

· 评 论 ·

# Orient-31 模式讨论：免疫治疗在驱动基因阳性的晚期 NSCLC 靶向耐药后的探索

揭光灵，牛晓敏

(上海交通大学医学院附属胸科医院, 上海市肺部肿瘤临床医学中心, 上海 200030)

[关键词] 晚期肺癌; 驱动基因阳性; 耐药; 免疫治疗

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202402008

**Orient-31 Model Discussion: Immunotherapy can Be Used After Drug Resistance of Advanced NSCLC With Oncogenic Driver Mutation** // JIE Guang-ling, NIU Xiao-min

**Key words:** advanced lung cancer; oncogenic driver mutation; drug resistance; immunotherapy

**Authors' address:** Department of Shanghai Lung Cancer Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

靶向治疗的出现极大地提高了携带驱动基因突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存率。对于表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的肺癌患者,第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)一线治疗的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)达到了 18~21 个月左右<sup>[1]</sup>。但对于 EGFR-TKI 治疗耐药后的 NSCLC 患者,仍缺乏有效的治疗方案。既往研究表明,EGFR-TKI 耐药后的患者继续 EGFR-TKI 联合化疗未能提高生存获益<sup>[2]</sup>。另外,二线化疗的有效率较低,中位 PFS 大约只有 4 个月左右。免疫治疗是肺癌治疗史上的又一重大突破,已成为驱动基因阴性的晚期肺癌的标准治疗之一,但对于驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者耐药后是否可以使用免疫治疗仍存在诸多争议。

## 1 临床研究

目前驱动基因阳性的 NSCLC 患者 TKI 治疗耐药后的治疗方案探索主要聚焦于 EGFR 突变的人群。在 IMpower150 研究中,对 124 例 EGFR 阳性的 NSCLC 患者的亚组分析发现,EGFR 阳性的 NSCLC 患者接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和化疗对比化疗联合贝伐珠单抗可以提高 PFS[中位 PFS: 10.2 个月 vs. 6.9 个月,风险比(hazard ratio, HR)=0.61,95% 可信区间(confidence interval, CI) 0.36~1.03],客观缓解率(objective response rate, ORR)和总生存(overall survival, OS)也有一定程度的获益<sup>[3]</sup>(表 1)。

为了解决 EGFR-TKI 治疗耐药后缺乏有效治疗方案的临床困境,ORIENT-31 研究应运而生。ORIENT-31 研究是一项探索信迪利单抗联合化疗和抗血管生成药物在 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性的 III 期临床研究<sup>[4]</sup>。该研究纳入 476 例第一、二代 EGFR-TKIs 一线治疗耐药且 EGFR T790M 阴性或接受奥希替尼治疗耐药的晚期非鳞状 NSCLC 患者,按照 1:1:1 随机分配至信迪利单抗+培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗的生物类似物 IBI305 组,信迪利单抗+培美曲塞+顺铂组或单纯化疗组。主要研究终点为独立评审委员会评估的 PFS。结果显示,三组的中位 PFS 分别为 7.2 个月 vs. 5.5 个月 vs. 4.3 个月(表 1)。信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 IBI305 及化疗方案相比单独化疗为 EGFR-TKI 治疗失败的 NSCLC 患者带来了显著的 PFS 提升,疾病进展或死亡风险降低了 49%(HR = 0.51, 95%CI 0.39~0.67, P < 0.000 1)。该研究达到了设计的研究终点。此外,在预先设定的亚组分析发现,脑转移的患者接

[作者简介] 揭光灵(1996-),男,广东湛江人,在读博士研究生,主要从事肿瘤的靶向治疗和免疫治疗研究。

[通讯作者] 牛晓敏, E-mail: ar\_tey@hotmail.com。

表 1 EGFR-TKI 治疗耐药后 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌接受免疫治疗的临床试验

Tab.1 Clinical trial of advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation received immunotherapy after EGFR-TKI resistance

Study	Drugs	n	ORR	PFS(month)	PFS-HR (95%CI)	OS(month)	OS-HR (95%CI)
IMpower150	Atezolizumab + bevacizumab + platinum-based chemotherapy vs. chemotherapy + bevacizumab	124	70.6% vs. 41.9%	10.2 vs. 6.9	0.61 (0.36~1.03)	26.1 vs. 20.3	0.91 (0.53~1.59)
ORIENT-31	Sintilimab + bevacizumab biosimilar + chemotherapy vs. sintilimab + chemotherapy vs. chemotherapy	476	48% vs. 35% vs. 29%	7.2 vs. 5.5 vs. 4.3	0.51 (0.39~0.67)* 0.72 (0.55~0.94)#	21.1 vs. 20.5 vs. 19.2	0.98 (0.72~1.34)* 0.97 (0.71~1.32)#
CheckMate 722	Nivolumab + chemotherapy vs. chemotherapy	294	31% vs. 27%	5.6 vs. 5.4	0.75 (0.56~1.00)	19.4 vs. 15.9	0.82 (0.61~1.10)
KEYNOTE-789	Pembrolizumab + chemotherapy vs. chemotherapy	492	29.0% vs. 27.1%	5.6 vs. 5.5	0.8 (0.65~0.97)	15.9 vs. 14.7	0.84 (0.69~1.02)
ATLAS	Atezolizumab + bevacizumab + platinum-based chemotherapy vs. platinum-based chemotherapy	215	69.5% vs. 41.9%	8.48 vs. 5.62	0.62 (0.45~0.86)	20.63 vs. 20.27	1.01 (0.69~1.46)

