

EGFR-TKIs耐药与EGFR突变非小细胞肺癌中PD-L1表达的研究进展

温雅婷¹, 高俊珍^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月8日

摘要

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可改善EGFR突变的非小细胞肺癌患者生存期。然而部分患者表现出原发性/获得性耐药, 疗效间存在差异。PD-L1表达水平可作为免疫检查点抑制剂治疗的预测性生物标志物, PD-1/PD-L1抑制剂已被批准用于晚期NSCLC的一线治疗。研究表明, 部分EGFR突变NSCLC患者免疫治疗效果欠佳, 可能与其肿瘤微环境相关。本文就EGFR突变患者的肿瘤微环境与PD-L1的联系、PD-L1在EGFR突变的非小细胞肺癌患者中表达率及与EGFR-TKIs疗效等方面的研究进行综述。

关键词

EGFR, 肿瘤微环境, PD-L1, EGFR-TKIs耐药, 信号通路

Research Progress of EGFR-TKIs Resistance and PD-L1 Expression in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

Yating Wen¹, Junzhen Gao^{2*}

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Pulmonary and Critical Care Medicine Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 4th, 2023; accepted: Dec. 28th, 2023; published: Jan. 8th, 2024

Abstract

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors improve survival in patients with
*通讯作者。

文章引用: 温雅婷, 高俊珍. EGFR-TKIs 耐药与 EGFR 突变非小细胞肺癌中 PD-L1 表达的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 183-189. DOI: 10.12677/acm.2024.141027

EGFR-mutated non-small cell lung cancer. However, some patients exhibit primary/acquired resistance and efficacies are different. PD-L1 expression level can be used as a predictive biomarker for treatment with immune checkpoint inhibitors, and PD-1/PD-L1 inhibitors have been approved for first-line treatment of advanced NSCLC. Studies have shown that some EGFR mutant NSCLC patients have poor immunotherapy outcomes, which may be related to their tumor microenvironment. In this article, we review the studies on the association between tumor microenvironment and PD-L1 in patients with EGFR mutations, the expression rate of PD-L1 in patients with EGFR-mutated NSCLC, and the efficacy with EGFR-TKIs.

Keywords

EGFR, Tumor Microenvironment, PD-L1, EGFR-TKIs Resistance, Signaling Pathway

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是最常见的癌症类型,也是中国癌症死亡的主要原因[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 85%。亚洲人群肺腺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率高达 51% [2]。EGFR-TKIs 是 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者治疗的首选。程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)能够与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1)结合,抑制 T 细胞的活性和促进调节性 T 细胞的分化,抑制免疫反应[3]。EGFR-TKIs 在治疗后不可避免出现耐药,耐药机制包括靶基因修饰、旁路激活和表型转化等多种机制,但仍有部分机制不明。肿瘤免疫微环境的变化也被认为可能是耐药机制之一[4] [5]。本综述就 EGFR 突变患者肿瘤微环境及变化、EGFR 突变与 PD-L1 信号传导通路及二者联系,以探讨 PD-L1 表达水平与 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者之间的联系,为临床治疗提供参考。

2. EGFR 突变非小细胞肺癌中 PD-L1 表达与 EGFR-TKIs 耐药的联系

研究发现,EGFR-TKIs 耐药时可诱导 PD-L1 的高表达[6]。奥希替尼治疗后,循环肿瘤细胞中 PD-L1 的表达水平在疾病进展时倾向于显著升高(34.6%) [7],表明 PD-L1 在 EGFR-TKIs 耐药时上调。EGFR-TKIs 耐药可能上调 PD-L1 表达来改变肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME) [8] [9]。这种免疫微环境变化可能使 EGFR-TKIs 耐药。目前 EGFR 突变非小细胞肺癌患者肿瘤免疫微环境的研究处在探索阶段,需进一步探索。

3. EGFR 突变患者不同阶段的 TME 特征

3.1. EGFR 突变的 TME 特征及临床意义

肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的内环境,由癌细胞、微血管、淋巴管、免疫细胞和细胞因子等多种因素共同组成,存在错综复杂的相互作用,同一肿瘤内的免疫状态、营养、PH 和间质压力的水平可变,因此 TME 在癌症的发生、发展和转移中起重要作用[10] [11]。

