 均不足 20%<sup>[14]</sup>。CHECKMATE 057 是一项 III 期临床研究, 纳入了 82 例 EGFR-TKIs 治疗失败后接受纳武利尤单抗治疗的 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者, 结果显示, 与多西他赛相比, 接受纳武利尤单抗治疗的患者的总生存期 (overall survival, OS) 未显著延长 [风险比 (hazard ratio, HR) = 1.18, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 0.69~2.00]<sup>[15]</sup>。美国临床肿瘤学会开展的 WJOG8515L 试验纳入了 EGFR-TKIs 治疗后疾病进展 (progressive disease, PD) 的 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者, 结果表明, 纳武利尤单抗的疗效明显低于含铂类化疗方案 [客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 9.6%、36.0%, DCR 分别为 38.4%、76.0%, 中位 PFS (median PFS, mPFS) 分别为 1.7、5.6 个月], 而这种差异并不受患者体内 PD-L1 表达的影响<sup>[16-17]</sup>。一项荟萃分析对 EGFR-TKIs 耐药的 EGFR 基因突变型晚期 NSCLC 患者经 ICIs

(包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗)治疗后的效果进行了评估。该研究共纳入了CHECKMATE 057、KEYNOTE-010和POPLAR 3项研究,结果显示,在OS方面,EGFR基因突变型患者接受ICIs治疗的效果不如多西他赛<sup>[18]</sup>。以上研究结果表明,对于EGFR-TKIs耐药的EGFR基因突变型NSCLC患者,ICIs单药治疗的效果并不优于化疗。

虽然以上研究提示,ICIs单药治疗EGFR-TKIs耐药的EGFR基因突变型NSCLC患者的疗效不甚理想,但来自ATLANTIC、BIRCH等研究的数据却并不支持上述观点。ATLANTIC研究探讨了度伐利尤单抗治疗EGFR-TKIs耐药NSCLC患者的效果,结果显示,EGFR突变阳性/ALK突变阳性和PD-L1肿瘤细胞表达 $\geq 25\%$ 的患者的ORR为12.2%,中位OS(median OS, mOS)为13.3个月<sup>[19]</sup>。BIRCH研究是一项针对NSCLC患者的II期临床试验,评估了阿替利珠单抗用于EGFR-TKIs耐药患者的疗效,结果显示,无论患者是否发生EGFR基因突变,其均可获得一定的治疗获益,尤其是PD-L1高表达的EGFR基因突变患者,其ORR可达31%<sup>[20]</sup>。一项基于随机对照试验的荟萃分析评估了帕博利珠单抗用于EGFR-TKIs耐药且PD-L1突变阳性的晚期NSCLC患者的疗效,也得出了类似的结论,即帕博利珠单抗的治疗效果优于多西他赛<sup>[21]</sup>。以上数据表明,ICIs单药治疗EGFR-TKIs耐药NSCLC患者的效果并不明确,其效果可能与患者体内PD-L1的表达水平有关,PD-L1高表达的EGFR-TKIs耐药患者更有可能从ICIs单药治疗中获益<sup>[22]</sup>。由此可见,临床可尝试应用ICIs单药治疗EGFR-TKIs耐药NSCLC患者,但仍需寻找其他相关的生物学标志物来筛选获益人群。

### 3 EGFR-TKIs耐药患者的ICIs联合治疗策略

#### 3.1 ICIs+EGFR-TKIs

EGFR基因突变可通过激活EGFR信号通路来上调PD-L1的表达并促进肿瘤细胞免疫逃逸,提示ICIs与EGFR-TKIs的联合方案可能是EGFR-TKIs耐药患者临床治疗的理想选择<sup>[3]</sup>。一项研究评价了纳武利尤单抗联合厄洛替尼治疗EGFR-TKIs耐药的EGFR基因突变型NSCLC患者的效果,结果显示,经联合方案治疗后,患者的ORR为15%,反应持续时间长达38.2个月,但有20%的患者发生了III级不良事件<sup>[23]</sup>。TATTON试验(Ib期试验)结果显示,对于既往接受过EGFR-TKIs治疗的EGFR基因突变型晚期NSCLC患者,度伐利尤单抗联合奥希替尼治疗的ORR为43%(95%CI为23%~66%),但超过20%的患者发生了不良事件,主要表现为皮疹、呕吐、腹泻等,且因部分患者出现间质性肺炎最后中止了该研究的进一步评价<sup>[24]</sup>。GEFTREM是一项I期临床研

