



· 综述 ·

# 肿瘤突变负荷在EGFR突变型晚期非小细胞肺癌中的临床研究进展

何 夕, 焦晓栋, 臧远胜

海军军医大学附属长征医院肿瘤科, 200433 上海

**[摘要]** 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的应用使EGFR突变型非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的生存显著改善, 但仍有部分患者疗效及预后不佳, 寻求预测此类患者疗效及预后的标志物迫在眉睫。肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 前期主要应用于免疫治疗获益人群的筛选及疗效预测, 近期在EGFR突变型NSCLC中也有相应的探索性研究。就TMB的检测与挑战及其在EGFR突变型晚期NSCLC中的最新应用研究进展进行综述。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 肿瘤突变负荷; 表皮生长因子受体; 二代测序; 全面基因组测序; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.01.009

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)01-0069-07

**Clinical research progress of tumor mutational burden in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer** HE Xi, JIAO Xiaodong, ZANG Yuansheng (Department of Medical Oncology, Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: ZANG Yuansheng E-mail: doctorzangys@163.com

**[Abstract]** The application of epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor (TKI) has significantly improved the survival of patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there are still a portion of patients with poor efficacy and prognosis. Therefore, it is urgently needed to find effective emerging prognostic markers. In the past few years, tumor mutational burden (TMB) was mainly used to screen patients who benefitted from immunotherapy and predict the efficacy. Recently, there are also corresponding exploratory studies on EGFR-mutant NSCLC. In this review, we summarized the challenges of TMB test and latest clinical research in EGFR-mutant advanced NSCLC.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; Tumor mutational burden; Epidermal growth factor receptor; Next-generation sequencing; Comprehensive genomic profiling; Prognosis

肺癌是中国发病率最高的恶性肿瘤, 5年生存率仅19.8%, 远低于日本的32.9%<sup>[1]</sup>。随着基因检测技术的发展, 人们发现表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是肺癌中突变频率最高的可治疗靶点, 亚洲肺腺癌人群总突变率高达50.2%<sup>[2]</sup>, EGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 应用最为广泛。然而多数患者仍会在TKI治疗后8~13个月发生耐药<sup>[3]</sup>。临床实践发现, 相同突变亚型的

初治患者对EGFR-TKI的反应仍存在较大的个体差异。通过寻求EGFR-TKI的疗效预测因子, 缩短疗效不佳患者的监测随访问隔并积极开展一线TKI联合治疗, 可能会改善这部分患者的疗效及预后。

癌症是基因相关性疾病, 与正常组织及肿瘤细胞中的基因突变密切相关。不同肿瘤患者与不同肿瘤类型中, 每种基因突变的频率都有显著差别<sup>[4]</sup>。通过二代测序 (next-generation

sequencing, NGS) 技术全面展现突变频率相关信息, 进一步指导精准治疗是近年来的研究热点。肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 是一种新型基因标志物, 可反映肿瘤基因突变的总体状况, 已广泛应用于免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗的获益人群筛选及疗效预测<sup>[5-7]</sup>, 在EGFR突变型非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中也有相应的探索性研究。本文介绍TMB的主流检测方法及其在EGFR突变型晚期NSCLC免疫治疗、靶向治疗中的应用, 梳理该领域进展、争议及面临的挑战。

## 1 TMB概述

TMB是指肿瘤基因外显子编码区每兆碱基 (Mb) 中发生置换、插入或缺失突变的总数, 通常按每Mb中的非同义突变数来计算<sup>[8]</sup>。肿瘤基因突变主要包括非同义突变、同义突变、插入、缺失或拷贝数的增加和减少<sup>[9]</sup>。在细胞内、外环境的共同作用 (如吸烟、紫外线照射等) 下, 体细胞突变特征可经由mRNA转录、蛋白翻译及翻译后修饰而留存下来。这些新生肽段由肿瘤异常蛋白 (tumor abnormal protein, TAP) 介导转运入内质网腔, 并与主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC I) 结合, 表达于抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 表面。这些新生肽段-MHC I 复合物被称为新抗原, 可以激活CD8<sup>+</sup> 细胞毒性T淋巴细胞, 从而发挥T淋巴细胞介导的抗肿瘤效应<sup>[10-11]</sup>。综上, TMB升高, 产生新抗原的数量和频率会增加, 机体的免疫原性增强。

