

驱动基因突变非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展

苏春霞, 俞昕

Advances of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer with Driver Gene Mutations
SU Chunxia, YU Xin

Department of Oncology, Shanghai Pulmonary Hospital & Thoracic Cancer Institute, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China



苏春霞 主任医师、教授、博士生导师, 现任上海市肺科医院肿瘤科行政副主任、内科教研室副主任, 上海市优秀学术带头人。长期致力于肺癌临床、基础和转化研究。主持国家自然科学基金3项、省部级课题7项, 作为PI或sub-PI带领团队开展国际及国内多中心临床研究10余项, 相关成果在WCLC及ESMO ASIAN等国际和CSCO等国内学术会议上作口头报告近20次, 以(共同)第一或通讯作者身份在*The Lancet Respiratory Medicine*等期刊发表论文50余篇, 主编或副主编专著8部, 作为主要完成人获得国家科技进步二等奖等奖励6项。主要学术任职包括2022年世界肺癌大会(WCLC)秘书、CSCO患者教育专委会副主任委员、中华医学会肿瘤分会青年委员、上海市抗癌协会青年理事会副理事长等。作为执笔专家参与编撰《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南》《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》和上海市《居民常见恶性肿瘤筛查和预防推荐》。创新性采用线上线下多平台联动、个人医院协会多方位协同的方式开展肺癌防治科普工作, 3年来共组织患教工作100余场。主编《肺癌患者诊疗手册》《肺癌患者康复指导手册》《中国临床肿瘤学会患者教育手册》和《患者关爱手册》等科普手册, 获上海市科学技术普及二等奖、上海市科普教育创新二等奖。

会免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》和上海市《居民常见恶性肿瘤筛查和预防推荐》。创新性采用线上线下多平台联动、个人医院协会多方位协同的方式开展肺癌防治科普工作, 3年来共组织患教工作100余场。主编《肺癌患者诊疗手册》《肺癌患者康复指导手册》《中国临床肿瘤学会患者教育手册》和《患者关爱手册》等科普手册, 获上海市科学技术普及二等奖、上海市科普教育创新二等奖。

Abstract: With the discovery of lung cancer targets and drug development, targeted therapy has improved the clinical prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) with driver gene mutations. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown good efficacy in driver gene-negative NSCLC. Although some patients with driver gene mutations benefited significantly from the corresponding targeted therapy, they did not respond well to immunotherapy. In most clinical trials and daily practice, patients with NSCLC and driver gene mutations such as EGFR and ALK are excluded or only account for a minority of patients. Applying immunotherapy to patients with driver gene mutations, selecting the best treatment regimens among targeted therapy, chemotherapy, and immunotherapy, and formulating the optimal treatment strategy are crucial to improve the prognosis of patients with advanced NSCLC and driver gene mutations. This paper reviews the characteristics of tumor immune microenvironment with different driver gene mutations and the application of immunotherapy for patients with NSCLC and different driver gene mutations.

Key words: Non-small cell lung cancer; Driver gene mutation; Immunotherapy

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 随着肺癌靶点的发现和药物研发, 靶向治疗改善了驱动基因突变非小细胞肺癌(NSCLC)的临床预后。同时, 免疫检查点抑制剂在驱动基因阴性NSCLC中也取得了良好的疗效。虽然部分驱动基因突变患者从对应靶向治疗中明显获益, 但对免疫治疗反应欠佳。在大部分免疫治疗临床研究和日常实践中, EGFR/ALK等驱动基因突变阳性的NSCLC患者也被排除在外, 或者仅占少数。免疫治疗如何应用于驱动基因突变患者, 以及如何在靶向治疗、化疗及免疫治疗中选择最佳治疗方案, 制定最优治疗策略, 对改善晚期驱动基因突变NSCLC患者预后至关重要。本文对不同基因突变肿瘤免疫微环境的特点及免疫治疗在不同基因突变的NSCLC患者中的应用进行简要综述。

关键词: 非小细胞肺癌; 驱动基因突变; 免疫治疗

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2022-08-29; 修回日期: 2022-11-23
作者单位: 200433 上海, 同济大学附属上海市肺科医院肿瘤科