EGFR 突变患者的肿瘤微环境表现较为复杂。目前研究结果显示其作为一种非炎性、免疫抑制性 TME,其中肿瘤突变负荷(Tumor mutation burden, TMB)较低、缺乏 CD8+肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating-

lym-phocyte, TIL)、调节性 T 细胞(Tregs)浸润、骨髓来源的抑制细胞(MDSCs)增加、多种促肿瘤炎症细胞因子增加和 PD-L1 表达上调, 为肿瘤细胞增殖创造了有利的微环境[12]。

广东省人民医院团队通过单细胞测序探索发现 EGFR 突变的肺腺癌组织中缺乏组织常驻记忆 CD8+ T 细胞, 主要是由于缺失肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophage, TAM)和肿瘤相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblast, CAF), 导致无法招募、驻留和扩增 CD8+ T 记忆细胞。与 EGFR 野生型相比, EGFR 突变型肺腺癌的 T 细胞和其他细胞类型之间的多种免疫检查点(如 PD-1 和 PD-L1)相关作用显著减少[13]。

一项回顾性研究观察到携带 EGFR 突变的 NSCLC 肿瘤的 PD-L1 表达水平低, CD8+ TILs 也很少。相反, 其他研究检测到 EGFR 突变的肿瘤中 PD-L1 的高表达[14]。临床前研究表明, EGFR 激活可上调 PD-L1 表达, 诱导 T 细胞凋亡、免疫逃逸。在携带 EGFR 突变的肺腺癌小鼠模型中, 观察到巨噬细胞 MHC-II 表达减少, 巨噬细胞 IL1RA 表达增强, 吞噬活性增加, 归因于 M2 表型巨噬细胞增加。EGFR 突变的 NSCLC 特点是 CD8+ T 细胞和免疫抑制细胞的水平较低, 但 Tregs 数量和 PD-L1 表达水平都有所增加, 这导致效应性 T 细胞活性降低, 有利于免疫逃逸和癌症进展[15] [16]。因此, EGFR 突变在细胞生长、生存和免疫逃逸机制的发展中起着关键作用。

3.2. EGFR-TKIs 治疗后的 TME 特征

EGFR-TKIs 抑制 EGFR 通路激活, 并通过多种途径调节肿瘤免疫微环境, 诱导抗肿瘤反应, 促进 T 细胞介导的抗癌作用, 减少 T 细胞凋亡, 提高 CD8+ T 细胞和 DCs 水平, 增加 MHC I 类和 II 类分子的表达, 增强抗原呈递对 IFN- γ 的反应, 并提高 IL-10、CCL2 和 IFN- γ 水平, 减少 FOXP3+ Tregs, 抑制巨噬细胞极化为 M2 表型, 并减少 PD-L1 的表达[17]。

日本的 Yoshiya 教授团队, 回顾性分析 EGFR 突变患者的 TME, 依据 PD-L1 肿瘤比例和 CD8+ 评分, 将 TME 分为四种类型: (a) 高/高(13.5%, n = 7); (b) 低/低(42.3%, n = 22); (c) 高/低(17.3%, n = 9)和(d) 低/高(26.9%, n = 14), 结果显示无进展生存期在(a)型中最短, 在(d)型中最长(mPFS 2.4 vs 11.3 vs 8.4 vs 17.5 个月; P = 0.0000077), 反映出 EGFR-TKIs 的疗效根据 TME 的不同而有所不同, 具有低 PD-L1 和高 CD8+ 表达的表型可能是从这种治疗中最大获益的类型[18]。Kohsuke 等在 EGFR-TKIs 治疗进展后再次活检, 结果显示部分患者 PD-L1 表达水平升高, 治疗后 CD8+ 和 FOXP3+ TIL 密度显著降低(中位数 292.8 \rightarrow 224.0/mm², P = 0.0274 和 249.6 \rightarrow 150.4/mm², P < 0.0001), 但在高 PD-L1 表达肿瘤中 CD8+ TIL 密度保持不变。结果表明, EGFR-TKIs 治疗可以改善 EGFR 突变阳性 NSCLC 的肿瘤免疫微环境, 增加肿瘤浸润 CD8+ T 细胞数量并上调 PD-L1 表达。这些发现有助于解释为什么 EGFR-TKIs 治疗可以改善患者的预后[19]。但周彩存教授团队研究 EGFR-TKIs 对 EGFR 驱动的肺癌模型 TME 中发现, 使用敏感的 EGFR-TKIs 后, 增加的 CD8+ T 细胞和 DCs 驱散了 FOXP3+ Tregs, 并抑制了巨噬细胞的 M2 极化。然而随着治疗的继续, 这种变化消失了[20]。因此, TKI 治疗可重建一个健康的免疫微环境, 诱导肿瘤消退, 但其作用是不断变化的。