究,纳入了EGFR基因突变且接受第一代EGFR-TKIs类药物治疗后进展的患者,给予替西木单抗+吉非替尼联合治疗后,72%的患者被评估为疾病稳定(stable disease, SD)、完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR),mPFS为2.2个月(95%CI为1.8~4.2),但III级不良事件的发生率为81%,主要表现为腹泻(30%)和肝酶升高(15%),该研究因药物毒性中止了对这种组合治疗方案的进一步评价<sup>[25]</sup>。以上研究表明,对于EGFR-TKIs耐药的NSCLC患者,从作用机制上看,ICIs+EGFR-TKIs联合方案是可行的,但鉴于联合治疗的潜在毒性,遂不建议应用于临床。

#### 3.2 ICIs+化疗

一项II期临床研究(NCT03513666)纳入了一线EGFR-TKIs治疗失败且未携带T790M突变等位基因的患者,结果显示,特瑞普利单抗联合化疗的ORR为50%(95%CI为33.8%~66.2%),DCR为87.5%(95%CI为73.2%~95.8%),mPFS、mOS分别为7、23.5个月<sup>[26]</sup>。另一项特瑞普利单抗联合培美曲塞/卡铂用于EGFR-TKIs治疗失败的EGFR基因突变型NSCLC患者的II期临床研究结果显示,在纳入的40例患者中,50%的患者达到PR,15%的患者达到SD,ORR、DCR分别为50%、87.5%,mPFS为7.0个月,其中PD-L1突变阳性患者的mPFS达到8.2个月<sup>[27]</sup>。以上结果表明,ICIs联合化疗用于EGFR-TKIs耐药NSCLC患者具有一定的疗效。

然而,CHECKMATE 722 III期临床试验纳入了经EGFR-TKIs治疗进展的EGFR基因突变型NSCLC患者,比较了纳武利尤单抗联合化疗与单一化疗的疗效,结果显示,纳武利尤单抗联合组和化疗组患者的mPFS分别为5.4、5.6个月(HR=0.75,95%CI为0.56~1.00, $P=0.0528$ ),mOS分别为19.4、15.9个月,ORR分别为31.3%、26.7%,中位缓解持续时间(median duration of response, mDOR)分别为6.7、5.6个月,III/IV级不良事件发生率分别为44.7%、29.4%<sup>[28]</sup>。KEYNOTE-789 III期临床研究比较了帕博利珠单抗联合化疗与单一化疗用于EGFR-TKIs耐药EGFR基因突变型NSCLC患者的疗效,结果显示,帕博利珠单抗联合组和化疗组患者的mPFS分别为5.6、5.5个月,mOS分别为15.9、14.7个月,意向治疗人群的ORR分别为29%(95%CI为23.4%~35.1%)和27.1%(95%CI为21.7%~33.1%),mDOR分别为6.3、5.6个月,III级及以上不良事件发生率分别为44.1%、39.4%<sup>[29]</sup>。由此可见,与单一化疗相比,ICIs联合化疗在改善EGFR-TKIs耐药EGFR基因突变型NSCLC患者OS、ORR、DOR方面,并未表现出明显优势。

以上研究表明,ICIs联合化疗用于EGFR-TKIs治疗失败NSCLC患者的疗效存在争议。该联合方案可使部

分 EGFR-TKIs 耐药患者获益,但 CHECKMATE 722、KEYNOTE-789 临床研究并不支持上述结果。针对这种差异,研究者可能需要探索更多的疗效预测标志物,并筛选出 ICI 联合化疗方案的潜在获益人群。就目前而言,EGFR-TKIs 耐药 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者应极为谨慎地使用 ICI 联合化疗方案。