## 2 检测手段及临床应用

### 2.1 全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES)

WES包含22 000个基因编码区, 检测区域为编码区的错义点突变, 测序长度为30 Mb, 对外显子组序列检测覆盖率高。WES最早用于探索TMB在肿瘤患者中的分布。研究<sup>[12]</sup>发现, 黑色素瘤和肺癌的TMB最高, NSCLC是TMB变化范围最大的癌种, 有吸烟史的患者 [10.5个突变 (mut) /Mb] 中位TMB明显高于无吸烟史的患

者 (0.6 mut/Mb)<sup>[13]</sup>。但致癌诱因本身并不能完全解释NSCLC中TMB的多样性, 其他因素如微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI), 以及基因突变如POLE突变、POLD突变、BRCA突变等, 都会导致体细胞突变积累<sup>[14]</sup>。

多项临床研究应用WES探索TMB的临床应用价值。Rizvi等<sup>[14]</sup>定义高TMB为每个外显子组超过178个非同义突变, 这部分接受帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗的NSCLC患者客观缓解率 (overall response rate, ORR)、持续临床获益 (durable clinical benefit, DCB) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 均有更多获益。回顾性分析CheckMate-026研究<sup>[5]</sup>的WES数据发现, 高TMB ( $\geq 243$  mut/Mb) 患者接受纳武利尤单抗 (nivolumab) 治疗, 临床获益显著优于含铂双药化疗, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南<sup>[15]</sup>据此将TMB列为预测ICI疗效的新型生物标志物。随着更多研究反复证实WES在TMB检测中的地位, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于2019年11月批准了基于WES的体外诊断平台Omics Core用于TMB和包含468个基因的体细胞突变检测 (表1), 标志着WES正式由研究试验转化为临床应用。

### 2.2 全面基因组测序 (comprehensive genomic profiling, CGP)

WES成本高、周期长, 对肿瘤组织标本大小和肿瘤组织含量要求高, 临床实践中难以推广。而CGP除了以上优势, 更重要的是其测序兼具深度和广度, 标本中含有少量片段DNA时甚至可能提高突变检测灵敏度, 因此目前临床更倾向于使用CGP来检测TMB<sup>[16]</sup>。

CGP在反映TMB特征方面不逊色于WES。MSKCC-IMPACT与WES配对检测204例NSCLC患者的TMB值, 相关系数为0.86<sup>[6]</sup>, 100 000例泛瘤种患者的F1CDx与WES检测TMB值一致率也高达95%<sup>[4]</sup>。目前, 美国FDA已批准四种NGS试剂盒用于临床肿瘤诊断 (表1)。然而在不同分子检测平台的CGP中, 高TMB的定义仍不尽相同, 因其所包含的基因数量、与肿瘤的关联性、

表 1 美国FDA批准应用于临床的NGS

Tab. 1 The types of NGS approved by American FDA for clinic use

Parameter	F1CDx	MSKCC-IMPACT	Omics core	PGDx elio
Number of gene	324	468	19 396	507
Capture region/Mb	0.8	1.22	33.7	2.23
Capture depth	-500 ×	-500 ×	-200 ×	-900 ×
Types of mutations captured	Number of somatic, coding mutations, short indels per Mb of tumor genome	Number of somatic, missense mutations per Mb of tumor genome	Number of somatic, missense mutations per Mb of tumor genome	Number of single nucleotide variants, indels, amplification and translocation per Mb of tumor genome
Germline mutations	Estimated via bioinformatics algorithms and subtracted	Subtracted using patient-matched blood samples	Subtracted using patient-matched blood samples	Estimated via bioinformatics algorithms and subtracted+ PGDx algorithms

