

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.011

· 综述 ·

EGFR突变NSCLC的微环境特点及其与免疫治疗的关系

Characteristics of microenvironment of NSCLC with EGFR mutation and their relationship with immunotherapy

徐铭远 综述; 王立峰 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

[摘要] 靶向治疗和免疫治疗在NSCLC治疗中发挥了重要作用。TKI可以显著延长EGFR突变患者的生存时间,然而对于发生TKI耐药患者的有效治疗方法有限,仍需要探索除化疗外的其他治疗手段。虽然免疫治疗能够改善NSCLC患者的无进展生存期和总生存期,但既往数据表明,EGFR突变NSCLC患者接受免疫治疗的效果仍不理想。本文综述了EGFR突变NSCLC患者肿瘤微环境特点及其与免疫治疗之间的关系,并探讨未来如何优化免疫治疗在这部分人群中的应用。

[关键词] EGFR突变;肿瘤微环境;NSCLC;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R734.2; R730.51; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0839-05

肺癌的发病率及病死率均居于恶性肿瘤的首位^[1]。NSCLC是最常见的肺癌类型,占有肺癌的85%^[2]。EGFR突变是亚洲肺癌患者最重要的分子亚型,占肺腺癌的35%~55%^[3-4]。既往临床试验^[5-8]结果已经确立了EGFR-TKI作为携带EGFR激活突变的NSCLC患者的标准一线治疗地位。尽管近年来NSCLC的靶向治疗及免疫治疗有一定的进展,对于携带EGFR突变的肺腺癌患者,相应的靶向治疗可显著延长患者的生存时间,但大多数患者最终会出现获得性耐药^[9-10]。因此,对于EGFR突变NSCLC的治疗,特别是发生TKI耐药的患者,还需要探索新的有效治疗手段。肿瘤的免疫逃逸是肿瘤特征性改变,针对其免疫逃逸机制的相关治疗手段也逐渐应用于临床^[11],免疫疗法被认为是最有前景的恶性肿瘤治疗方法。免疫检查点抑制剂(immun checkpoint inhibitor, ICI)已被纳入NSCLC的一线 and 二线治疗,开创了全新的治疗格局,但其治疗EGFR突变NSCLC患者的效果仍不理想。一项Meta分析^[12]评估了来自CheckMate-057、Keynote-010、OAK和POPLAR的数据发现,与ICI治疗相比,EGFR突变患者在接受多西他赛治疗后获得更长的OS;虽然采用ICI联合TKI治疗NSCLC能带来临床获益,同时却产生了不良反应叠加的问题^[13]。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存和发展的内部环境,通过分泌细胞因子以及与肿瘤细胞直接接触影响免疫反应。TME包括肿瘤周围的免疫细胞、血管、细胞外基质、成纤维细胞、淋巴细胞、骨髓来源的炎症细胞和信号分子^[14-15]。随着肿瘤的发展,TME中的T淋巴细胞功能从进行免疫监视转向免疫逃逸,通过免疫编辑,甚至表现出免疫抑制功能,例如诱导Treg细胞和MDSC水平上调^[16]。此外,

TME中的炎症细胞和免疫调节介质可能参与了调节肿瘤进展的重要机制,EGFR突变可能通过调节TME(如TIL、Treg细胞和MDSC)来影响肿瘤免疫应答^[16]。本文就EGFR突变NSCLC的TME特点进行综述,探讨了NSCLC患者中的EGFR突变与TME、免疫治疗疗效之间的关系。

1 EGFR突变与TME相关免疫细胞

1.1 TIL

TIL的存在是免疫治疗疗效的重要预测因素。GAINOR等^[17]评估了48例EGFR突变患者中TIL的水平,发现31例(65%)存在CD8⁺TIL,但只有2例(4.2%)表达为高水平(2级)。最近的一项研究^[18]对629例NSCLC标本进行CD8⁺TIL免疫组化分析证实,EGFR突变的肿瘤比野生型肿瘤的CD8⁺TIL浸润要少。DONG等^[19]也发现很少有CD8⁺T细胞浸润到EGFR突变肿瘤中。与EGFR阴性组相比,EGFR阳性组的PD-L1⁺/TIL⁻肿瘤比例明显较高,而PD-L1⁻/TIL⁺肿瘤比例较低($P=0.044$)^[12]。EGFR突变NSCLC与其他肿瘤相比具有不同的肿瘤内免疫特性,其特征在于缺乏CD8⁺T细胞和活化的记忆CD4⁺T细胞,因此EGFR突变型NSCLC的TME中只有低水平的CD8⁺TIL^[20]。也有研究^[17,19]证实,T细胞缺乏可能是