### 3.3 ICI+抗血管内皮生长因子药物

抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物单用对比联合 ICI 用于 EGFR-TKIs 耐药 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者的回顾性研究结果显示,与抗 VEGF 药物单用相比,接受抗 VEGF 药物+ICI 联合治疗的患者的 mPFS 更长,但不良事件发生率更高<sup>[30]</sup>。另一项回顾性研究纳入了 EGFR-TKIs 治疗失败的 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者,探讨了 ICI 单药对比 ICI 联合抗 VEGF 药物治疗的临床效果,结果显示,与 ICI 单药相比,ICI 联合抗 VEGF 药物治疗可显著延长患者的 PFS (HR=0.41, 95%CI 为 0.23~0.73,  $P=0.002$ )、OS (HR=0.41, 95%CI 为 0.19~0.87,  $P=0.02$ ),并可显著提高患者的 ORR ( $P=0.031$ )<sup>[31]</sup>。有研究纳入了既往经 EGFR-TKIs 治疗失败的 NSCLC 患者,评价了 ICI 联合抗 VEGF 药物(安罗替尼)对比 ICI 单药治疗的疗效,结果显示,接受 ICI 联合抗 VEGF 药物治疗的患者的 ORR、DCR、mPFS 均优于 ICI 单药治疗<sup>[32]</sup>。抗 VEGF 药物可以激活机体免疫系统,其免疫疗法也可以对抗血管生成<sup>[22]</sup>。以上研究表明,ICI 联合抗 VEGF 药物治疗 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者具有协同增效的作用,但可能会增加不良事件发生率。

### 3.4 ICI+化疗+抗 VEGF 药物

ICI 联合化疗应对恶性肿瘤靶向耐药的表现在存在争议,在 ORIENT-31 III 期临床试验<sup>[33]</sup>和 ATLAS III 期临床试验<sup>[34]</sup>中,与单一化疗相比,ICI+化疗+抗 VEGF 药物联合方案可使 EGFR-TKIs 耐药 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者的 mPFS 显著延长(单一化疗 4.3 个月,联合方案 6.9 个月;HR=0.46, 95%CI 为 0.34~0.64,  $P<0.0001$ ),且 III/IV 级不良事件发生率相当(单一化疗 18%,联合方案 20%)<sup>[33]</sup>;对于 EGFR-TKIs 耐药 EGFR/ALK 基因突变型 NSCLC 患者,ICI+化疗+抗 VEGF 药物联合方案和单一化疗的 ORR 分别为 69.5%、41.9%,mPFS 分别为 8.48、5.62 个月<sup>[34]</sup>,可见在 ICI 联合化疗中加入抗 VEGF 药物可以显著延长患者的生存期。另一项荟萃分析纳入了 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者,结果显示,与 ICI 联合化疗相比,ICI 联合化疗和抗 VEGF 药物可显著延长患者的 PFS<sup>[35]</sup>。目前,ICI 联合化疗和抗 VEGF 药物治疗 EGFR 靶向耐药的探索仍在继续,BGB-A317-2001-II T 是一项评价 ICI 联合化疗和抗 VEGF 药物疗效及安全

性的临床研究,其纳入了既往经 EGFR-TKIs 治疗失败的 EGFR 基因突变型 NSCLC 患者,但具体结果尚未公布。就目前研究而言,对于 EGFR-TKIs 耐药患者,将抗 VEGF 药物添加至 ICI+化疗方案中是一种合理的方式,且联合方案的不良事件发生率与单一化疗相当。

## 4 EGFR-TKIs 耐药患者的 ICI 新药治疗策略

根据免疫治疗的基本原理,克服当前 ICI 低效的方式就是靶向其他 ICs<sup>[36]</sup>。除上文所提到的 ICI 外,还有一批处于临床试验阶段的 ICI 新药,例如 LAG3 抑制剂、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T cell immunoglobulin and mucin-3, TIM-3) 抑制剂、T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains, TIGIT) 抑制剂等。其中,LAG3 是仅次于 PD-1 和 CTLA-4 的最有前途的 ICs<sup>[37]</sup>。EGFR-TKIs 耐药发生后,患者 TME 发生改变,包括但不限于一种 ICs 的改变(如 PD-L1 和 LAG3 上调)。LAG3 与其配体纤维蛋白原样蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1) 的相互作用可影响 TME,包括增加免疫细胞浸润、促进细胞因子(白细胞介素 12 和肿瘤坏死因子 $\alpha$ )分泌、诱导肿瘤进展<sup>[37]</sup>。这为新型 ICI 治疗 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者奠定了基础。然而,目前 LAG3 抑制剂用于既往经 EGFR-TKIs 治疗失败的 NSCLC 患者的临床研究较少,已开展的评估该制剂疗效的 NCT02750514 临床试验的结果尚未公布。但已有研究发现,FGL1 和 LAG3 表达增高与 NSCLC 患者较差的 5 年生存期相关<sup>[38]</sup>。此外,针对 TIM-3 抑制剂和 TIGIT 抑制剂的研究仍处于临床前阶段,但已显示出一定的抗 NSCLC 活性<sup>[39]</sup>。