作者简介: 苏春霞(1976-), 女, 博士, 教授、主任医师, 主要从事肺癌的靶向、免疫、抗血管及个体化、精准化治疗, E-mail: susu_mail@126.com

0 引言

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，给社会带来了沉重的疾病负担。相比传统化疗，靶向治疗为驱动基因阳性的肺癌患者带来了更长久的生存。同时，免疫治疗的逐渐兴起也为治疗驱动基因阳性的患者群体带来了新的机遇与挑战，也是目前研究者关注的重点之一。本文将对免疫治疗在EGFR、ALK、KRAS、BRAF、HER2和MET/RET/ROS1突变肺癌患者中的研究进展逐一概述。

1 EGFR突变患者的免疫治疗

EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）是EGFR突变肺癌患者的一线治疗选择，改善了患者的预后，但患者最终会对TKI产生耐药，后续治疗依然面临重重困难，免疫治疗能否用于此类患者是一个值得探讨的问题。早期临床前研究证实了EGFR信号通路与PD-1/PD-L1通路存在相互作用，EGFR突变可上调PD-1/PD-L1表达以促进肿瘤免疫逃逸，为免疫治疗的应用提供了理论支持。然而，多项临床研究数据显示免疫单药治疗用于EGFR突变初治和经治NSCLC的疗效有限。Checkmate057研究结果表明晚期EGFR突变NSCLC患者接受纳武利尤单抗二线治疗对比多西他赛化疗无生存获益，而EGFR野生型患者接受免疫治疗后中位生存期则明显延长^[1]。Keynote010、POPLAR和OAK研究都得到了相似的结果^[2-4]。此外，免疫治疗联合EGFR-TKI未明显提高疗效，反而显著增加了不良反应，不同药物组合之间的毒性谱也存在差异。在Checkmate012研究中，20例经EGFR-TKI治疗的患者客观缓解率（ORR）为15%，中位无进展生存期（PFS）和中位总生存期（OS）分别为5.1和18.7个月，所有入组患者都出现了治疗相关不良反应（TRAE）^[5]。一项Ib期研究评估阿替利珠单抗联合厄洛替尼治疗EGFR-TKI初治局部晚期或转移性NSCLC患者，ORR为75%，但有43%的患者出现3级TRAE^[6]。I期TATTON研究结果显示奥希替尼与度伐利尤单抗联合治疗时有38%的患者（13/34）出现间质性肺炎，其中5例患者为3/4级，而奥希替尼或度伐利尤单抗单药治疗时发生率仅为2.9%和2.0%。该研究也因间质性肺炎发生率过高而终止^[7]。

联合化疗及抗血管治疗或许能够打破EGFR突变患者免疫治疗疗效不佳的僵局。IMpower150研究是一项探索阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗及卡铂/紫杉醇一线治疗晚期非鳞状NSCLC的随机对照III期临床试验。亚组分析显示，在EGFR敏

感突变的NSCLC患者中，与化疗+抗血管生成组（bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel, BCP）相比，免疫+化疗+抗血管生成组（atezolizumab plus bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel, ABCP）有OS获益的趋势，分别为18.1和29.4个月（ $HR=0.60$ ）^[8]。一项II期临床研究评估了特瑞普利单抗联合化疗用于EGFR-TKI治疗失败的T790M阴性晚期NSCLC患者，40例入组患者总体ORR为50%，中位PFS达到7.0个月，安全性可控^[9]。ORIENT31研究为首个证实免疫治疗联合抗血管生成治疗和化疗显著改善EGFR-TKI治疗进展后非鳞状NSCLC患者PFS的III期临床研究。与C组（安慰剂1+安慰剂2+化疗）相比，A组（Sintilimab+IBI305+化疗）可以改善患者的PFS（4.3个月 vs. 6.9个月， $P<0.0001$ ），且耐受性良好^[10]。因此，TKI治疗进展后EGFR突变肺癌患者接受免疫联合治疗具有一定的应用空间。同时，部分患者经TKI治疗后会发生小细胞转化从而发生耐药，这也是免疫治疗联合化疗值得探索的人群。