3.3. EGFR-TKIs 耐药后的 TME 特征

在 EGFR 突变非小细胞肺癌中, EGFR-TKIs 耐药 TME 出现免疫抑制性改变。与 EGFR-TKIs 敏感的肿瘤相比, EGFR-TKIs 药肿瘤中免疫抑制细胞数量增多, 免疫活化细胞数量减少, 并且免疫抑制因子更活跃。此外, EGFR-TKIs 耐药的癌细胞表现出上皮-间质转化[21]。同济大学研究团队使用单细胞测序分析显示, EGFR-TKIs 耐药后患者的细胞成分出现变化。短 TKI-PFS 患者较长 TKI-PFS 患者的 CD3+ 淋巴细胞、CD8+ 效应 T 细胞和 INF- γ + CD8+ T 细胞在 TME 中浸润的比例明显更高, M2 样巨噬细胞比例

较低, 促炎细胞增多的一致性加强了 TKI-PFS 短的患者更可能从联合免疫疗法中获益的理论基础。更重要的是, 通过流式细胞技术, CD4+ T 细胞中 FOXP3+ 的比例在短 TKI-PFS 患者中明显升高, 这可能是效应性 T 细胞激活增加的反馈结果[22]。

4. EGFR 突变及 PD-L1 表达的信号传导通路及其联系

EGFR 突变后激活酪氨酸激酶, 并激活其下游信号通路: RAS/RAF/MEK、PI3K/AKT/mTOR 等通路, 参与肿瘤细胞的增殖、生长、侵袭、转移及血管生成。此外, EGFR 可促进肿瘤细胞从宿主抗肿瘤免疫中逃逸: 通过激活 ERK、AKT-mTOR 和 STAT3 上调 PD-L1 表达; 增加乳酸的排泄抑制 CTL 活性; 激活 GSK-3 β /FOXP3 来增加 Tregs 的数量和活性, 并抑制 CIITA 的诱导降低 MHC I 和 MHC II 的表达[23]。

EGFR 突变 NSCLC 细胞系中 PD-L1 的表达水平显著高于 EGFR 野生型[24]。通过 EGFR-TKIs (如吉非替尼或厄洛替尼) 抑制 EGFR 活性, 减少细胞系中 PD-L1 表达水平[23] [25]。小鼠模型中, EGFR 突变上调 PD-L1 表达, 而 EGFR-TKIs 治疗下调 PD-L1 表达[23]。因此, EGFR 信号可以直接或间接地驱动 PD-L1 的上调[26] [27]。研究表明 AKT/mTOR 通路及 EGFR 突变介导的 PD-L1 表达相关[28]。mTOR 激活诱导 PD-L 的翻译而非转录上调 PD-L 表达。IFN- γ 介导的 PD-L 表达也依赖于 mTOR。AKT-STAT3 途径也可能在有 EGFR 突变的 NSCLC 细胞系上的调节 PD-L1 表达中起作用[29] [30] [31], 因为抑制 AKT 或 STAT3 活性可以下调 PD-L1 的表达。还有研究表明, EGFR 突变可通过 ERK1/2 途径上调 PD-L1 表达。因此, EGFR-TKIs 治疗中 PD-L1 表达的机制是复杂的, 这可能取决于基因的突变状态及不同的信号通路。