## 5 结语

EGFR-TKIs 用于 NSCLC 虽显示出一定的疗效,但长期使用会不可避免地出现耐药问题。ICI 的引入改变了 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者的治疗选择。在 EGFR-TKIs 耐药的 NSCLC 患者中,ICI 单药治疗需要寻找其他相关生物学标志物来筛选获益人群,因为有无 EGFR 基因突变、EGFR 基因突变类型不同,甚至 ICs 表达不同,均会对 ICI 的治疗效果产生影响。ICI 联合治疗中,ICI 联合 EGFR-TKIs 存在潜在毒性,不建议临床选用;ICI 联合化疗的疗效尚存有争议,建议临床谨慎应用;ICI 联合抗 VEGF 药物具有协同增效的作用,但可能会增加不良事件发生率;ICI 联合化疗和抗 VEGF 药物治疗方案表现出不错的疗效,且不良事件发生率与单一化疗相当。LAG3 抑制剂、TIM-3 抑制剂、TIGIT 抑制剂等 ICI 新药还处于临床研究或临床前研究阶段,其中 LAG3 抑制剂在黑色素瘤、肝癌等实体肿瘤中已表现出良好的抗肿瘤活性<sup>[40-41]</sup>,但针对 NSCLC 的研究较少,有待更多的临床研究予以验证。

## 参考文献

- [1] SU C X. Emerging insights to lung cancer drug resistance [J]. *Cancer Drug Resist*, 2022, 5(3): 534-540.
- [2] JIA Y J, LI X F, JIANG T, et al. EGFR-targeted therapy alters the tumor microenvironment in EGFR-driven lung tumors: implications for combination therapies[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5): 1432-1444.
- [3] PENG S L, WANG R, ZHANG X J, et al. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 165.
- [4] ZHOU J, YU X, HOU L K, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor remodels tumor microenvironment by upregulating LAG-3 in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2021, 153: 143-149.
- [5] 刘尧尧, 苗健龙. 免疫治疗在EGFR突变晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(12): 934-942.
- LIU Y Y, MIAO J L. Progress of immunotherapy in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2023, 26(12): 934-942.
- [6] TAO L L, HUANG G C, SONG H Z, et al. Cancer associated fibroblasts: an essential role in the tumor microenvironment[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2611-2620.
- [7] LU C H, GAO Z Y, WU D, et al. Understanding the dynamics of TKI-induced changes in the tumor immune microenvironment for improved therapeutic effect[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6): e009165.
- [8] KAWANA S, SAITO R, MIKI Y, et al. Suppression of tumor immune microenvironment via microRNA-1 after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance acquisition in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(2): 718-727.
- [9] LU J Y, LI J W, LIN Z Y, et al. Reprogramming of TAMs via the STAT3/CD47-SIRP $\alpha$  axis promotes acquired resistance to EGFR-TKIs in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 564: 216205.
- [10] TANG J, LIU X L, GONG Y L, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) impact on immune microenvironment in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(Suppl. 15): e21154.
- [11] GAO X D, SUI H S, ZHAO S, et al. Immunotherapy targeting myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 585214.
- [12] ISOMOTO K, HARATANI K, HAYASHI H, et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2037-2046.
- [13] FANG Y S, WANG Y Y, ZENG D Q, et al. Comprehensive analyses reveal TKI-induced remodeling of the tumor immune microenvironment in EGFR/ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1951019.
- [14] WATERHOUSE D M, GARON E B, CHANDLER J, et al. Continuous versus 1-year fixed-duration nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: CHECKMATE 153[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3863-3873.
- [15] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [16] HAYASHI H, SUGAWARA S, FUKUDA Y, et al. A randomized phase II study comparing nivolumab (NIVO) with carboplatin-pemetrexed (CbPEM) for patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who acquire resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) not due to a secondary T790M mutation (WJOG8515L) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15 Suppl.): 9037.
- [17] HAYASHI H, SUGAWARA S, FUKUDA Y, et al. A randomized phase II study comparing nivolumab with carboplatin-pemetrexed for EGFR-mutated NSCLC with resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (WJOG8515L) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 893-902.
- [18] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 403-407.
- [19] GARASSINO M C, CHO B C, KIM J H, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 521-536.
- [20] PETERS S, GETTINGER S, JOHNSON M L, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2781-2789.
- [21] NOSAKI K, SAKA H, HOSOMI Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. *Lung Cancer*, 2019, 135: 188-195.