2 ALK突变患者的免疫治疗

目前，ALK-TKI是ALK突变肺癌患者的一线治疗模式，为ALK突变肺癌患者带来了长期生存获益，免疫治疗在此类人群中的研究较少。在ATLANTIC研究和IMMUNOTARGET研究中，免疫单药治疗ALK突变NSCLC患者的疗效均不佳，无一例产生应答^[11-12]。另一项回顾性研究分析了免疫单药治疗在EGFR/ALK野生型和突变型肺癌患者中的疗效，6例ALK突变患者均无应答^[13]。一项II期临床研究结果提示，7例经治ALK突变NSCLC患者接受免疫治疗联合化疗的ORR为29%，中位PFS仅为2.9个月^[14]。此外，I/II期的非对照临床试验证实，几种ALK-TKI联合不同PD-1/PD-L1抑制剂，总体应答率与ALK-TKI应答率相似，但联合用药的不良反应增加^[15]。目前，只有少数几项临床研究对免疫联合化疗在ALK突变患者中进行探索。在IMpower130研究中，44例ALK阳性的患者一线接受化疗或阿替利珠单抗联合化疗的疗效相似^[16]。在IMpower150研究中，34例ALK突变的患者免疫+化疗+抗血管生成治疗联合方案（ABCP）与BCP治疗组的PFS差异无统计学意义（8.3个月 vs. 5.9个月， $HR=0.65$ ）^[17]。综上，免疫治疗在ALK突变肺癌群体中的应用较为有限。

3 KRAS突变患者的免疫治疗

KRAS基因突变是NSCLC患者的不良预后因

素, 由于KRAS蛋白体积小、表面光滑, 导致KRAS靶点成药困难, 长期以来含铂化疗是KRAS突变肺癌治疗的首选, 然而研究提示KRAS突变患者相比KRAS野生型患者接受一线化疗的预后更差^[18]。基础研究表明KRAS信号通路的激活可上调PD-L1表达, KRAS突变肿瘤具有较高的肿瘤突变负荷(TMB)和肿瘤浸润淋巴细胞水平, 说明KRAS突变与炎性肿瘤微环境和肿瘤免疫原性相关^[19], 为免疫治疗的使用提供理论依据。

Keynote042研究数据显示帕博利珠单抗单药对比化疗显著延长了KRAS突变患者的PFS(12个月 vs. 6个月, $HR=0.51$)和OS(28个月 vs. 11个月, $HR=0.42$)^[20]。此外Checkmate057和OAK研究也发现了KRAS突变患者接受免疫单药治疗的获益趋势^[14]。对于免疫联合治疗, Keynote189研究发现, KRAS突变患者接受帕博利珠单抗联合化疗对比化疗具有更高的ORR(40.7% vs. 26.7%)和更长的中位PFS(9个月 vs. 5个月, $HR=0.47$)^[21]。一项FDA汇总分析显示, KRAS突变NSCLC患者一线接受免疫联合化疗的获益与KRAS野生型NSCLC患者相似, 且KRAS突变NSCLC患者接受免疫联合化疗的获益(ORR=46%, 中位OS=22.4个月)大于免疫单药治疗(ORR=37%, 中位OS=16.2个月)或化疗(ORR=33%, 中位OS=17.1个月)^[22]。IMpower150的事后分析结果显示, 80例(24.5%)KRAS突变患者中有39例患者存在STK11和(或)KEAP1共突变, 存在STK11/KEAP1共突变的患者预后不良, 但免疫+化疗+抗血管生成治疗联合方案(ABCP)较三药联合方案(ACP或BCP)能进一步改善生存^[23]。这些结果提示无论是免疫单药还是联合化疗, KRAS突变NSCLC都能从免疫治疗中获益。共突变状态会影响KRAS突变肺癌免疫治疗的疗效, 除上述STK11/KEAP1共突变(KL型)以外, 常见的合并突变有TP53(KP型), 以“热肿瘤”、炎性反应型免疫微环境为特征, 对免疫治疗更敏感, KRAS和MYC共突变则以免疫惰性型为主要免疫表型特征, 从机制上看, 该类型可能无法从免疫治疗中获益。