注: \*信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物+化疗vs.化疗; #信迪利单抗+化疗vs.化疗。

Note: \* Sintilimab + bevacizumab biosimilar+ chemotherapy vs. chemotherapy; # Sintilimab + chemotherapy vs. chemotherapy.

受四药联合治疗的 PFS 获益更多(HR = 0.48, 95%CI 0.29~0.79)。在 OS 方面, 由于化疗组有 45.7% 的患者耐药后接受免疫治疗, 其中 33.3% 的患者交叉到四药联合组, 因此该研究的四药联合组对比化疗组的 OS 没有统计学差异(21.1 个月 vs. 19.2 个月, HR=0.98)<sup>[5]</sup>。在调整交叉治疗影响后, OS 的 HR 值为 0.79(95%CI 0.57~1.09), 说明免疫治疗联合化疗和抗血管治疗仍然有获益趋势。在不良反应方面, 三组的不良反应率类似, 3 级及以上治疗相关不良事件发生率分别为 56% vs. 41% vs. 49%。鉴于信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物 IBI305 及化疗方案在 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者中的显著疗效, 2023 年 5 月 9 日国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准信迪利单抗联合抗血管生成药物、培美曲塞和顺铂在 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 突变的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的治疗。

除了 ORIENT-31 研究外, 国外也对 EGFR-TKI 耐药的 EGFR 突变的 NSCLC 患者的治疗方案进行了诸多探索。KEYNOTE-789(帕博利珠单抗)和 CheckMate 722 研究(纳武利尤单抗)探索了免疫联合化疗治疗在 EGFR-TKI 耐药的晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性(表 1)<sup>[6-7]</sup>。遗憾的是, 两个研究

都未达到研究终点。在 KEYNOTE-789 研究中, 帕博利珠单抗+化疗对比单纯化疗组的中位 PFS 为 5.6 个月 vs. 5.5 个月(HR = 0.8, 95%CI 0.65~0.97; P = 0.012 2, P 值的有效界值是 0.011 7), 中位 OS 为 15.9 个月 vs. 14.7 个月(HR = 0.84, 95%CI 0.69~1.02; P = 0.036 2, P 值的有效界值是 0.011 8)。帕博利珠单抗联合化疗未能提高 PFS 和 OS。在 CheckMate 722 研究中, 纳武利尤单抗联合化疗组对比单纯化疗组的中位 PFS 分别为 5.6 个月 vs. 5.4 个月(HR = 0.75, 95%CI 0.56~1.00; P = 0.052 8), 中位 OS 分别为 19.4 个月 vs. 15.9 个月(HR = 0.82, 95%CI 0.61~1.10), 未达到主要研究终点。

总之, 对于 EGFR-TKI 治疗后耐药的患者, 仅联合免疫和化疗的方案获益有限, 但在免疫联合化疗的基础上加入抗血管生成药物可以提高患者的生存获益。2023 年欧洲肿瘤学会公布的 III 期 ATLAS 研究进一步证实了该结论<sup>[8]</sup>。该研究评估了阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗和化疗(ABCP)对比单纯化疗在 EGFR 突变或 ALK 易位突变且经过 TKI 治疗失败的 NSCLC 患者的疗效和安全性(表 1)。结果显示, ABCP 组相比化疗组可以显著提升患者的 PFS 获益(8.5 个月 vs. 5.6 个月; HR = 0.62, 95%CI 0.45~0.86; P = 0.004)。而且 ABCP 组的 ORR 也明

显高于单纯化疗组(69.5% vs. 41.9%;  $P < 0.001$ )。该研究验证了免疫联合化疗和抗血管生成药物治疗可以提高 EGFR-TKI 治疗耐药后的 EGFR 突变的 NSCLC 患者的生存获益。

