

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.011

· 综述 ·

肺癌治疗中 EGFR-TKI 耐药与 PD-L1 表达的关系

The relationship between EGFR-TKI resistance and PD-L1 expression in the treatment of lung cancer

张鹏飞 综述; 刘丽华 审阅 (河北医科大学第四医院 肿瘤免疫治疗科, 河北 石家庄 050035)

[摘要] 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)的上市,使治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的客观有效率达到 79%,取得了显著的抗肿瘤治疗效果。然而,耐药是 EGFR-TKIs 治疗的瓶颈,对耐药机制的研究以及耐药后的治疗策略,成为肺癌治疗的难点和热点问题。随着免疫治疗的兴起,越来越多的证据发现,PD-L1 不仅与 EGFR 基因突变之间存在调节关系,而且 PD-L1 表达和 EGFR-TKIs 耐药也显示出新的相关性。探究 PD-L1 表达与 EGFR-TKIs 耐药之间的关系对寻找 EGFR-TKIs 耐药后治疗策略具有重要意义。

[关键词] EGFR-TKIs; 获得性耐药; 原发性耐药; NSCLC; PD-L1

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0171-05

肺癌是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其主要病理的类型为腺癌^[1]。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)的上市,使 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的客观有效率达到 79%^[2],成为精准医疗的典范。然而,耐药是 EGFR-TKI 治疗的瓶颈,绝大部分患者一线治疗 9~13 个月后即出现疾病进展。耐药机制的研究以及耐药后的治疗策略,成为肺癌治疗的难点和热点问题。

以 PD-1/PD-L1 阻断为主的免疫检查点抑制剂成为癌症领域最重要的突破。PD-L1 作为一种免疫抑制分子不仅与 EGFR 基因突变之间存在调节关系,而且 PD-L1 的表达和 EGFR-TKI 耐药也显示出新的相关性^[3-4]。免疫逃逸和靶向耐药之间的联系已经在黑色素瘤模型中得到了证实^[5],在肺腺癌中也已观察到 EGFR-TKI 持续处理的耐药细胞中 PD-L1 表达上调^[4]。探究 PD-L1 表达与 EGFR-TKI 耐药之间的关系对寻找 EGFR-TKI 耐药后治疗策略具有重要意义。本综述主要阐述 EGFR-TKI 的获得性和原发性耐药对 PD-L1 表达的影响及其中的调节关系。

1 EGFR-TKI 获得性耐药与 PD-L1 表达

有研究^[6]显示,在 EGFR-TKI 治疗前,携带 EGFR 突变的肺癌细胞不具有 PD-L1 蛋白高表达,而在诱导细胞产生获得性耐药之后,PD-L1 的表达水平显著升高。一项小样本的研究^[7]通过比较 48 例患者 EGFR-TKI 治疗前后 PD-L1 表达情况发现,19 例患者的 PD-L1 表达随着耐药的进展而变化,其中 10 例在耐药后表现出更高水平的 PD-L1 的表达。PENG

等^[8]在成对的敏感和耐药标本中发现,获得性耐药通过上调 PD-L1 表达促进肺癌细胞的免疫逃逸。尽管有研究^[4,6]已经报道,EGFR-TKI 的持续处理和 EGFR 的磷酸化会诱导耐药细胞中 PD-L1 的表达,但是调控 PD-L1 的通路复杂,获得性耐药机制,如 T790M 突变、间质-上皮细胞转化因子(mesenchymal-epidermal transition factor, MET)基因扩增、Yes 相关蛋白(yes associated protein, YAP)表达和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)表达等,是否也参与了 PD-L1 表达的调控?本文将结合近期研究发现对此进行阐述。

1.1 T790M 突变

T790M 突变是 EGFR 发生激活突变后在外显子 20 的 790 位点处由蛋氨酸取代苏氨酸所形成的二次突变,在第一代 EGFR-TKI 获得性耐药的患者中约占 50%~60%^[9-10]。T790M 突变伴随着 PD-L1 表达增加^[7-8],抑制 PI3K 和 MAPK 通路降低了转染 19DEL/T790M 突变细胞中 PD-L1 的表达。此外,抑 NF- κ B 通路后,PD-L1 的表达也受到抑制。表明 PI3K、MAPK 和 NF- κ B 通路均参与 T790M 突变介导的 EGFR-TKI 耐药细胞 PD-L1 的调控^[8]。YANG 等^[11]首次发现 PD-L1 与 T790M 突变有关,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81871894);河北省自然科学基金资助项目(No. H2018206318)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81871894) and the Natural Science Foundation of Hebei Province(No. H2018206318)