小分子KRAS^{G12C}抑制剂Sotorasib(AMG510)及Adagrasib(MRTX849)的出现, 打破了KRAS靶点不可成药的困局, 为靶向KRAS蛋白带来了希望。II期CodeBreaK100研究的两年随访结果显示, 即使超过90%的患者既往接受过含铂化疗或免疫治疗, 接受Sotorasib的患者仍可获得40.7%的ORR, 中位PFS和OS分别为6.3和12.5个月^[24]。

为了探索Sotorasib与PD-(L)1抑制剂联合治疗的疗效, 研究人员设计了Ib期多中心、开放标签的CodeBreaK100/101剂量探索研究, 58例入组患者的ORR为29%, 中位OS为15.7个月^[25]。在安全性方面, 联合治疗导致了3/4级TRAE发生率高于单药治疗, 此外, 与同步给药队列相比, 导入队列的总体TRAE、3/4级TRAE、导致停药的TRAE以及肝毒性更少。以上结果表明, 针对KRAS突变的治疗已从传统化疗逐渐转变为免疫治疗、靶向治疗和抗血管治疗等多种治疗方式, 靶向与免疫联合治疗也初显效果, 如何在这些治疗方式中进行选择以及使用顺序, 是未来需要探索的方向。

4 BRAF突变患者的免疫治疗

BRAF基因激活包括了V600和非V600突变、融合、重排、框内缺失和插入等情形。传统化疗在BRAF突变NSCLC人群中效果不佳, 而BRAF抑制剂联合MRK抑制剂已成为BRAF V600E突变NSCLC患者的标准治疗方案。研究报道BRAF突变的NSCLC患者的TMB及PD-L1水平较高, 这意味着BRAF突变患者有接受免疫治疗的潜力。

有关BRAF突变免疫治疗的证据大多来自于真实世界研究, IMMUNOTARGET研究纳入了43例BRAF突变患者, 免疫单药治疗的ORR为24%, 中位PFS为3.1个月, 中位OS为13.6个月^[11]。一项纳入31例BRAF突变NSCLC患者的回顾性队列研究表明, 接受免疫治疗与从未接受免疫治疗的患者OS差异无统计学意义^[26]。在一项对39例BRAF突变NSCLC患者(22例接受免疫治疗)的多中心回顾性研究中, V600E和非V600E的ORR分别为25%和33%, 中位PFS分别为3.7和4.1个月($P=0.37$), 接受和未接受免疫治疗患者的中位OS分别为未达到和21.1个月($P=0.018$)^[27]。从cBioPortal数据库收集了15项研究的记录, 汇总分析表明, 突变型和野生型BRAF肺癌患者接受免疫治疗的中位OS分别为10和11个月($P=0.334$)。此外, 亚组分析提示非V600E组的中位OS高于V600E组, 分别为14和5个月($P=0.017$)^[28]。然而, 在另一项多中心真实世界回顾性研究中, 107例BRAF突变患者中有44例接受了免疫治疗(26例V600, 18例非V600), BRAF V600队列和非V600队列的ORR分别为26.1%和35.3%, 且BRAF V600队列相比非V600队列具有更长的PFS和OS^[29]。

以上数据提示免疫治疗对于BRAF突变肺癌患者有一定疗效, 然而不同突变类型对于免疫治疗的疗效

在各个报道中有所差异。鉴于此类研究纳入患者数量较少,应继续探索免疫治疗在BRAF突变患者中的有效性和安全性,以及与靶向药物联合治疗等模式。

5 HER2突变患者的免疫治疗

HER2基因异常主要表现为基因突变、扩增和过表达,均可导致HER2的异常激活,其中HER2突变在肺癌中的发生率为2%~4%。NSCLC中HER2突变与“冷”肿瘤微环境相关,其特点是PD-L1阳性表达率和TMB相对较低。靶向药物的不断研发为HER2患者长期生存带来希望,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐两种ADC药物恩美曲妥珠单抗(T-DM1)和Enhertu(DS-8201)用于HER2突变肺癌患者的治疗,其他靶向药物正在临床研究中,而免疫治疗在HER2突变患者中的疗效也值得探索。