[基金项目] 江苏省卫生计生委医学科研课题(No. H2018111)。Project supported by the Medical Research Topics of Health and Family Planning Commission of Jiangsu Province (No. H2018111)

[作者简介] 徐铭远(1996—),男,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail: mf20350063@smail.nju.edu.cn

[通信作者] 王立峰(WANG Lifeng, corresponding author),主任医师,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤个体化免疫靶向治疗相关研究,E-mail: lifengwang@nju.edu.cn

携带 EGFR 突变患者对 PD-1/PD-L1 靶向治疗反应不良的主要原因。

1.2 免疫抑制细胞

作为肿瘤免疫微环境的组成部分之一, Treg 细胞发挥重要的免疫负向调节作用。除细胞表面的 CD4⁺ 标志外, 叉头状核转录因子 Foxp3 在 Treg 细胞中呈特异性表达, 这对于 Treg 细胞抑制信号的调节至关重要^[21]。在动物模型中, 敲除 EGFR 基因能够抑制肿瘤细胞生长, 并下调 TME 中的 Treg 细胞浸润^[22-23]。在体外和体内, 双调蛋白 (AREG) 通过 EGFR/GSK-3 β /Foxp3 轴介导 Treg 细胞抑制功能^[24]。TME 中 Treg 细胞分泌的 TGF- β 、IL-10 和 IL-35 等形成一种免疫抑制环境, 可主动减弱 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤反应^[25-26]。

TME 中另一种促进肿瘤发展的免疫细胞是 MDSC, 其与癌细胞之间的相互作用对肿瘤发展至关重要。肿瘤炎性环境中的细胞因子和趋化因子可诱导 MDSC 在肿瘤组织中增殖^[27]。在 EGFR 突变的 NSCLC 患者中, 外周血中 MDSC 的百分比显著高于健康人^[17]。有趣的是, MDSC 水平与 EGFR-TKI 的疗效也有一定的关系, 与反应较好的患者相比, 对 EGFR-TKI 反应较差的患者具有更高的 MDSC 水平^[17]。EGFR 突变患者 TME 中 Treg 细胞、MDSC 增加, 强化了免疫抑制微环境。

2 EGFR 突变与 TME 相关细胞因子

TME 富含细胞因子和生长因子, 可由肿瘤细胞或基质细胞分泌, 参与肿瘤的异常生长、血管生成、转移和耐药。据报道^[28], 携带 EGFR 突变的肺癌患者有更高水平的 IL-6, 在某些情况下可能导致对 EGFR-TKI 的耐药。EGFR 通过 PI3K-AKT 途径下调 CXCL10 和干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF1), 导致效应 CD8⁺T 细胞减少^[29]; 通过 JNK/cJUN 上调 CCL22 来促进 Treg 细胞的浸润^[30]。这些发现表明, 来自 EGFR 突变产生的趋化因子在 TME 的 Treg 细胞和 CD8⁺T 细胞浸润中起着关键作用。EGFR 突变产生大量负性免疫调节剂^[31], 如 TGF- β 、IL-10、VEGF 和腺苷, 可以直接抑制 NK 细胞功能、DC 成熟和细胞毒性 T 细胞的功能与增殖。

3 EGFR 突变 NSCLC 患者免疫治疗疗效预测标志物

3.1 PD-L1

在 EGFR 突变阴性的 NSCLC 中 PD-L1 的表达水平与 ICI 的疗效有一定的相关性, 然而对于 EGFR 阳性的 NSCLC 患者, PD-L1 表达水平高低与免疫治疗疗效之间的关系仍不明朗。EGFR 突变是与 PD-L1