[作者简介] 张鹏飞(1995-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: zpfzpf0218@163.com

[通信作者] 刘丽华(LIU Lihua, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: cdlihua@aliyun.com

接受 EGFR-TKI 治疗之前 PD-L1 表达较低的患者更容易发生 T790M 突变, 产生获得性耐药。

一项回顾性研究^[12]检测了 EGFR 突变型 NSCLC 进展后 T790M 突变与 PD-L1 的表达, 在 T790M 突变阳性和阴性样本中, PD-L1 Any+, Medium+ 和 Strong+ 率分别为 31% vs 61%、8% vs 15% 和 0% vs 2%, 表明 T790M 突变阳性样本 PD-L1 表达明显低于阴性样本。无独有偶, 另一项研究^[13]表明, PD-L1 表达水平 $\geq 1\%$ 时 T790M 突变阳性和阴性患者个体比例相似, 但 PD-L1 表达水平为 $\geq 10\%$ 或 $\geq 50\%$ 时, T790M 突变阴性患者比阳性患者的比例更高。一些接受多部位二次活检的病例显示, PD-L1 表达及 T790M 状态受 EGFR-TKI 的影响, 在无 EGFR-TKI 治疗间期, 一些病例 PD-L1 转变为 PD-L1⁺, T790M⁺ 转为 T790M⁻。研究^[14]认为, 由于来自 EGFR-TKI 的选择性压力, 单个患者的 T790M 状态可能在时间和空间上是异质性的。与 T790M 突变阳性患者相比, T790M 突变阴性患者由于 PD-L1 表达水平更高似乎更能从免疫治疗中获益, T790M 阴性突变与 PD-L1 表达关系的具体机制值得进一步研究。

1.2 MET 基因扩增

MET 是一种重要的原癌基因, MET 基因扩增被认为是获得性耐药的一种重要机制, 在第一代 EGFR-TKI 获得性耐药患者中发生率约 5 ~ 22%^[8]。一项韩国学者报道的小样本研究^[15]通过对 18 例吉非替尼 (gefitinib) 耐药前后的肿瘤组织进行活检, 发现 38.9% 的患者 (7/18) PD-L1 表达上调, 且 PD-L1 表达上调与 MET 阳性有关。DEMUTH 等^[16]进一步证明在厄洛替尼 (erlotinib) 耐药合并 MET 扩增的肺癌细胞系中, PD-L1 的表达与 MET 表达呈正相关; 此外, 使用 MET 抑制剂能有效降低 PD-L1 的表达并且促进肿瘤细胞的凋亡。这些结果提示, MET 扩增和 PD-L1 表达之间存在关联。

MET 扩增通过 PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 MAPK 信号通路上调耐药细胞中 PD-L1 的表达, 部分细胞通过过表达 PD-L1 降低 CD8⁺T 细胞的百分率和 IFN- γ 的分泌促进耐药细胞的免疫逃逸^[8]。YOSHIMURA 等^[17-18]发现, 在发生 EGFR-TKI 耐药后, 研究 MET 扩增将更有意义, MET 扩增可以使 PD-L1⁺/CD8⁺ 细胞比例显著升高, MET 基因扩增后肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 也明显增加, TMB 被明确认为是免疫治疗的重要预测因子。MET 的扩增会抑制免疫细胞的功能, 与肿瘤微环境的免疫抑制状态有关^[19]。由此, 免疫治疗能否成为 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增患者的另一个治疗策略, 以及 MET 靶向治疗联合免疫治疗能否逆转此类患者的获得性耐药需要进一步的临床证实。