一项纳入26例接受免疫治疗的HER2突变肺癌的回顾性研究结果显示,ORR为12%(3/26),中位PFS和OS分别为1.9和10.4个月。在三名响应者中,有2例患者PD-L1 $\geq$ 50%,两名患者TMB $\geq$ 中位数(5.7 Mt/Mb)^[30]。在IMMUNOTARGET研究中,29名HER2突变的NSCLC患者接受了免疫治疗,ORR为7%,中位PFS为2.5个月,且疗效与吸烟状态相关,吸烟者和非吸烟者的中位PFS分别为3.4和2个月($P=0.04$)^[11]。一项法国肺癌组织(GFPC)的报告称,23例复发的HER2突变NSCLC患者中有6例对免疫治疗有客观反应,中位PFS为2.2个月,中位OS为20.4个月^[29]。提示HER2突变肺癌对于免疫单药治疗的反应和生存结果不甚理想。另有一些研究评估了免疫治疗联合化疗的疗效,一项多中心回顾性研究纳入了26例HER2突变的NSCLC患者,其中大多数患者(61.5%)接受了免疫联合化疗的方案,ORR、DCR和中位PFS分别为38.5%、84.6%和7.4个月^[31]。另一项研究结果表明,免疫治疗联合化疗在初治HER2突变NSCLC中的ORR、中位PFS和一年OS率分别为52%、6个月和88%^[32]。另一项纳入13例IV期HER2 20外显子插入(HER2 20ins)肺癌患者的研究得出了类似的结果,ORR为31%,中位PFS为8.0个月。此外,与无应答者相比,应答者的TMB较高,肿瘤克隆性较低,外周血TCR多样性较低,基线TMB高并伴有DNA损伤修复相关途径或SWI/SNF复合物突变的患者接受免疫联合化疗的获益更大^[33]。

总体而言,免疫治疗在HER2突变NSCLC患者中疗效的证据仍然有限,并且主要来自回顾性分析。这些研究结果提示免疫单药对于HER2突变NSCLC患者的疗效有限,基于免疫治疗的联合疗法可能是该类患者的潜在治疗选择,化疗、靶向治疗和免疫治疗的联合方案和使用顺序也是今后需要探索的方向。

6 MET/RET/ROS1突变患者的免疫治疗

IMMUNOTARGET研究报道免疫治疗在36例MET突变NSCLC患者的ORR仅为15.6%,PFS为3.4个月,16例RET阳性患者也仅有一例应答(ORR=6%),PFS为2.1个月,对于ROS1融合人群免疫单药的ORR只有16.7%^[11]。法国回顾性研究IMAD2(GFPC 01-2018)报道了30例MET突变的肺癌患者免疫治疗的ORR为36%,PFS和OS分别为4.9个月和13.4个月,9例RET重排肺癌患者免疫治疗的ORR为38%,中位PFS为7.6个月^[29]。在一项纳入147例MET14外显子跳跃突变(METex14)肺癌患者的回顾性研究中,24例患者可评估疗效,ORR为17%,中位PFS仅为1.9个月^[34]。另一项单中心研究显示,13例RET重排的肺癌患者无论应用PD-1/PD-L1抑制剂还是联合CTLA-4抑制剂治疗均无应答^[35]。这些数据提示MET/RET/ROS1突变肺癌患者接受免疫治疗效果欠佳。目前,单靶点TKI治疗METex14和ROS1/RET突变肺癌已显示出显著的临床疗效,因此,靶向治疗对于MET/ROS1/RET突变人群是更好的选择,在靶向治疗不可及或者耐药的情况下,免疫治疗是否有应用空间还需进一步探索。

7 小结

对于肺癌患者而言,在与驱动基因匹配的高效靶向药物可及的情况下,应积极接受靶向治疗,而免疫治疗对于不同驱动基因,甚至同一驱动基因不同亚型或者共突变情况的疗效均有差异。因此,免疫治疗如何应用于驱动基因阳性的肺癌患者,例如时机、剂量和治疗顺序等都是今后值得持续探索的问题。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Herbst RS, Baas P, Kim DW, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1540-1550.
- [3] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [4] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.
- [5] Gettinger S, Hellmann MD, Chow LQM, *et al.* Nivolumab Plus Erlotinib in Patients With EGFR-Mutant Advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1363-1372.
- [6] Rudin C, Cervantes A, Dowlati A, *et al.* MA15.02 Long-Term Safety and Clinical Activity Results from a Phase Ib Study of Erlotinib Plus Atezolizumab in Advanced NSCLC[J]. *J Thorac*