生信分析方式均存在一定差异。因此，统一跨平台TMB检测的标准和定义最佳阈值是临床实现个性化治疗的必要条件<sup>[17]</sup>。

CGP确立的TMB=10 mut/Mb已成为临床实践及研究中公认的ICI cut-off值。CheckMate 227研究<sup>[7]</sup>证实，TMB≥10 mut/Mb的同类患者接受免疫联合治疗效果优于化疗。II期临床研究KEYNOTE-158<sup>[18]</sup>中高TMB组（TMB≥10 mut/Mb）数据显示，pembrolizumab后线治疗晚期泛瘤种患者的ORR及6、12、24个月的PFS率均超过低TMB组。基于此数据，2020年4月7日美国FDA授予pembrolizumab后线治疗TMB≥10 mut/Mb的泛瘤种患者优先评审资格。

并不是所有CGP都适合评估TMB，尤其是较小的基因集合（panel）。研究证实，基因组覆盖率<0.5 Mb的panel评估的TMB准确性降低<sup>[4]</sup>。Endris等<sup>[19]</sup>将3种CGP panel与WES进行对比也发现，使用>1 Mb的panel来评估NSCLC患者TMB，检测准确性和可靠性均显著提高，且通过扩大同义突变分析的有效区域也可以提高TMB计算的精准度。

### 2.3 血液TMB（blood-based TMB, bTMB）

部分复发或多线治疗失败的晚期肺癌患者难以取得活检组织，常令使进一步诊断及精准治疗陷入困境。因此，基于外周血循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA, ctDNA）的TMB，即bTMB检测成为近年来研究的热点。

POPLAR和OAK研究<sup>[20]</sup>中，同一患者的bTMB和肿瘤TMB（tumor-based TMB, tTMB）的匹配度高，Spearman相关系数为0.64。

B-FIRST研究<sup>[21]</sup>则发现，cut-off值为16时，共152例接受阿替利珠单抗（atezolizumab）一线治疗的NSCLC患者中，高bTMB组ORR显著更优，但bTMB未能有效预测PFS及总生存期（overall survival, OS）的获益。Wang等<sup>[22]</sup>发现，中国人群队列bTMB的cut-off值为7时，高ctDNA突变丰度（≥5%）的患者接受免疫治疗的ORR、PFS及OS均显著优于低丰度的患者。

虽然有研究初步揭示了ctDNA含量为影响bTMB预测效能的潜在因素，但bTMB检测手段与算法仍需进一步优化。如肿瘤释放入血的ctDNA等位基因突变频率需≥1%，方可有效评估bTMB。ctDNA含量与肿瘤负荷呈正相关，最大体细胞等位基因突变频率（maximum somatic allele frequency, MSAF）≥1%的患者，其基线病灶最长直径大于MSAF<1%的患者<sup>[20]</sup>。

## 3 TMB与EGFR突变型NSCLC的关系

### 3.1 EGFR突变型NSCLC患者TMB低

TMB在可靶向驱动基因突变[EGFR突变型、间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）融合等]时显著降低<sup>[23]</sup>，主要原因是强势驱动基因突变抑制其他非同义突变发生。海军军医大学附属长征医院肿瘤科臧远胜教授团队<sup>[24]</sup>对953例中国泛瘤种患者的WES数据分析发现，EGFR突变型患者中位TMB低于野生型（74个非同义突变 vs 113个非同义突变， $P=0.0039$ ）。该团队<sup>[25]</sup>进一步分析了1668例欧美及292例亚洲晚期肺腺癌人群的TMB分布，总体TMB分别为6.66和4.80 mut/Mb，且野生型TMB均显著高于各突变亚型。