5. EGFR 突变非小细胞肺癌中 PD-L1 表达水平

日本一项研究中肺腺癌患者 PD-L1 肿瘤阳性比例分数(tumor proportion score, TPS) $\geq 50\%$ 的患者占 29.6% [32]。欧美报道中, EGFR 突变 NSCLC 患者中 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 占 11% [33]。东亚人群中 EGFR 突变合并 PD-L1 表达的比例较欧美人群偏高, 但总体 EGFR 突变合并 PD-L1 表达率偏低[34]。PD-L1 表达水平与 EGFR 突变的关系尚无定论。

6. PD-L1 表达水平与 EGFR-TKIs 耐药的联系

研究中 PD-L1 表达的临床研究产生了相互矛盾的结果。一些研究显示, PD-L1 阳性表达与 EGFR-TKIs 治疗后更大的 DCR 和更长的 PFS 和 OS 明显相关[35] [36] [37]。另一项研究发现 PD-L1 表达与疗效之间没有明显相关性[38] [39]。部分研究表明, 接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变患者中, PD-L1 的表达与不良预后有关[40] [41] [42] [43] [44]。

D'Incecco 等人的研究显示, 在意大利 56 名 EGFR 突变并使用吉非替尼或厄洛替尼治疗的晚期 NSCLC 患者中, PD-L1 阳性患者的 TTP (11.7 月 vs 5.7 月, $P < 0.0001$) 和 OS (21.9 月 vs 12.5 月, $P = 0.09$) 较 PD-L1 阴性患者显著延长[35]。一项中国回顾性研究显示, PD-L1 阳性与 EGFR-TKIs 治疗后更长的无进展生存期、更高的疾病控制率相关[36]。韩国一项研究中, 在 66 例 EGFR 突变 EGFR-TKIs 治疗的患者中, PD-L1 阳性的进展期比 PD-L1 阴性组短 2 个月, 但未达到统计学意义[37]。

一项中国研究中, 在 99 名 EGFR 突变组中, PD-L1 阳性患者的 PFS 和 OS 与 PD-L1 阴性患者相比没有明显差异[38]。另一项研究中, 一线 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变转移性 NSCLC, 不同 PD-L1 表达状态组是 PFS 无统计学差异。对于 PD-L1 $< 1\%$, $1\% \sim 49\%$ 和 $\geq 50\%$ 的组, 中位 PFS 分别为 13.6, 18.4 和 15.7 个月 ($P = 0.738$)。OS 也观察到类似的结果, 分别为 33.6, 30.1 和 48.6 个月 ($P = 0.769$) [39]。

Hsu 等人研究包括 123 名 EGFR 突变的肺腺癌患者, 在 PD-L1 $\geq 50\%$ 患者中, EGFR-TKIs 的中位 PFS 和 OS 分别为 1.6 个月 (95% CI, 1.1~2.0) 和 10.1 个月 (95% CI, 6.4~13.8), 明显短于 PD-L1 $< 1\%$ 的患者 (中位

PFS, 7.3 个月; 95% CI, 2.7~12.0; 中位 OS, 38.2 个月; 95% CI, 26.1~50.3) [41]。EGFR 突变患者被分为原发性耐药和疾病控制组, 原发性耐药组中分别有 22.7%和 30.3%的患者 PD-L1 TPS ≥ 50 或 $\geq 25\%$, 而在疾病控制组中, 其频率分别只有 1.8%和 3.5% (均为 $P < 0.001$)。这些结果显示较高的 PD-L1 表达水平与较高的原发性 EGFR-TKI 耐药发生率有关。Yoneshima 等人发现 PD-L1 表达与接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变型 NSCLC 患者较短的 PFS 明显相关[42]。另外部分研究显示, PD-L1 高表达不仅预示着对 EGFR-TKIs 的反应不佳, 而且还与这些药物的原发性耐药有关[40] [41] [42] [43]。一项针对 101 名 EGFR 突变型 NSCLC 患者的研究中, 与弱 PD-L1 表达相比, 强 PD-L1 表达与 ORR 下降和 PFS 缩短显著相关 (ORR, 35.7% vs. 63.2% vs. 67.3%; $P = 0.002$; PFS, 3.8 vs. 6.0 vs. 9.5 个月; $P < 0.001$) [43]。Yang 等人对 153 名 EGFR 突变的肺癌患者进行了一项研究, EGFR-TKIs 的 ORR 和 PFS 在 PD-L1 表达 $< 50\%$ 的患者中更好, 且多变量分析中 PD-L1 $< 50\%$ 是延长 PFS 的独立预后因素 (HR, 0.433; 95% CI, 0.250~0.751; $P = 0.003$)。此外, 在 TPS $\geq 50\%$ 的患者中, 有相当一部分对 EGFR-TKIs 产生了原发性耐药(44.4%) [44]。治疗前 EGFR 突变的晚期 NSCLC 的 PD-L1 表达水平可能与一线 EGFR-TKIs 耐药相关, 但仍不明确, 需要继续深入研究。