表达增加直接相关的独立因素^[32]。D'INCECCO 等^[33]发现, PD-L1 表达和 EGFR 突变之间存在显著正相关性。TANG 等^[34]通过免疫组织化学技术分析 170 例肺腺癌患者的肿瘤组织, 结果表明, PD-L1 过表达更可能与 EGFR 突变相关。与这些结果相反, 一些研究显示 EGFR 突变型 NSCLC 中 PD-L1 表达较低, 如 SOO 等^[35]通过分析 18 项研究所评估的 3 969 例患者组织样本的数据发现, 与野生型 EGFR 肿瘤相比, EGFR 突变型 NSCLC 不太可能具有 PD-L1 阳性。EGFR 突变型 NSCLC 在 TME 中具有低水平的 PD-L1 表达^[20]。对东亚人群中 PD-L1 表达与 EGFR 状态的相关性分析^[18], 包括 23 项研究、共 5 200 例患者, 与 EGFR 突变型肿瘤相比, PD-L1 表达主要与 EGFR 野生型肿瘤相关。有研究^[18]对 629 例手术切除标本进行了 PD-L1 的免疫组化检测, 在携带 EGFR 突变的 NSCLC 患者中, PD-L1 强阳性细胞比例低于野生型患者, 表明 EGFR 突变状态与 PD-L1 表达呈负相关。研究^[36]发现, 支气管上皮细胞中的 EGFR 突变诱导 PD-L1 表达, 而 TKI 能够降低 PD-L1 表达。另一项研究^[37]发现, PD-L1 的表达与临床分期相关, 在 II~IV 期肿瘤中的表达高于 I 期肿瘤。因此, 上述研究中观察到不一致的现象可能与既往治疗 (如 EGFR-TKI) 对 PD-L1 表达水平的影响、研究中使用的抗体类型以及解释性评分的差异有关。有趣的是, EGFR 突变类型不同, PD-L1 表达也不相同。有研究^[18]对 313 例手术切除的 EGFR 肿瘤进行了 PD-L1 免疫组化检测, L858R 突变组 PD-L1 阳性率高于 19 外显子突变组, 而野生型组 PD-L1 阳性率与 19 外显子突变组相近。与 EGFR 野生型相比, EGFR 外显子 19 突变的 NSCLC 患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂效果更差^[38]。未来还需要进一步研究 EGFR 突变及其亚型与 PD-L1 表达之间关系。

3.2 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)

在接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者中, 更高的 TMB 与更高的应答率和更好的生存结果有关^[39]。TMB 的测量是由肿瘤基因组每个编码区的非同义突变 (nonsynonymous mutation, NSM) 总数决定的。研究^[40]表明, EGFR 突变的患者表现出较低的 TMB 和较少的 NSM。这些数据与癌症基因组图谱 (TCGA) 和广泛数据集分析的结果一致, 即 EGFR 突变患者的 TMB 明显低于 EGFR 野生型^[41]。最近的研究^[38]表明, 发生 EGFR L858R 突变的肿瘤似乎具有更高的 TMB 和对 ICI 的更好的反应。接受 ICI 治疗的 T790M 突变或 EGFR 19 外显子缺失 NSCLC 患者的生存结果最差^[42]; 具有罕见 EGFR 突变和无 T790M 突变的患者对 ICI 有更好的应答率和生存结果^[43]。总之, 尚需进一

步研究以便更好地选择对 ICI 有更高反应可能性的 EGFR 突变患者。

4 EGFR 突变 NSCLC 患者的免疫治疗

4.1 ICI 单药治疗

一项 Meta 分析^[12]评估了来自 CheckMate-057、Keynote-010、OAK 和 POPLAR 的数据, 总共涉及 2 753 例患者, 其中 272 例(9.88%)具有已知的 EGFR 突变, 与 ICI 治疗相比, EGFR 突变患者在接受多西他赛治疗时表现出更好的 OS。虽然 ICI 单药二线治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者总体疗效不佳, 但在特定突变患者中似乎有一定疗效。HARATANI 等^[44]研究中将 TKI 治疗发生耐药并发生疾病进展后的 EGFR 突变 NSCLC 患者按获得性耐药机制分为 T790M 突变^{+/−}组并接受纳武利尤(nivolumab)治疗, 结果显示, T790M 阴性的患者中位 PFS 显著高于 T790M 阳性的患者。一项单臂 II 期 ATLANTIC^[45]研究比较度伐利尤(durvalumab)对 EGFR/ALK^(+/−)患者的疗效, EGFR⁺/ALK⁺ NSCLC 患者中获得 ORR 比例低于 EGFR[−]/ALK[−] NSCLC 患者; 在 EGFR 突变亚组, PD-L1 表达 $\geq 25\%$ 者 ORR 为 12.2%, 而 PD-L1 表达 $\leq 25\%$ 者 ORR 仅为 4%。

