

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.009

## 同源重组修复基因突变对晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗疗效和预后的影响

王文茜<sup>a</sup>, 李洁瑶<sup>a</sup>, 陈飞帆<sup>a</sup>, 杨双宁<sup>a</sup>, 刘小玉<sup>a</sup>, 王丽萍<sup>a</sup>, 张毅<sup>b</sup> (郑州大学第一附属医院 a. 肿瘤科; b. 生物细胞治疗中心, 河南 郑州 450052)

**[摘要]** **目的:** 探讨同源重组修复(HRR)基因突变对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫治疗疗效和预后的影响。**方法:** 收集2018年3月至2023年4月间在郑州大学第一附属医院接受PD-1抑制剂治疗的124例晚期NSCLC患者的临床资料。根据有无HRR基因突变将患者分为突变组( $n=57$ 例)和野生组( $n=67$ 例),采用卡方检验或Fisher's精确检验比较两组患者的临床特征及免疫治疗疗效差异,采用Kaplan-Meier方法比较两组患者的PFS,采用单因素和多因素Cox回归分析PFS的影响因素。**结果:** HRR基因突变组中鳞癌及肿瘤突变负荷(TMB)  $\geq 10$  mut/Mb的占比显著多于野生组(54.4% vs 32.8%, 61.4% vs 29.9%, 均  $P < 0.05$ )。HRR基因突变组与野生组患者的ORR分别为17.5%和10.4% ( $P=0.252$ ), DCR分别为86.0%和73.1% ( $P=0.080$ )。HRR基因突变组与野生组患者的PFS比较差异具有统计学意义(6.8个月 vs 3.9个月,  $P < 0.001$ )。多因素分析结果显示,有无HRR基因突变 [ $HR=0.550, 95\%CI(0.352, 0.860), P=0.009$ ]与免疫治疗线数 [ $HR=0.468, 95\%CI(0.312, 0.702), P < 0.001$ ]和PFS显著相关。**结论:** HRR基因突变组患者的免疫治疗疗效优于野生组患者, HRR基因突变是晚期NSCLC患者免疫治疗预后的独立保护因素。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 同源重组修复; 免疫治疗; 预后

**[中图分类号]** R734.2; R730.51; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0700-07

## Effects of homologous recombination repair gene mutations on the immunotherapy efficacy and the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients

WANG Wenqian<sup>a</sup>, LI Jieyao<sup>a</sup>, CHEN Feifan<sup>a</sup>, YANG Shuangning<sup>a</sup>, LIU Xiaoyu<sup>a</sup>, WANG Liping<sup>a</sup>, ZHANG Yi<sup>b</sup> (a. Department of Oncology; b. Biotherapy Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effects of homologous recombination repair (HRR) gene mutations on the immunotherapy efficacy and the prognosis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** Clinical data of 124 patients with advanced NSCLC who received PD-1 inhibitor treatment between March 2018 and April 2023 at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were collected. The patients were divided into the mutant group ( $n=57$  cases) and the wild group ( $n=67$  cases) according to the presence or absence of HRR gene mutations. The differences in clinical characteristics and immunotherapy efficacy between the two groups were analyzed by Chi-square test or Fisher's exact test. Kaplan-Meier method was used to compare the progression-free survival (PFS) of the two groups, and univariate and multivariate Cox regression were employed to analyze the factors affecting PFS. **Results:** The proportions of squamous cell carcinoma and tumor mutation burden (TMB)  $\geq 10$  mut/Mb were significantly higher in the HRR gene mutant group than in the wild group (54.4% vs 32.8%, 61.4% vs 29.9%, all  $P < 0.05$ ). The objective response rate (ORR) was 17.5% and 10.4% ( $P=0.252$ ), and the disease control rate (DCR) was 86.0% and 73.1% ( $P=0.080$ ) for patients in the HRR gene mutant group and the wild group, respectively. There was a significant difference in PFS of the HRR gene mutant group and the wild group (6.8 months vs 3.9 months,  $P < 0.001$ ). Multivariate analysis showed that HRR gene mutations ( $HR=0.550, 95\%CI [0.352, 0.860], P=0.009$ ) and the number of immunotherapy lines ( $HR=0.468, 95\%CI [0.312, 0.702], P < 0.001$ ) were significantly correlated with PFS. **Conclusion:** The immunotherapy efficacy of the HRR gene mutant group is better than that of the wild group. HRR gene mutations are an independent protective factor for immunotherapy prognosis of patients with advanced NSCLC.