## 2 EGFR-TKI 治疗可能改变患者的肿瘤免疫微环境

既往研究认为驱动基因突变的 NSCLC 的肿瘤微环境属于“冷”肿瘤,对程序性死亡受体 1/程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death 1/programmed cell death 1 ligand 1, PD-1/PD-L1)抑制剂治疗响应欠佳。但这类研究大多局限于初治的 EGFR 阳性的 NSCLC 患者。有研究表明,EGFR-TKI 治疗可以重塑肿瘤微环境,从而提高患者对免疫治疗的疗效<sup>[9]</sup>。EGFR-TKI 治疗可以上调肿瘤内 PD-L1 的表达,并使免疫抑制性 M1 型巨噬细胞和  $T_{reg}$  细胞的数目减少,同时增加 DC、NK 细胞和效应 T 细胞浸润<sup>[10-12]</sup>。有研究表明这可能与 EGFR-TKI 药物促进 CXCL10 分泌和抑制 CCL22 产生有关<sup>[13-14]</sup>。EGFR-TKI 药物还可以通过上调 MHC I 和 MHC II 分子表达,并降低 CD47 的表达,从而改善 DC 细胞的抗原提呈功能和 T 细胞介导的杀伤肿瘤作用<sup>[15-16]</sup>。通过对 EGFR 突变的肺癌样本进行单细胞测序分析发现,当 EGFR-TKI 治疗响应时,EGFR 突变的肺癌患者的肿瘤微环境会变成炎症型,肿瘤内浸润的  $CD8^+$  T 细胞增多,但在肿瘤进展后又变成“冷”肿瘤<sup>[17]</sup>。对 TKI 治疗前后 EGFR 或 ALK 突变的 NSCLC 活检样本进行分析后也发现类似的结论<sup>[18]</sup>。以上结果说明 EGFR-TKI 治疗可以诱导 EGFR 突变的 NSCLC 的肿瘤微环境的重塑,从“冷”肿瘤变成“热”肿瘤,从而对免疫治疗响应。此外,不同 EGFR 突变类型的 NSCLC 的肿瘤免疫微环境不同,EGFR L858R 突变的肺癌患者的肿瘤内  $CD8^+$  T 细胞浸润程度高于 EGFR L858R 或 T790M 突变的患者,而且他们对免疫治疗的疗效也更好<sup>[4,19-21]</sup>。

另外,肿瘤会分泌 VEGFA、 $TGF\beta$  和前列腺素 E2 等血管生成因子诱导机体的免疫抑制环境<sup>[22]</sup>。因此,使用抗血管生成药物治疗不仅可以抑制血管生长、使血管正常化,还会诱导炎症性的肿瘤微环境<sup>[23-24]</sup>,这一过程通过增加 T 细胞的浸润、减少  $T_{reg}$  细胞、肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)等来实现<sup>[24-26]</sup>。抗血管生成药物治疗可以通过抑制 VEGF 来改变肿瘤微环境,使其转变成“热”肿瘤,这与 ORIENT-31 研究中免疫联合化疗和抗血管生成药

物治疗可以提高生存获益的结果一致。

除了 EGFR/ALK 等突变导致的“冷”肿瘤外,驱动基因阳性的肺癌患者的肿瘤微环境也可以呈“炎症型”。KRAS 和 BRAF 突变的 NSCLC 患者的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和 PD-L1 表达以及肿瘤内的  $CD8^+$  T 细胞数目明显高于其他驱动基因阳性的肺癌患者,而且接受免疫治疗的疗效也更好<sup>[27-30]</sup>。这说明某些驱动基因阳性的肺癌患者可以从免疫治疗中获益。

总之,免疫联合化疗和抗血管生成药物在 TKI 治疗耐药后的 EGFR 突变的 NSCLC 中显示了较好的治疗疗效,已成为该人群的标准治疗方案之一。随着对 EGFR 突变的 NSCLC 患者耐药后的肿瘤微环境的进一步深入研究,未来需要开发生物标志物来筛选对免疫治疗获益的人群,从而进一步提高患者接受免疫治疗的疗效。此外,目前的证据主要局限于 EGFR 阳性的 EGFR-TKI 治疗耐药的肺癌患者,对于 EGFR 阳性的肺癌患者的治疗经验是否可以应用到其他驱动基因突变的 NSCLC 中仍需要进一步探索。

## [参 考 文 献]

- [1] LU H L, JIE G L, WU Y L. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a review of phase II and III trials[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2022, 27(2): 111-126. doi: 10.1080/14728214.2022.2063836.
- [2] SORIA J C, WU Y L, NAKAGAWA K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 990-998. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00121-7.
- [3] 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. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
- [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] 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): 624-636. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00135-2.