4.2 ICI 联合 TKI 治疗

在一项 I 期临床研究^[46]中, 使用吉非替尼联合 durvalumab 治疗未经 TKI 治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者, ORR 为 79%, 3~4 级谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)升高的发生率分别为 40% 和 15%, 而 20% 的患者由于与治疗相关的不良事件而不得不中止治疗。在另外一项 I b 期研究^[47]中共纳入未经 TKI 治疗患者 28 例, 厄洛替尼联合 atezolizumab 治疗 ORR 为 75%, PFS 为 11.2 个月。值得注意的是, 联合治疗会带来治疗相关的间质性肺疾病和肝炎增加。在 TATTON 研究^[48]中, 38%(13/34)的患者发展为间质性肺疾病, 其中 15%(5/34)为 3~4 级间质性肺疾病, 59% 的患者由于与治疗相关的不良反应而中止了治疗。合并使用的间质性肺疾病的发生率远高于单药奥西替尼(2.9%)或 durvalumab(2%)。由于间质性肺疾病的发生率增加, 因此已经停止了 CAURAL 研究以及 TATTON 的 osimertinib 和 durvalumab 治疗组的研究。在另一项^[49]研究中, 对 nivolumab 和 TKI 序贯法和联合疗法进行了评估。25.7% [18/70 (95%CI: 16.0~37.6)] 发生 ILD。在 18 例发展为 ILD 的患者中, 15 例患者的给药顺序确定为使用 nivolumab 后使用 TKI。免疫治疗与 TKI 序贯治疗的顺序可能是影响毒性的一个因素, 可能与 ICI 半衰期较长有关^[13]。尚不清楚间质性肺疾病和肝炎的发生机制, 需进行深入研究。

4.3 ICI 联合其他药物治疗

在 IMpower150 研究^[50]中纳入了 124 例 EGFR 突变阳性、既往 EGFR-TKI 治疗失败的患者, 结果表明, EGFR 突变 NSCLC 患者接受 atezolizumab 联合化疗及贝伐单抗后较单纯免疫联合化疗或者抗血管联合化疗组 PFS 均有显著改善, 客观缓解率为 71%, 中位总生存时间超过 25 个月。值得注意的是, 在 atezolizumab+化疗+贝伐单抗组, 34 例 EGFR 阳性患者中有 21 例(62%)PD-L1 阴性。提示即使 PD-L1 低表达, 免疫联合治疗也可以带来 OS 的获益。

5 结 语

ICI 的成功开启了肺癌治疗的新纪元, 而 EGFR 突变总体对 ICI 治疗疗效不理想与非炎症表型微环境和弱的免疫原性相关^[19]。TIL 的缺乏、Treg 细胞和 MDSC 的增加、免疫抑制性细胞因子的增加、PD-L1 低表达、低 TMB 组成的免疫抑制微环境特点导致 ICI 疗效不佳。然而, 现有研究也提示, 部分 EGFR 突变患者可能获益于 ICI 治疗。这部分患者的特征: (1) 合并 PD-L1 高表达; (2) 合并高水平的 CD8⁺TIL; (3) TKI 耐药后合并 T790M 阴性; (4) EGFR L858R 突变和 EGFR exon 20 插入突变^[51]。根据 TIL 和 PD-L1 表达的存在对肿瘤免疫微环境进行了简单而实用的分层, 其中双阳性(PD-L1⁺/TIL⁺)^[6]肿瘤最有可能受益于免疫治疗。目前免疫联合治疗的组合、顺序、给药剂量尚待进一步明确, 此外, 鉴于一些联合疗法的早期研究中报告的毒性增加, 应谨慎使用并需要仔细评估。未来还需要进一步探寻和确认预后分子和临床标志物。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6): 1374-1403. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- [3] MENG H, GUO X, SUN D, et al. Genomic profiling of driver gene mutations in Chinese patients with non-small cell lung cancer [J/OL]. Front Genet, 2019, 10: 1008 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749831/>. DOI:10.3389/fgene.2019.01008.
- [4] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (Pioneer) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/jto.0000000000000033.
- [5] ZHAO H, YAO W, MIN X, et al. Apatinib plus gefitinib as first-line