EGFR突变各亚型中TMB分布也有差异。Offin等<sup>[26]</sup>分析了153例EGFR经典突变患者的TMB分布,发现19del低于21 L858R ( $P=0.003$ ),另一项研究<sup>[27]</sup>也发现,19del突变患者TMB水平低于L858R突变患者 ( $P<0.001$ ),且19del与20ins及L861Q突变的TMB水平相似 ( $P=0.35$ ),G719X突变患者TMB水平高于19del突变患者 ( $P<0.001$ )。还有研究<sup>[26]</sup>发现,继发性耐药患者中,T790M阴性患者TMB在数值上高于T790M突变患者 ( $P=0.057$ ),这也为T790M阴性耐药患者使用ICI治疗提供了新的依据。

Offin等<sup>[26]</sup>对比了30例患者靶向治疗前和耐药后的TMB值,发现耐药后TMB显著升高 (3.42 mut/Mb vs 6.56 mut/Mb,  $P=0.0002$ ),但此结果尚不能成为EGFR-TKI耐药患者ICI治疗有效的理论依据。研究者认为,TMB值升高是因为在TKI治疗的选择性压力下出现的亚克隆多样性增加,但这并不能使有效的免疫抗原相应增加,故免疫治疗仍不是最优选择。

### 3.2 TMB预测EGFR突变型NSCLC疗效

#### 3.2.1 预测EGFR-TKI治疗效果

Offin等<sup>[26]</sup>首次证实,TMB与EGFR-TKI治疗EGFR突变型NSCLC患者的临床获益呈负相关,研究纳入了153例晚期EGFR经典突变(19del和L858R)的NSCLC患者,这些患者均一线接受一/二代EGFR-TKI治疗。MSK-IMPACT用于评估治疗前与耐药后的TMB,并按三分位数(2.83, 4.85)分为高、中、低TMB3组,生存分析显示,TMB与EGFR-TKI疗效及EGFR突变型患者预后呈负相关,高TMB组的治疗终止时间(time to treatment discontinuation, TTD)和OS显著短于中、低TMB组。高、中、低TMB3组TTD和OS分别为17、16、10个月 ( $P=0.0003$ )和40.6、37.3、20.6个月 ( $P=0.02$ )。多变量分析显示,中、低TMB组的TTD和OS优势在TP53突变状态和EGFR突变亚型(19del和L858R)中同样显著。

作为第一项探索TMB预测EGFR-TKI疗效的研究,Offin等<sup>[26]</sup>的研究在设计方面仍有值得探讨的地方。首先,该研究定义高TMB

值(4.85 mut/Mb)是低于既往研究的。同样使用MSK-IMPACT,Rizvi等<sup>[6]</sup>分析84例晚期NSCLC患者的免疫治疗效果,定义高TMB为 $>7.4$  mut/Mb。另一种NGS panel F1CDx检测EGFR/ALK阴性NSCLC,定义 $>10$  mut/Mb为高TMB<sup>[7]</sup>。其次,153例患者仅有36个TMB值,很可能是因为EGFR突变型患者TMB绝对值较低,TMB值间隔不大。另外,研究者考虑到缓慢进展时仍可继续使用EGFR-TKI治疗,实际用药时间多超过PFS,故用TTD替代PFS及ORR,而不是在评估药物疗效方面更有说服力的PFS。研究者也只纳入了随访数据更完整的一/二代EGFR-TKI治疗的患者。随着奥希替尼一线适应证的获批,更多的研究将会证实TMB在三代EGFR-TKI中的疗效预测作用。