- [6] 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. doi: [10.1200/JCO.23.01017](https://doi.org/10.1200/JCO.23.01017).
- [7] YANG J C H, LEE D H, LEE J S, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, *EGFR*-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17S): Abstr LBA9000. doi: [10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA9000](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000).
- [8] 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): 1252–1264. doi: [10.1200/JCO.23.01891](https://doi.org/10.1200/JCO.23.01891).
- [9] 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. doi: [10.1002/ijc.32191](https://doi.org/10.1002/ijc.32191).
- [10] DOMINGUEZ C, TSANG K Y, PALENA C. Short-term *EGFR* blockade enhances immune-mediated cytotoxicity of *EGFR* mutant lung cancer cells: rationale for combination therapies[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2380. doi: [10.1038/cddis.2016.297](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.297).
- [11] KIM H, KIM S H, KIM M J, et al. *EGFR* inhibitors enhanced the susceptibility to NK cell-mediated lysis of lung cancer cells[J]. *J Immunother*, 2011, 34(4): 372–381. doi: [10.1097/CJI.0b013e31821b724a](https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e31821b724a).
- [12] KUMAI T, MATSUDA Y, OIKAWA K, et al. *EGFR* inhibitors augment antitumor helper T-cell responses of HER family-specific immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(8): 2155–2166. doi: [10.1038/bjc.2013.577](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.577).
- [13] SUGIYAMA E, TOGASHI Y, TAKEUCHI Y, et al. Blockade of *EGFR* improves responsiveness to PD-1 blockade in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaav3937. doi: [10.1126/sciimmunol.aav3937](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav3937).
- [14] LIU Z D, HAN C H, DONG C B, et al. Hypofractionated *EGFR* tyrosine kinase inhibitor limits tumor relapse through triggering innate and adaptive immunity[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(38): eaav6473. doi: [10.1126/sciimmunol.aav6473](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav6473).
- [15] POLLACK B P, SAPKOTA B, CARTEE T V. Epidermal growth factor receptor inhibition augments the expression of MHC class I and II genes[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4400–4413. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-3283](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3283).
- [16] NIGRO A, RICCIARDI L, SALVATO I, et al. Enhanced expression of CD47 is associated with off-target resistance to tyrosine kinase inhibitor gefitinib in NSCLC[J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 3135. doi: [10.3389/fimmu.2019.03135](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03135).
- [17] MAYNARD A, MCCOACH C E, ROTOW J K, et al. Therapy-induced evolution of human lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1232–1251. e22. doi: [10.1016/j.cell.2020.07.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.017).
- [18] 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. doi: [10.1080/2162402X.2021.1951019](https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1951019).
- [19] HASTINGS K, YU H A, WEI W, et al. *EGFR* mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1311–1320. doi: [10.1093/annonc/mdz141](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz141).
- [20] CHEN K Y, CHENG G P, ZHANG F R, et al. PD-L1 expression and T cells infiltration in patients with uncommon *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer and the response to immunotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 142: 98–105. doi: [10.1016/j.lungcan.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.02.010).
- [21] HARATANI K, HAYASHI H, TANAKA T, et al. Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during *EGFR*-TKI treatment[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1532–1539. doi: [10.1093/annonc/mdx183](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx183).
- [22] FUKUMURA D, KLOPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325–340. doi: [10.1038/nrclinonc.2018.29](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29).
- [23] MARTINO E C, MISSO G, PASTINA P, et al. Immune-modulating effects of bevacizumab in metastatic non-small-cell lung cancer patients[J]. *Cell Death Discov*, 2016, 2: 16025. doi: [10.1038/cddiscovery.2016.25](https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.25).
- [24] PETERSON T E, KIRKPATRICK N D, HUANG Y H, et al. Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(16): 4470–4475. doi: [10.1073/pnas.1525349113](https://doi.org/10.1073/pnas.1525349113).
- [25] OZAO-CHOY J, MA G, KAO J, et al. The novel role of tyrosine kinase inhibitor in the reversal of immune suppression and modulation of tumor microenvironment for immune-based cancer therapies[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2514–2522. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-4709](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4709).
- [26] TERME M, PERNOT S, MARCHETEAU E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 539–549. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-12-2325](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2325).
- [27] NEGRAO M V, SKOULIDIS F, MONTESION M, et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002891. doi: [10.1136/jitc-2021-002891](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002891).
- [28] TABBÒ F, PISANO C, MAZIERES J, et al. How far we have come targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 103: 102335. doi: [10.1016/j.ctrv.2021.102335](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102335).
- [29] CALLES A, LIAO X Y, SHOLL L M, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with *KRAS*-mutant lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(12): 1726–1735. doi: [10.1097/JTO.0000000000000687](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000687).
- [30] NAKAJIMA E C, REN Y, VALLEJO J J, et al. Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to *KRAS* mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16S): Abstr9001. doi: [10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9001](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9001).

[ 收稿日期 ] 2024-02-05