- treatment in advanced EGFR-mutant NSCLC: the phase III ACTIVE study (CTONG1706)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1533-1546. DOI:10.1016/j.jtho.2021.05.006.
- [6] ZHANG Z, ZHANG Y, LUO F, et al. Dual blockade of EGFR and VEGFR pathways: Results from a pilot study evaluating apatinib plus gefitinib as a first-line treatment for advanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(2): e33[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508029/>. DOI: 10.1002/ctm2.33.
- [7] LU S, ZHOU J Y, NIU X M, et al. Fruquintinib with gefitinib as first-line therapy in patients carrying EGFR mutations with advanced non-small cell lung cancer: a single-arm, phase II study [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(2): 839-854. DOI:10.21037/tlcr-20-1028.
- [8] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655-1669. DOI:10.1016/s1470-2045(19)30634-5.
- [9] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2240-2247. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- [10] IGAWA S, ONO T, KASAJIMA M, et al. Impact of EGFR genotype on the efficacy of osimertinib in EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant patients with non-small cell lung cancer: a prospective observational study[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4883-4892. DOI:10.2147/cmar.s207170.
- [11] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.001.
- [12] CAVANNA L, CITTERIO C, ORLANDI E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(2): 209-215. DOI:10.18632/oncotarget.26541.
- [13] ADDERLEY H, BLACKHALL F H, LINDSAY C R. Toxicity with small molecule and immunotherapy combinations in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 589-595. DOI:10.1007/s00262-020-02714-5.
- [14] SPILL F, REYNOLDS D S, KAMM R D, et al. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 40: 41-48. DOI:10.1016/j.copbio.2016.02.007.
- [15] DEL PRETE A, SCHIOPPA T, TIBERIO L, et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 35: 40-47. DOI:10.1016/j.coph.2017.05.004.
- [16] LIN A, WEI T, MENG H, et al. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 139 [2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526368/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1062-7.
- [17] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-15-3101.
- [18] JIN R, LIU C, ZHENG S, et al. Molecular heterogeneity of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy is correlated with tumor immune microenvironment in East Asian patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 768-781. DOI:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0121.
- [19] DONG Z Y, ZHANG J T, LIU S Y, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1356145[2021-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147605/>. DOI: 10.1080/2162402x.2017.1356145.
- [20] YANG H, SHI J P, LIN D M, et al. Prognostic value of PD-L1 expression in combination with CD8⁺ TILs density in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 32-45. DOI:10.1002/cam4.1243.
- [21] SAMSTEIN R M, ARVEY A, JOSEFOWICZ S Z, et al. Foxp3 exploits a pre-existent enhancer landscape for regulatory T cell lineage specification[J]. *Cell*, 2012, 151(1): 153-166. DOI:10.1016/j.cell.2012.06.053.
- [22] MASCIA F, SCHLOEMANN D T, CATAISSON C, et al. Cell autonomous or systemic EGFR blockade alters the immune-environment in squamous cell carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(11): 2593-2597. DOI:10.1002/ijc.30376.
- [23] 何海洋, 齐陆玉, 侯伊玲. 阻断EGFR影响肺鳞癌肿瘤微环境Treg细胞及IL-1A表达[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(3): 143-148. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.03.01.
- [24] WANG S, ZHANG Y, WANG Y, et al. Amphiregulin confers regulatory T cell suppressive function and tumor invasion via the EGFR/GSK-3 β /Foxp3 axis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(40): 21085-21095. DOI:10.1074/jbc.m116.717892.
- [25] CORTHAY A. How do regulatory T cells work?[J]. *Scand J Immunol*, 2009, 70(4): 326-336. DOI:10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x.
- [26] VIGNALI D A, COLLISON L W, WORKMAN C J. How regulatory T cells work[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 523-532. DOI:10.1038/nri2343.
- [27] TALMADGE J E, GABRILOVICH D I. History of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 739-752. DOI: 10.1038/nrc3581.
- [28] YAO Z, FENOGLIO S, GAO D C, et al. TGF- IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer[J]. *PNAS*, 2010, 107(35): 15535-15540. DOI:10.1073/pnas.1009472107.
- [29] 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/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(43): eaav3937[2021-03-20]. <https://immunology.sciencemag.org/content/5/43/eaav3937>. DOI:10.1126/sciimmunol.aav3937.
- [30] TOGASHI Y, NISHIKAWA H. Regulatory T cells: molecular and cellular basis for immunoregulation[M]//Current topics in microbiology and immunology. Cham: Springer International Publishing, 2017: 3-27. DOI:10.1007/82_2017_58.
- [31] PASSARELLI A, AIETA M, SGAMBATO A, et al. Targeting immunometabolism mediated by CD73 pathway in EGFR-mutated