海军军医大学附属长征医院肿瘤科臧远胜教授团队<sup>[25]</sup>筛选癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中289例EGFR突变型NSCLC患者,分析了TMB与预后的关系,结果表明,将患者按TMB中位数(3.37)、三分位数(2.83, 5.10)及四分位数(2.83, 3.77, 6.12)划分组别来进行生存分析,TMB最高组的中位OS分别24.03、21.27及21.27个月,均为最短 ( $P=0.002$ ,  $P=0.0135$ ,  $P=0.018$ ),通过更细致的划分TMB,再次证实,高TMB是EGFR突变型晚期肺腺癌的不良预后因素,研究还发现,按中位TMB与TP53是否突变将患者分为4组,高TMB及TP53突变组的EGFR突变型肺腺癌患者OS最短 ( $P=0.0009$ ),TMB联合TP53可作为EGFR突变型晚期肺腺癌患者的预后标志物。然而,该研究的OS数据源于TCGA数据库,无法获得确诊时间、治疗方案等临床细节。另一方面,该研究虽然纳入了燃石数据库中中国人群的TMB数据,但多数患者随访数据不成熟,未能明确TMB对中国人群接受EGFR-TKI治疗的效果及预后预测作用。

为探究中国人群TMB与靶向治疗效果的关系,童琳等<sup>[28]</sup>纳入了3年间51例敏感驱动突变且接受小分子TKI治疗的晚期NSCLC患者,进行组织标本的panel测序,并同样按三分位数将患者分为高TMB与中低TMB两组。分析发现,高TMB

组患者中位PFS显著短于中低TMB (410 d vs 217 d, HR=0.331, 95% CI: 0.165~0.665,  $P=0.0012$ ), *EGFR*突变型亚组 ( $n=42$ ) 中也得到了相似结果 (410 d vs 189 d, HR=0.256, 95% CI: 0.108~0.608,  $P=0.002$ )。入组患者的治疗药物包含了一、二代*EGFR*-TKI及克唑替尼, 并以PFS作为研究终点, 结论更贴近真实世界情况, 但该研究仍存在样本量较少、缺乏OS数据及非前瞻性研究的缺陷。

随着CGP的进一步推广, 针对中国人群更大规模的回顾性研究数据于近期发布。利用包含425个热点基因的CGP panel, Lin等<sup>[29]</sup>评估了98例一线接受*EGFR*-TKI治疗患者的TMB分布, 同样是按三分位数 (3.4, 5.7) 分析, 该研究发现, 低TMB组ORR显著高于中、高TMB组 (53.8%、23.0%、8.3%,  $P=0.037$ ), 且3组PFS分别为16.4、9.0、7.4个月 ( $P=0.006$ )。PFS相关影响因素的亚组分析显示, 低TMB组的19del、TP53突变及年轻患者, 比中、高TMB组更容易在PFS方面获益 ( $P=0.02$ )。为使结论更加严谨, 该研究还设计了多因素分析以排除其他临床因素对PFS的影响, 发现性别、年龄、吸烟史、*EGFR*突变亚型及TP53突变状态均与PFS无关, 强调了TMB是PFS的独立预后因素的结论。

回顾性研究反复证实, TMB是预测*EGFR*突变型晚期NSCLC疗效及预后的有效标志物。然而, 不同NGS panel覆盖的不同基因位点会导致TMB分布的多样性, 很难定义广泛适用的cut-off值。目前, 仍需要前瞻性研究进一步验证在*EGFR*突变型和其他敏感驱动基因突变的NSCLC中, TMB作为预后生物标志物的前景。

### 3.2.2 预测免疫治疗效果

作为优势驱动基因, *EGFR*突变型患者在免疫治疗中总体获益不大, 这与*EGFR*突变型患者肿瘤微环境的弱免疫原性、TMB低水平的特征有关<sup>[30]</sup>。CheckMate 057、KEYNOTE-010和POPLAR研究的meta分析<sup>[31]</sup>显示, 程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) / 程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抑制剂对比多西他赛二线治

