·综述·

免疫检查点抑制剂治疗EGFR-TKIs耐药NSCLC的研究进展Δ

朱怡璇[1,2]*，汪　洋[2]，王彤敏[2#]（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[1,2], WANG Yang[2], WANG Tongmin[2] (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[1]。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[1]。

Δ**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[2]。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[3]；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[4]。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[5]。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[6]。对EGFR-TKIs耐药的肿瘤细胞可导致T细胞分泌的γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）水平明显降低[7]。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-γ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，且其体内表达吲哚胺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[8-9]。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[10]。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[11]。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[1]。EGFR-TKIs耐药发生后，肿瘤比例分数（tumor proportion score，TPS）≥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[12]。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[7,13]。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Ⅲb/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%[14]。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][15]。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[16-17]。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[18]。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≥25%的患者的ORR为12.2%，中位OS（median OS，mOS）为13.3个月[19]。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%[20]。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[21]。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[22]。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[3]。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[23]。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[24]。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[25]。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[26]。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[27]。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治疗后进展的*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＝0.052 8），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%[28]。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%[29]。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ICIs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ICIs联合化疗方案。

3.3 ICIs+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ICIs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+ICIs联合治疗的患者的mPFS更长，但不良事件发生率更高[30]。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ICIs单药对比ICIs联合抗VEGF药物治疗的临床效果，结果显示，与ICIs单药相比，ICIs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）[31]。有研究纳入了既往经EGFR-TKIs治疗失败的NSCLC患者，评价了ICIs联合抗VEGF药物（安罗替尼）对比ICIs单药治疗的疗效，结果显示，接受ICIs联合抗VEGF药物治疗的患者的ORR、DCR、mPFS均优于ICIs单药治疗[32]。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[22]。以上研究表明，ICIs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 ICIs+化疗+抗VEGF药物

ICIs联合化疗应对恶性肿瘤靶向耐药的表现存在争议，在ORIENT-31 Ⅲ期临床试验[33]和ATTLAS Ⅲ期临床试验[34]中，与单一化疗相比，ICIs+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＜0.000 1），且Ⅲ/Ⅳ级不良事件发生率相当（单一化疗18%，联合方案20%）[33]；对于EGFR-TKIs耐药*EGFR/ALK*基因突变型NSCLC患者，ICIs+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[34]，可见在ICIs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ICIs联合化疗相比，ICIs联合化疗和抗VEGF药物可显著延长患者的PFS[35]。目前，ICIs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-ⅡT是一项评价ICIs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ICIs+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ICIs新药治疗策略

根据免疫治疗的基本原理，克服当前ICIs低效的方式就是靶向其他ICs[36]。除上文所提到的ICIs外，还有一批处于临床试验阶段的ICIs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[37]。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α）分泌、诱导肿瘤进展[37]。这为新型ICIs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[38]。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[39]。

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。ICIs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，ICIs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ICIs的治疗效果产生影响。ICIs联合治疗中，ICIs联合EGFR-TKIs存在潜在毒性，不建议临床选用；ICIs联合化疗的疗效尚存有争议，建议临床谨慎应用；ICIs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；ICIs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ICIs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[40-41]，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 acquirement 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-SIRPα 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 Ⅰb 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 GEFTREM 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 PⅡ study of toripalimab, a PD-1 mAb, in combination with chemotherapy in EGFR+ 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 (ATTLAS, 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 reinvigorating 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+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1+ 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)