- non-small cell lung cancer: a new hope for overcoming immune resistance[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1479[2021-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32760402/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01479.
- [32] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1935-1940. DOI:10.1093/annonc/mdl242.
- [33] D'INCECCO A, ANDREOZZI M, LUDOVINI V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 95-102. DOI:10.1038/bjc.2014.555.
- [34] TANG Y, FANG W, ZHANG Y, et al. The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16): 14209-14219. DOI:10.18632/oncotarget.3694.
- [35] SOO R A, LIM S M, SYN N L, et al. Immune checkpoint inhibitors in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer: Current controversies and future directions[J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: 12-20. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.11.009.
- [36] AKBAY E A, KOYAMA S, CARRETERO J, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(12): 1355-1363. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-13-0310.
- [37] DANTOING E, PITON N, SALAÜN M, et al. Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6288 [2021-03-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>. DOI: 10.3390/ijms22126288.
- [38] 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.
- [39] RIZVI H, SANCHEZ-VEGA F, LA K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7): 633-641. DOI: 10.1200/jco.2017.75.3384.
- [40] 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/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002891[2021-03-20]. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002891>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002891.
- [41] SCHROCK A, SHARMA N, PELED N, et al. MA14.01 updated dataset assessing tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for response to PD-1/PD-L1 targeted therapies in lung cancer (LC) [J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): S422[2021-03-20]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.487>. DOI:10.1016/j.jtho.2016.11.487.
- [42] SANCHEZ C E, YAKUBOV S J, SINGH G, et al. 4-dimensional intracardiac echocardiography in transcatheter mitral valve repair with the mitraclip system[J]. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2021, Online ahead of print. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.08.042.
- [43] YAMADA T, HIRAI S, KATAYAMA Y, et al. Retrospective efficacy analysis of immune checkpoint inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(4): 1521-1529. DOI:10.1002/cam4.2037.
- [44] 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.
- [45] 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. DOI:10.1016/s1470-2045(18)30144-x.
- [46] GIBBONS D L, CHOW L Q, KIM D W, et al. 570 Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib (G): a phase I expansion in TKI-naïve patients (pts) with EGFR mutant NSCLC[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S79[2021-03-20]. [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30171-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30171-X). DOI:10.1016/S1556-0864(16)30171-X.
- [47] MA B B Y, RUDIN C M, CERVANTES A, et al. 4410 Preliminary safety and clinical activity of erlotinib plus atezolizumab from a Phase Ib study in advanced NSCLC[J/OL]. *Ann Oncol*, 2016, 27: ix141[2021-03-20]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0923-7534\(21\)00599-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0923-7534(21)00599-8). DOI: 10.1016/S0923-7534(21)00599-8.
- [48] AHN M J, YANG J, YU H, et al. 1360: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): S115 [2021-03-20]. [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30246-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5). DOI:10.1016/S1556-0864(16)30246-5.
- [49] OSHIMA Y, TANIMOTO T, YUJI K, et al. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8): 1112-1115. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4526.
- [50] 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.
- [51] LAU S C M, FARES A F, LE L W, et al. Subtypes of EGFR-and HER2-mutant metastatic NSCLC influence response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(4): 253-259. DOI:10.1016/j.clcc.2020.12.015.

[收稿日期] 2021-03-26

[修回日期] 2021-08-23

[本文编辑] 黄静怡