1.3 YAP

YAP 是 Hippo 信号通路的下游效应分子, 可分为 YAP1 和 YAP2 两个亚型, 其可通过调节细胞增殖和凋亡来调控器官生长、发育和肿瘤的发生^[20]。在发生 EGFR-TKI 获得性耐药后, YAP 在肺癌组织中的表达增加, YAP 的激活在 EGFR-TKI 耐药中起着至关重要的作用, 抑制 YAP 可恢复肺腺癌对 EGFR-TKI 的敏感性^[21]。研究^[22]进一步发现, 在 EGFR-TKI 耐药的肺腺癌中, YAP 和 PD-L1 的表达水平明显高于亲本细胞, YAP 和 PD-L1 的表达呈正相关, YAP 通过直接结合 PD-L1 启动子增加 PD-L1 的表达。该研究首次证明 PD-L1 可独立于 PD-1 参与耐药的形成。PD-L1 通过产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达, 进而上调 YAP1 表达。吉非替尼抑制 50% 细胞存活 (IC₅₀) 的浓度与 YAP1 表达相关, 表明 PD-L1 可能是通过 ROS/HIF-1 α 轴上调 YAP1 从而介导 EGFR 突变非依赖性 TKI 耐药^[19, 23]。通过 YAP 抑制 PD-L1 可能是逆转肺腺癌 EGFR-TKI 耐药的有效途径, YAP 抑制剂联合 PD-L1/PD-1 单克隆抗体在耐药 NSCLC 中的疗效有待进一步的体内外研究。

1.4 HGF

HGF 不仅激活 MET 信号通路, 促进内源性 MET 基因的转录, 还诱导肺腺癌对 EGFR-TKI 耐药^[24-25]。通过建立 HGF 介导的对 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 模型, 发现 HGF 刺激后 PD-L1 表达增加。PI3K/AKT、MAPK 通路和激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 参与了 HGF 诱导的 EGFR 突变型 NSCLC 中 PD-L1 的上调, 并降低了 CD8⁺T 细胞的百分比和 IFN- γ 的分泌^[8]。HGF 可能通过在 EGFR-TKI 耐药细胞中过表达 PD-L1 来促进肿瘤细胞的免疫逃逸。

此外, 肉瘤样转化已被报道是获得性耐药机制之一, PD-L1 过表达 (TPS $\geq 50\%$) 见于大多数肉瘤样转化的病例^[26]。在 EGFR-TKI 耐药后表现 EMT 的肿瘤中 PD-L1 表达增加, PD-L1/SREBP-1/EMT 通路可能与吉非替尼获得性耐药有关^[15, 27-28]。就目前的研究来看, 肺腺癌中 PD-L1 表达是获得性耐药的继发性改变, 但两者之间是否存在其他潜在的关系以及 PD-L1 是否具有除免疫逃逸以外的作用也尚未可知, 这些都有待进一步探索。

2 EGFR-TKI 原发性耐药与 PD-L1 表达

虽然目前已经明确 EGFR-TKI 获得性耐药的部分机制, 但对原发耐药的机制却知之甚少。原发性耐药机制被认为是高度异质性的, 此外, BIM 缺失多态性、EGFR 基因外显子 20 的插入等都可能参与

了原发性耐药的形成^[29]。研究^[30]表明, PD-L1 强阳性表达与 EGFR-TKI 的原发性耐药和不良反应有关。进一步, HSU 等^[31]探讨了 PD-L1 表达水平与原发耐药关系之间的关系, 发现患者 PD-L1 表达水平越高, 原发耐药发生率也越高。ZHANG 等^[32-33]发现, PD-L1 在 EGFR-TKI 原发耐药中起重要作用, 认为 PD-L1 可能通过激活 TGF- β /Smad 信号通路诱导细胞发生 EMT, 进而导致产生对吉非替尼的原发性耐药。因此, 靶向 PD-L1 的免疫治疗可能通过逆转 EMT 表型来恢复对 EGFR-TKI 的敏感性。

相反地, 另一篇研究^[34]却发现, 原发性耐药与肿瘤浸润淋巴细胞总数低、PD-L1 表达阴性为特征的免疫微环境显著相关, 与非原发性耐药组相比, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。研究人员通过多因素分析发现, 原发性耐药与非原发性耐药患者的吸烟史有显著性差异, 吸烟及其造成的肿瘤微环境的免疫忽视状态可能导致对 EGFR-TKI 的原发性耐药。