疗能显著延长总体患者 ( $n=1903$ , HR=0.68, 95% CI: 0.61~0.77,  $P<0.0001$ ) 和*EGFR*野生型患者 ( $n=1362$ , HR=0.66, 95% CI: 0.58~0.76,  $P<0.0001$ ) 的OS, 但在*EGFR*突变型患者中OS差异无统计学意义 ( $n=186$ , HR=1.05, 95% CI: 0.70~1.55,  $P<0.81$ )。临床前研究<sup>[32]</sup>显示, 约20000个黑色素瘤样本中发现的20种新抗原只有8%的新抗原来自驱动基因突变, 另外92%的新抗原全部来自非驱动基因突变。而新抗原的产生与TMB密切相关, 是激活特异性T淋巴细胞介导的抗肿瘤效应的重要介质, 这也是驱动基因突变肿瘤患者免疫治疗效果不佳的重要原因之一。

也有一些研究探讨了*EGFR*突变型患者后线免疫治疗的可能性, 并提出TMB高表达是生存获益的潜在机制。一项日本的研究<sup>[33]</sup>探索*EGFR*-TKI耐药后nivolumab的疗效, 亚组分析显示, 9例接受WES评估TMB值的患者中, 有应答的3例TMB值显著高于无应答的6例 ( $P=0.038$ ), 由此推测高TMB很可能是nivolumab获益的原因。但因样本量较小, 未发现TMB在T790M突变与阴性患者中的差异 ( $P=0.71$ )。另一项日本的单中心分析<sup>[34]</sup>纳入了24例经nivolumab治疗的*EGFR*突变型患者, 单变量分析表明, 高布林克曼指数 ( $>600$ )、一线*EGFR*-TKI持续缓解时间短、罕见*EGFR*突变型可延长PFS, 多变量分析提示, 罕见*EGFR*突变是nivolumab疗效的独立预后因素, 这与罕见突变和重度吸烟患者TMB更高有关。

*EGFR*突变各亚型对免疫治疗的反应存在差异。Hastings等<sup>[27]</sup>评估了126例*EGFR*经典突变患者的ICI疗效与预后, 发现19del突变患者ORR (7% vs 22%,  $P=0.002$ ) 和OS (HR=0.69, 95% CI: 0.493~0.965,  $P=0.03$ ) 都显著差于L858R突变, 这与19del突变患者TMB水平更低有关。另外, 该研究还发现, L858R突变与*EGFR*野生型的ORR (16% vs 22%,  $P=0.42$ ) 和OS (HR=0.917, 95% CI: 0.597~1.409,  $P=0.69$ ) 相似。Haratani等<sup>[33]</sup>纳入了25例二线接受nivolumab治疗的*EGFR*-TKI耐药患者, T790M阴性耐药患者的中位PFS长于T790M突变患者 (HR=0.48, 95% CI: 0.20~1.24,  $P=0.099$ ), 提

示EGFR 21 L858R突变及T790M阴性的耐药患者二线可尝试使用免疫治疗。

尽管NCCN指南不推荐EGFR突变型患者行免疫治疗<sup>[15]</sup>, 但以上研究均证实, 一线EGFR-TKI耐药后的患者仍可从ICI治疗中获益, 尤其是T790M阴性获得性突变及L858R突变的患者。这两类突变亚型, 均是EGFR突变中TMB相对较高的, 因此高TMB可指导ICI在EGFR突变型NSCLC中的应用。

#### 4 总结与展望

TMB是一个相对简单的参数, 易于计算和重复检测, 可以在各类患者队列中交叉比较。TMB的泛瘤种相关性、检测标本多样性、与免疫治疗、靶向治疗效果及预后的密切关联都预示着其有广阔的临床应用前景。TMB在EGFR突变型NSCLC领域亟需更多探索, 包括TMB低表达的分子机制、继发性非T790M突变耐药患者中的TMB动态变化、TMB在化疗或联合免疫治疗中的疗效预测应用等。