- [22] CHEN Y, CHEN Z J, CHEN R, et al. Immunotherapy-based combination strategies for treatment of EGFR-TKI-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(14):1757-1775.
- [23] GETTINGER S, HELLMANN M D, CHOW L Q M, et al. Nivolumab plus erlotinib in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9):1363-1372.
- [24] OXNARD G R, YANG J C, YU H, et al. TATTON: a multi-arm, phase I b trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4):507-516.
- [25] RIUDAVETS M, NAIGEON M, TEXIER M, et al. Gefitinib plus tremelimumab combination in refractory non-small cell lung cancer patients harbouring EGFR mutations: the GEF-TREM phase I trial[J]. *Lung Cancer*, 2022, 166:255-264.
- [26] JIANG T, WANG P Y, ZHANG J, et al. Toripalimab plus chemotherapy as second-line treatment in previously EGFR-TKI treated patients with EGFR-mutant-advanced NSCLC: a multicenter phase-II trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):355.
- [27] ZHANG J, ZHOU C, ZHAO Y, et al. MA11.06 A P II study of toripalimab, a PD-1 mAb, in combination with chemotherapy in EGFR<sup>+</sup> advanced NSCLC patients failed to prior EGFR-TKI therapies[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(Suppl. 10):S292.
- [28] MOK T, NAKAGAWA K, PARK K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated metastatic non-small-cell lung cancer after disease progression on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: final results of CHECKMATE 722[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11):1252-1264.
- [29] 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):4029-4039.
- [30] XIONG Q, QIN B Y, XIN L L, et al. Real-world efficacy and safety of anlotinib with and without immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:659380.
- [31] CHEN Y, YANG Z Y, WANG Y N, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy or anlotinib vs. pembrolizumab alone in patients with previously treated EGFR-mutant NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:671228.
- [32] WANG P L, FANG X Z, YIN T W, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 plus anlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer after previous systemic treatment failure: a retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:628124.
- [33] 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 III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9):1167-1179.
- [34] PARK S, KIM T M, HAN J Y, et al. Phase III, randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR- or ALK-mutated non-small-cell lung cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11):1241-1251.
- [35] QIN B D, JIAO X D, YUAN L Y, et al. Immunotherapy-based regimens for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer who progressed on EGFR-TKI therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4):e008818.
- [36] MAREI H E, HASAN A, POZZOLI G, et al. Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs): potential, mechanisms of resistance, and strategies for re-invigorating T cell responsiveness when resistance is acquired[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):64.
- [37] SHI A P, TANG X Y, XIONG Y L, et al. Immune checkpoint LAG3 and its ligand FGL1 in cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:785091.
- [38] WANG J, SANMAMED M F, DATAR I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2):334-347.e12.
- [39] CAI L T, LI Y C, TAN J X, et al. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):101.
- [40] CHEN X Y, LI Y D, XIE Y H, et al. Nivolumab and relatlimab for the treatment of melanoma[J]. *Drugs Today*, 2023, 59(2):91-104.
- [41] BURUGU S, GAO D, LEUNG S, et al. LAG-3<sup>+</sup> tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1<sup>+</sup> tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12):2977-2984.

(收稿日期:2024-06-24 修回日期:2024-12-24)

(编辑:邹丽娟)