7. 总结与展望

由于有关 EGFR 突变的非小细胞肺癌中 PD-L1 状态的研究存在矛盾, 可能还有其他机制导致免疫抑制。TME 在调节肿瘤进展中起着重要作用, 显著影响患者的免疫应答效率。EGFR 突变可能增加 PD-L1 表达并促进 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 肿瘤的免疫逃逸水平, 但是它并不表明对免疫检查点抑制剂有效。最近, IMpower150 试验结果显示阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、卡铂和紫杉醇(ABCP)四药联合与贝伐单抗加卡铂加紫杉醇(BCP)在 EGFR 突变患者中可改善总生存率, 这显示了抗血管生成药物在增强 EGFR 突变患者免疫治疗的功效中的潜在作用。因此, EGFR-TKIs 耐药患者是否能够最终从检查点治疗中获益, 及免疫检查点治疗、化疗和靶向治疗的开始时间及顺序、治疗持续时间、与其他治疗的结合方式和优势人群的确定, 这些机制应该被进一步探究。综上所述, PD-L1 表达与 EGFR 突变非小细胞肺癌患者的 EGFR-TKIs 疗效有一定的关联。然而仍需要进一步的研究来证实这种关系, 并确定最佳治疗方案, 以实现精准治疗。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Shi, Y., Au, J.S., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C.M., Khoa, M.T., Heeroma, K., Itoh, Y., Cornelio, G. and Yang, P.C. (2014) A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, **9**, 154-162. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000033>
- [3] Nan, X., Xie, C., Yu, X. and Liu, J. (2017) EGFR TKI as First-Line Treatment for Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **8**, 75712-75726. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20095>
- [4] Santaniello, A., Napolitano, F., Servetto, A., et al. (2019) Tumour Microenvironment and Immune Evasion in EGFR Addicted NSCLC: Hurdles and Possibilities. *Cancers (Basel)*, **11**, 1419. <https://doi.org/10.3390/cancers11101419>
- [5] 刘丽萍, 刘苓霜. 程序性死亡蛋白 1/程序性死亡蛋白配体 1 抑制剂在表皮生长因子受体突变晚期肺癌中的应用进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(1): 54-60.
- [6] Jiang, L., Guo, F., Liu, X., et al. (2019) Continuous Targeted Kinase Inhibitors Treatment Induces Upregulation of PD-L1 in Resistant NSCLC. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 3705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38068-3>
- [7] Ntzifa, A., Strati, A., Kallergi, G., Kotsakis, A., Georgoulas, V. and Lianidou, E. (2021) Gene Expression in Circulating Tumor Cells Reveals a Dynamic Role of EMT and PD-L1 during Osimertinib Treatment in NSCLC Patients.