#### [参 考 文 献]

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [2] SHI Y K, 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.
- [3] PIOTROWSKA Z, SEQUIST L V. Epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer: new drugs, new resistance mechanisms, and future treatment options [J]. *Cancer J*, 2015, 21(5): 371–377.
- [4] CHALMERS Z R, CONNELLY C F, FABRIZIO D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 34.
- [5] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415–2426.
- [6] 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.
- [7] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093–2104.
- [8] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500–2501.
- [9] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 44–56.
- [10] HACKL H, CHAROENTONG P, FINOTELLO F, et al. Computational genomics tools for dissecting tumour-immune cell interactions [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(8): 441–458.
- [11] CHABANON R M, PEDRERO M, LEFEBVRE C, et al. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17): 4309–4321.
- [12] ALEXANDROV L B, NIK-ZAINAL S, WEDGE D C, et al. Signatures of mutational processes in human cancer [J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 415–421.
- [13] GOVINDAN R, DING L, GRIFFITH M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1121–1134.
- [14] 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.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology–Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2019) [EB/OL]. 2018 [2018–10–19]. <http://www.nccn.org>
- [16] ZEHIR A, BENAYED R, SHAH R H, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10 000 patients [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 703–713.
- [17] STEUER C E, RAMALINGAM S S. Tumor mutation burden: leading immunotherapy to the era of precision medicine? [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7): 631–632.
- [18] MARABELLE A, FAKIH M G, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumours treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v477–v478.
- [19] ENDRIS V, BUCHHALTER I, ALLGÄUER M, et al. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2303–2312.
- [20] GANDARA D R, PAUL S M, KOWANETZ M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1441–1448.

- [ 21 ] KIM E S, VELCHETI V, MEKHAIL T, et al. Primary efficacy results from B-FIRST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC) [ J ] . *Ann Oncol*, 2018, 29: viii744.
- [ 22 ] WANG Z, DUAN J, WANG G, et al. Allele frequency-adjusted blood-based tumor mutational burden as a predictor of overall survival for patients with NSCLC treated with PD-(L)1 inhibitors [ J ] . *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 556-567.
- [ 23 ] SPIGEL D R, SCHROCK A B, FABRIZIO D, et al. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies [ J ] . *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 9017.
- [ 24 ] ZANG Y S, DAI C, XU X, et al. Comprehensive analysis of potential immunotherapy genomic biomarkers in 1 000 Chinese patients with cancer [ J ] . *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4699-4708.
- [ 25 ] JIAO X D, HE X, QIN B D, et al. The prognostic value of tumor mutation burden in *EGFR*-mutant advanced lung adenocarcinoma, an analysis based on cBioPortal data base [ J ] . *J Thorac Dis*, 2019, 11(11): 4507-4515.
- [ 26 ] OFFIN M, RIZVI H, TENET M, et al. Tumor mutation burden and efficacy of *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors in patients with *EGFR*-mutant lung cancers [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 1063-1069.
- [ 27 ] 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.
- [ 28 ] 童琳, 丁宁, 李佳旻, 等. 晚期非小细胞肺癌患者肿瘤突变负荷与靶向治疗疗效相关性 [ J ] . *中国临床医学*, 2019, 26(4): 538-542.
- TONG L, DING N, LI J M, et al. Relationship between tumor mutational burden and efficacy of targeted therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer [ J ] . *Chin J Clin Med*, 2019, 26(4): 538-542.
- [ 29 ] LIN C, SHI X, ZHAO J, et al. Tumor mutation burden correlates with efficacy of chemotherapy/targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [ J ] . *Front Oncol*, 2020, 10: 480.
- [ 30 ] SANTANIELLO A, NAPOLITANO F, SERVETTO A, et al. Tumour microenvironment and immune evasion in *EGFR* addicted NSCLC: hurdles and possibilities [ J ] . *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1419.
- [ 31 ] LEE C K, MAN J, LORD S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis [ J ] . *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 403-407.
- [ 32 ] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy [ J ] . *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] YOSHIDA H, KIM Y H, OZASA H, et al. Nivolumab in non-small cell lung cancer with *EGFR* mutation [ J ] . *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 777-778.

( 收稿日期: 2020-07-06 修回日期: 2020-11-20 )