3 耐药后免疫治疗优势人群

在获得性耐药后, 有 40% 的患者 (2/5) 的 PD-L1 表达水平从阴性或弱阳性 (PD-L1 < 50%) 转变为强阳性 (PD-L1 \geq 50%), 使用免疫治疗后患者 PFS 大于 6 个月。在耐药样本中, T790M 突变阴性且 PD-L1 表达强阳性的患者显示出最佳的 PFS 和 OS 结果^[35]。HARATANI 等^[13]的研究也证实了这一点, 该研究根据 T790M 状态和 PD-L1 表达水平评价 Nivolumab 的疗效, 结果表明 T790M 突变阴性患者 ORR 和 DCR 均高于 T790M 突变阳性患者 (分别为 24% vs 13% 和 47% vs 13%), T790M 突变阴性和 T790M 突变阳性患者的中位 PFS 分别为 2.1 个月和 1.3 个月。随着 PD-L1 表达水平的升高, ORR 也随之增加。NCT03513666 研究入组了 40 例先前接受 EGFR-TKI 治疗失败同时未伴有 T790M 突变或接受奥西替尼 (osimertinib) 治疗失败后的 EGFR 激活突变的患者, 以 Toripalimab 联合卡铂 (carboplatin) 和培美曲塞 (pemetrexed) 作为治疗方案。在 PD-L1 表达阳性患者中, ORR 和中位 PFS 分别为 60% 和 8.3 个月, PD-L1 表达阴性患者则分别为 38.9% 和 5.7 个月。虽然 PD-L1 阳性患者中观察到了更好的 ORR 和 PFS, 但差异并无统计学意义, 需要进行更为深入的研究。

MET 扩增与 PD-L1 有很强的关联。生存分析显示, 在肺腺癌患者中, 任何 MET 改变都有可能致预后恶化。在 PD-L1 阴性的肿瘤中, MET 扩增与预后呈负相关, 但与 PD-L1 阳性的肿瘤无关^[8, 17]。有研究^[36]报道了一例 EGFR 外显子 19 缺失的患者

在吉非替尼治疗后出现疾病进展, 基因检测显示 MET 扩增、PD-L1 表达 > 50%, 使用免疫联合化疗治疗后取得显著的治疗效果。

原发性耐药和 PD-L1 的强阳性表达相关, 生存分析显示, PD-L1 高表达患者的 OS 和 PFS 更低, 肿瘤微环境中 PD-L1⁺ 和 CD8⁺ 双重阳性的频率为 46.7% (7/15), 呈现出高水平的免疫原性, 提示这类患者更适合接受免疫治疗^[30]。1 名携带 EGFR L858R 突变且对吉非替尼原发耐药患者 PD-L1 高表达, CD8⁺ 细胞比例较高 (> 50%)。患者随后用 Pembrolizumab 进行了 6 个周期的治疗, 最好的疗效为部分缓解, 肺部原发病灶持续控制时间达 5 个月以上^[30]。表明 PD-L1⁺/CD8⁺ 双阳性的原发性耐药患者可能是免疫治疗潜在的受益人群。

4 小结与展望

PD-L1 作为一种免疫抑制分子在 EGFR-TKI 耐药中具有重要的作用, 其通过抑制 T 细胞增殖, 促进肺癌细胞的免疫逃逸。PD-L1 表达不仅是获得性耐药的继发性改变, 还与原发性耐药的发生有关, 以不依赖于 PD-1 的方式独立地参与原发性耐药形成。但这并不表明 EGFR-TKI 耐药的肺癌患者对 PD-1/PD-L1 治疗有绝对的反应。TMB、微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)、免疫原性/非免疫原性 (热或冷) 肿瘤微环境等一系列因素也是免疫治疗应答率的预测因素^[37-38]。