- Scientific Reports*, **11**, Article No. 2313. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82068-9>
- [8] Peng, S., Wang, R., Zhang, X., *et al.* (2019) EGFR-TKI Resistance Promotes Immune Escape in Lung Cancer via Increased PD-L1 Expression. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1073-4>
- [9] Chen, N., Fang, W., Zhan, J., *et al.* (2015) Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 910-923. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000500>
- [10] Osipov, A., Saung, M.T., Zheng, L. and Murphy, A.G. (2019) Small Molecule Immunomodulation: The Tumor Microenvironment and Overcoming Immune Escape. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, 224. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0667-0>
- [11] Altorki, N.K., Markowitz, G.J., Gao, D., *et al.* (2019) The Lung Microenvironment: An Important Regulator of Tumour Growth and Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 9-31. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0081-9>
- [12] 郑玉军, 姜巍, 李晶, 代璐璐, 陈东妍, 李颜君, 黄磊, 王明吉. 免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(9): 671-677.
- [13] Yang, L., He, Y.T., Dong, S., *et al.* (2022) Single-Cell Transcriptome Analysis Revealed a Suppressive Tumor Immune Microenvironment in EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e003534. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003534>
- [14] Tuminello, S., Veluswamy, R., Lieberman-Cribbin, W., Gnjatich, S., Petralia, F., Wang, P., Flores, R. and Taioli, E. (2019) Prognostic Value of Immune Cells in the Tumor Microenvironment of Early-Stage Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **10**, 7142-7155. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27392>
- [15] Sugiyama, E., Togashi, Y., Takeuchi, Y., *et al.* (2020) Blockade of EGFR Improves Responsiveness to PD-1 Blockade in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Science Immunology*, **5**, eaav3937. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav3937>
- [16] Lin, A., Wei, T., Meng, H., Luo, P. and Zhang, J. (2019) 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. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1062-7>
- [17] Madeddu, C., Donisi, C., Liscia, N., Lai, E., Scartozzi, M. and Macciò, A. (2022) EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6489. <https://doi.org/10.3390/ijms23126489>
- [18] Matsumoto, Y., Sawa, K., Fukui, M., *et al.* (2019) Impact of Tumor Microenvironment on the Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Science*, **110**, 3244-3254. <https://doi.org/10.1111/cas.14156>
- [19] Isomoto, K., Haratani, K., Hayashi, H., *et al.* (2020) Impact of EGFR-TKI Treatment on the Tumor Immune Microenvironment in EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2037-2046. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2027>
- [20] Jia, Y., Li, X., Jiang, T., *et al.* (2019) EGFR-Targeted Therapy Alters the Tumor Microenvironment in EGFR-Driven Lung Tumors: Implications for Combination Therapies. *International Journal of Cancer*, **145**, 1432-1444. <https://doi.org/10.1002/ijc.32191>
- [21] Liu, L., Wang, C., Li, S., Bai, H. and Wang, J. (2021) Tumor Immune Microenvironment in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer before and after Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment: A Narrative Review. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 3823-3839. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-572>
- [22] Liu, S., Wu, F., Li, X., *et al.* (2021) Patients with Short PFS to EGFR-TKIs Predicted Better Response to Subsequent Anti-PD-1/PD-L1 Based Immunotherapy in EGFR Common Mutation NSCLC. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 639947. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639947>
- [23] Akbay, E.A., Koyama, S., Carretero, J., *et al.* (2013) Activation of the PD-1 Pathway Contributes to Immune Escape in EGFR-Driven Lung Tumors. *Cancer Discovery*, **3**, 1355-1363. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0310>
- [24] Azuma, K., Ota, K., Kawahara, A., *et al.* (2014) Association of PD-L1 Overexpression with Activating EGFR Mutations in Surgically Resected Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **25**, 1935-1940. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl242>
- [25] 石岩, 吕望, 汪路明, 等. 肺癌驱动基因与 PD-1/PD-L1 信号通路相互作用在非小细胞肺癌发生发展中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 781-786.
- [26] Lu, J., Li, J., Lin, Z., *et al.* (2023) Reprogramming of TAMs via the STAT3/CD47-SIRP α Axis Promotes Acquired Resistance to EGFR-TKIs in Lung Cancer. *Cancer Letters*, **564**, Article ID: 216205. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216205>