- Oncol, 2018, 13(10): S407.
- [7] Ahn MJ, Yang J, Yu H, *et al.* 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial[J]. J Thoracic Oncol, 2016, 11(4): S115.
- [8] Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, *et al.* IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(2): 309-323.
- [9] 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: S292.
- [10] 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.
- [11] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1321-1328.
- [12] Garassino MC, Cho BC, Kim JH, *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.
- [13] Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, *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.
- [14] Gadgeel S, Dziubek K, Nagasaka M, *et al.* OA09.03 Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Recurrent EGFR/ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): S863.
- [15] Felip E, de Braud FG, Maur M, *et al.* Ceritinib plus Nivolumab in Patients with Advanced ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Results of an Open-Label, Multicenter, Phase 1B Study[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(3): 392-403.
- [16] West H, McCleod M, Hussein M, *et al.* Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(7): 924-937.
- [17] Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2288-2301.
- [18] Zheng Y, Lai Q, Zhao H, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of Chinese patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer after chemotherapy[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1234-1238.
- [19] Liu C, Zheng S, Jin R, *et al.* The superior efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer that correlates with an inflammatory phenotype and increased immunogenicity[J]. Cancer Lett, 2020, 470: 95-105.
- [20] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [21] Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Felip E, *et al.* KRAS mutational status and efficacy in KEYNOTE-189: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) vs placebo plus chemo as first-line therapy for metastatic non-squamous NSCLC[J]. Ann Oncol, 2019, 30: xi64-xi65.
- [22] Nakajima EC, Ren Y, Vallejo JJ, *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(16_suppl): 9001.
- [23] West H, Cappuzzo F, Reck M, *et al.* 1265P IMpower150: A post hoc analysis of efficacy outcomes in patients with KRAS, STK11 and KEAP1 mutations[J]. Ann Oncol, 2020, 31(Suppl 4): S817-S818.
- [24] Dy GK, Govindan R, Velcheti V, *et al.* Abstract CT008: Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreaK100[J]. Cancer Res, 2022, 82 (12_Supplement): CT008.
- [25] Li BT, Falchook GS, Durm GA, *et al.* CodeBreaK 100/101: first report of safety/efficacy of sotorasib in combination with pembrolizumab or atezolizumab in advanced KRAS p.G12C NSCLC[R]. Vienna, Austria: 2022 World Conference on Lung Cancer, 2022.
- [26] Tan I, Stinchcombe TE, Ready NE, *et al.* Therapeutic outcomes in non-small cell lung cancer with BRAF mutations: a single institution, retrospective cohort study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(3): 258-267.
- [27] Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, *et al.* BRAF Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(8): 1128-1137.
- [28] Zhang C, Zhang C, Lin J, *et al.* Patients With BRAF-Mutant NSCLC May Not Benefit From Immune Checkpoint Inhibitors: A Population-Based Study[J]. JTO Clin Res Rep, 2020, 1(1): 100006.
- [29] Guisier F, Dubos-Arvis C, Vinas F, *et al.* Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 628-636.
- [30] Lai WCV, Feldman DL, Buonocore DJ, *et al.* PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with HER2-mutant lung cancers[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 9060.
- [31] Chu X, Qiang H, Xie M, *et al.* Treatment efficacy of HER2-mutant lung adenocarcinoma by immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 71(7): 1625-1631.
- [32] Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P, *et al.* Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1952-1958.
- [33] Tian P, Zeng H, Ji L, *et al.* Lung adenocarcinoma with ERBB2 exon 20 insertions: Comutations and immunogenomic features related to chemoimmunotherapy[J]. Lung Cancer, 2021, 160: 50-58.
- [34] Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, *et al.* PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2085-2091.
- [35] Offin M, Guo R, Wu SL, *et al.* Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers[J]. JCO Precis Oncol, 2019, 3: PO.18.00386.

[编辑: 安凤; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

苏春霞: 论文撰写、整理及修改

俞 昕: 文献检索、论文撰写