NCT03513666 研究是一项前瞻性、多中心、开放、单臂、II 期研究, 预示免疫联合化疗可能在 EGFR-TKI 耐药的 EGFR 突变 NSCLC 患者中具有较好的应用前景^[39-40]。WJOG8515L 研究是一项正在进行的随机 II 期试验, 目的是比较 Nivolumab 与卡铂和培美曲塞的组合在除 T790M 突变以外而对 EGFR-TKI 产生耐药的 EGFR 突变阳性非鳞状 NSCLC 患者中的作用^[41]。EGFR-TKI 耐药患者能否最终受益于免疫治疗以及免疫治疗与化疗、放疗和靶向治疗之间的最佳组合模式还有待进一步研究与临床证实。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] YI L, FAN J, QIAN R, et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: a meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 284-294. DOI: 10.1002/ijc.32097.
- [3] TAKADA K, TOYOKAWA G, TAGAWA T, et al. PD-L1 expression according to the EGFR status in primary lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2018, 116: 1-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.12.003.

- [4] JIANG L, GUO F C, LIU X K, et al. Continuous targeted kinase inhibitors treatment induces upregulation of PD-L1 in resistant NSCLC[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3705[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6403384/>. DOI: 10.1038/s41598-018-38068-3.
- [5] JIANG X F, ZHOU J, GIOBBIE-HURDER A, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 598-609. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2731.
- [6] SUDA K, ROZEBOOM L, FURUGAKI K, et al. Increased EGFR phosphorylation correlates with higher programmed death ligand-1 expression: analysis of TKI-resistant lung cancer cell lines[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7694202. DOI: 10.1155/2017/7694202.
- [7] KIM T J, HONG S A, KIM O, et al. Changes in PD-L1 expression according to tumor infiltrating lymphocytes of acquired EGFR-TKI resistant EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107630-107639[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5746096/>. DOI: 10.18632/oncotarget.22582.
- [8] 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/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 165[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6864970/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1073-4.
- [9] KOBAYASHI S, BOGGON T J, DAYARAM T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 786-792. DOI: 10.1056/nejmoa044238.
- [10] CHIBA M, TOGASHI Y, BANNNO E, et al. Efficacy of irreversible EGFR-TKIs for the uncommon secondary resistant EGFR mutations L747S, D761Y, and T854A[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 281. DOI: 10.1186/s12885-017-3263-z.
- [11] YANG C Y, LIAO W Y, HO C C, et al. Association between programmed death-ligand 1 expression, immune microenvironments, and clinical outcomes in epidermal growth factor receptor mutant lung adenocarcinoma patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 124: 110-122. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.019.
- [12] HATA A, KATAKAMI N, NANJO S, et al. Programmed death-ligand 1 expression and T790M status in EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 182-189. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.022.
- [13] 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.
- [14] HATA A, KATAKAMI N, YOSHIOKA H, et al. Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer after acquired resistance to EGFR-TKI[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11): 1553-1559. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000647.
- [15] HAN J J, KIM D W, KOH J, et al. Change in PD-L1 expression after acquiring resistance to gefitinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(4): 263-270.e2[2020-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707383/>. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.11.006.
- [16] DEMUTH C, ANDERSEN M N, JAKOBSEN K R, et al. Increased PD-L1 expression in erlotinib-resistant NSCLC cells with *MET* gene amplification is reversed upon MET-TKI treatment[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68221-68229[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620250/>. DOI: 10.18632/oncotarget.19920.
- [17] YOSHIMURA K, INOUE Y, TSUCHIYA K, et al. Elucidation of the relationships of MET protein expression and gene copy number status with PD-L1 expression and the immune microenvironment in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 141: 21-31. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.01.005.
- [18] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-128. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- [19] HSU P C, JABLONS D M, YANG C T, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): E3821[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695603/>. DOI: 10.3390/ijms20153821.
- [20] PAN D. The hippo signaling pathway in development and cancer[J]. *Dev Cell*, 2010, 19(4): 491-505. DOI: 10.1016/j.devcel.2010.09.011.
- [21] LEE J E, PARK H S, LEE D, et al. Hippo pathway effector YAP inhibition restores the sensitivity of EGFR-TKI in lung adenocarcinoma having primary or acquired EGFR-TKI resistance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 154-160. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.089.
- [22] LEE B S, PARK D I, LEE D H, et al. Hippo effector YAP directly regulates the expression of PD-L1 transcripts in EGFR-TKI-resistant lung adenocarcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(2): 493-499. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.007.
- [23] TUNG J N, LIN P L, WANG Y C, et al. PD-L1 confers resistance to EGFR mutation-independent tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer via upregulation of YAP1 expression[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(4): 4637-4646. DOI: 10.18632/oncotarget.23161.
- [24] YANO S, WANG W, LI Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9479-9487. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-1643.
- [25] OWUSU B Y, GALEMMO R, JANETKA J, et al. Hepatocyte growth factor, a key tumor-promoting factor in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(4): E35[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406710/>. DOI: 10.3390/cancers9040035.
- [26] HSIEH M S, LIN M W, LEE Y H. Lung adenocarcinoma with sarcomatoid transformation after tyrosine kinase inhibitor treatment and chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2019, 137: 76-84.

- DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.029.
- [27] ZHANG Q W, ZHANG Y, CHEN Y Q, et al. A novel mTORC1/2 inhibitor (MTI-31) inhibits tumor growth, epithelial-mesenchymal transition, metastases, and improves antitumor immunity in preclinical models of lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3630-3642. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2548.
- [28] WEI J, LI Y M, XU B, et al. Astragalus polysaccharides reverse gefitinib resistance by inhibiting mesenchymal transformation in lung adenocarcinoma cells[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1640-1657. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2548.
- [29] SANTONI-RUGIU E, MELCHIOR L C, URBANSKA E M, et al. Intrinsic resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: differences and similarities with acquired resistance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E923 [2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678669/>. DOI: 10.3390/cancers11070923.
- [30] SU S, DONG Z Y, XIE Z, et al. Strong programmed death ligand 1 expression predicts poor response and de novo resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors among NSCLC patients with EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11): 1668-1675. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.07.016.
- [31] HSU K H, HUANG Y H, TSENG J S, et al. High PD-L1 expression correlates with primary resistance to EGFR-TKIs in treatment naïve advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 37-43. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.021.
- [32] ZHANG Y, ZENG Y Y, LIU T, et al. The canonical TGF- β /Smad signalling pathway is involved in PD-L1-induced primary resistance to EGFR-TKIs in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 164[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647099/>. DOI: 10.1186/s12931-019-1137-4.
- [33] ZHANG Y, LIU T, ZENG Y, et al. PD-L1 confers primary resistance to EGFR-TKI in EGFR mutant non-small cell lung cancer via inducing EMT phenotype[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: ii52. DOI: 10.1093/annonc/mdz063.036.
- [34] TAKASHIMA Y, SAKAKIBARA-KONISHI J, HATANAKA Y, et al. Clinicopathologic features and immune microenvironment of non-small-cell lung cancer with primary resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4): 352-359. DOI: 10.1016/j.clc.2018.02.004.
- [35] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2027.
- [36] NI Q T, PAN C, DAI S B, et al. Immunotherapy combined with chemotherapy as a promising therapy for a EGFR exon 19 deletion with MET amplification patient with non-small-cell lung cancer: a case report[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3039-3044[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154000/>. DOI: 10.2147/OTT.S243988.
- [37] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1232-1243. DOI: 10.1093/annonc/mdz116.
- [38] SCHROCK A B, OUYANG C, SANDHU J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7): 1096-1103. DOI: 10.1093/annonc/mdz134.
- [39] KEAM S J. Toripalimab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 573-578. DOI: 10.1007/s40265-019-01076-2.
- [40] REN S X, ZHANG J, ZHAO Y Q, et al. A multi-center phase II study of toripalimab with chemotherapy in patients with EGFR mutant advanced NSCLC patients resistant to EGFR TKIs: Efficacy and biomarker analysis[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): e21618 [2020-03-25]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21618. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e21618.
- [41] HAYASHI H, CHIBA Y, SAKAI K, et al. A randomized phase II study comparing nivolumab with carboplatin-pemetrexed for patients with EGFR mutation-positive nonsquamous non-small-cell lung cancer who acquire resistance to tyrosine kinase inhibitors not due to a secondary T790M mutation: rationale and protocol design for the WJOG8515L study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6): 719-723. DOI: 10.1016/j.clc.2017.05.012.

[收稿日期] 2020-08-26

[修回日期] 2020-12-22

[本文编辑] 黄静怡