- [27] Li, X., Lian, Z., Wang, S., Xing, L. and Yu, J. (2018) Interactions between EGFR and PD-1/PD-L1 Pathway: Implications for Treatment of NSCLC. *Cancer Letters*, **418**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.005>
- [28] Lastwika, K.J., Wilson III, W., Li, Q.K., et al. (2016) Control of PD-L1 Expression by Oncogenic Activation of the AKT-mTOR Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research*, **76**, 227-238. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3362>
- [29] Abdelhamed, S., Ogura, K., Yokoyama, S., Saiki, I. and Hayakawa, Y. (2016) AKT-STAT3 Pathway as a Downstream Target of EGFR Signaling to Regulate PD-L1 Expression on NSCLC Cells. *Journal of Cancer*, **7**, 1579-1586. <https://doi.org/10.7150/jca.14713>
- [30] Zhang, N., Zeng, Y., Du, W., et al. (2016) The EGFR Pathway Is Involved in the Regulation of PD-L1 Expression via the IL-6/JAK/STAT3 Signaling Pathway in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Oncology*, **49**, 1360-1368. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3632>
- [31] Concha-Benavente, F., Srivastava, R.M., Trivedi, S., et al. (2016) Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFN γ That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. *Cancer Research*, **76**, 1031-1043. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2001>
- [32] Rangachari, D., VanderLaan, P.A., Shea, M., et al. (2017) Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 \geq 50% Expression in Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 878-883. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.026>
- [33] Gainor, J.F., Shaw, A.T., Sequist, L.V., et al. (2016) 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. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4585-4593. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>
- [34] Dong, Z.Y., Zhang, J.T., Liu, S.Y., et al. (2017) EGFR Mutation Correlates with Uninflamed Phenotype and Weak Immunogenicity, Causing Impaired Response to PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncoimmunology*, **6**, e1356145. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1356145>
- [35] D'Incecco, A., Andreozzi, M., Ludovini, V., et al. (2015) PD-1 and PD-L1 Expression in Molecularly Selected Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **112**, 95-102. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.555>
- [36] Lin, C., Chen, X., Li, M., et al. (2015) Programmed Death-Ligand 1 Expression Predicts Tyrosine Kinase Inhibitor Response and Better Prognosis in a Cohort of Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma. *Clinical Lung Cancer*, **16**, E25-E35. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.02.002>
- [37] Kim, T., Cha, Y.J. and Chang, Y.S. (2020) Correlation of PD-L1 Expression Tested by 22C3 and SP263 in Non-Small Cell Lung Cancer and Its Prognostic Effect on EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **83**, 51-60. <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0026>
- [38] Tang, Y., Fang, W., Zhang, Y., et al. (2015) 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. *Oncotarget*, **6**, 14209-14219. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3694>
- [39] Chang, C.Y., Lai, Y.C., Wei, Y.F., Chen, C.Y. and Chang, S.C. (2021) PD-L1 Expression and Outcome in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR Mutations Receiving EGFR-TKI as Frontline Treatment. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 2301-2309. <https://doi.org/10.2147/OTT.S290445>
- [40] Yoon, B.W., Chang, B. and Lee, S.H. (2020) High PD-L1 Expression Is Associated with Unfavorable Clinical Outcome in EGFR-Mutated Lung Adenocarcinomas Treated with Targeted Therapy. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 8273-8285. <https://doi.org/10.2147/OTT.S271011>
- [41] Hsu, P.C., Wang, C.W., Kuo, S.C., et al. (2020) The Co-Expression of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) in Untreated EGFR-Mutated Metastatic Lung Adenocarcinoma. *Biomedicines*, **8**, Article 36. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020036>
- [42] Yoneshima, Y., Ijichi, K., Anai, S., et al. (2018) PD-L1 Expression in Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR Mutations or ALK Rearrangements. *Lung Cancer*, **118**, 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.024>
- [43] Su, S., Dong, Z.Y., Xie, Z., et al. (2018) Strong Programmed Death Ligand 1 Expression Predicts Poor Response and De Novo Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors among NSCLC Patients with EGFR Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1668-1675. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.016>
- [44] Yang, C.Y., Liao, W.Y., Ho, C.C., et al. (2020) 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. *European Journal of Cancer*, **124**, 110-122. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.019>