**[Key words]** non-small cell lung cancer (NSCLC); homologous recombination repair (HRR); immunotherapy; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(7): 700-706. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.009]

**[基金项目]** 河南省科技攻关项目(No. 222102310052)

**[作者简介]** 王文茜(1998—),女,硕士生,主要从事肺癌免疫治疗研究。E-mail: w\_w305181@163.com

**[通信作者]** 王丽萍, E-mail: wlp@zzu.edu.cn; 张毅, E-mail: yizhang@zzu.edu.cn

肺癌是全球恶性肿瘤死亡的首要原因<sup>[1-2]</sup>。作为肺癌的主要病理类型,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的85%<sup>[3]</sup>,大多数NSCLC患者就诊时已处于疾病的中晚期。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用显著改善了NSCLC患者的预后,但是仍有半数以上患者免疫治疗的疗效欠佳<sup>[4]</sup>,确定免疫治疗获益的人群成为优化临床ICI用药的关键。随着高通量基因测序技术在临床的应用,基因突变与免疫治疗疗效的相关性也逐渐受到了关注。同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)是双链DNA损伤修复的重要途径之一,对于挽救细胞损伤、维持细胞生存具有重要意义。研究<sup>[5-7]</sup>发现,HRR基因突变的肿瘤往往呈现出增加的免疫原性,在一项恶性黑色素瘤的研究<sup>[6]</sup>中,HRR基因突变组晚期患者较野生组患者呈现出更高的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和更好的免疫治疗疗效。然而,HRR基因突变在NSCLC中的研究鲜有报道。本研究通过回顾性分析接受PD-1抑制剂治疗的124例晚期NSCLC患者的临床资料,旨在探讨HRR基因突变对患者免疫治疗疗效及预后的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集2018年3月至2023年4月间在郑州大学第一附属医院收治的124例晚期NSCLC患者的临床资料,包括基线特征(性别、年龄、吸烟史等)、疾病情况(病理分型、肿瘤分期、基线转移、基因突变等)、免疫治疗信息(治疗线数、联合治疗方式)等。病例纳入标准:(1)经细胞学或组织学病理确诊为NSCLC;(2)根据国际抗癌联盟(UICC)分期标准,诊断为不可手术的III、IV期患者;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分;(4)根据实体瘤疗效评价标准1.1版本(RECIST 1.1)至少存在1个可测量靶病灶且具有完善的影像学检查资料;(5)签署知情同意书并接受至少2个周期的PD-1抑制剂治疗。病例排除标准:(1)存在表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶、间质表皮转化因子等驱动基因突变;(2)合并其他肿瘤或其他任何未控制的脏器功能障碍;(3)随访资料不完整。本课题研究方案已获郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理号审批号:2023-KY-1328-002)。

### 1.2 基因检测和分组标准

基于Illumina高通量测序平台对患者病理活检组织进行检测,覆盖425个肿瘤相关基因。目前,国内外对于HRR通路相关的基因尚无统一的标准。本

研究结合既往研究<sup>[6, 8-12]</sup>统计的HRR基因包含ATM、ATR、BARD1、BLM、BRCA1、BRCA2、BRIP1、CDK12、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FANCM、NBN、PALB2、RAD51D和RAD54L共21个基因。根据基因检测结果,将存在至少一个HRR基因突变的患者纳入突变组,不存在HRR基因突变的患者纳入野生组。

### 1.3 疗效评价

以首次接受免疫治疗前的影像学检查(电子计算机断层扫描、全身骨显像、头颅磁共振检查等)作为基线,至少每2个周期完善相关影像学检查以评估疗效。根据RECIST 1.1的标准进行疗效评价。ORR=(CR+PR)/总例数×100%,DCR=(CR+PR+SD)/总例数×100%。PFS定义为自首次接受PD-1抑制剂治疗开始到出现PD或死亡的时间。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,GraphPad Prism 9.0软件作图。采用卡方检验或Fisher's精确检验对分类变量进行统计分析,Bonferroni法对多分类变量进行两两比较,Kaplan-Meier法进行生存曲线绘制,Log-Rank检验进行生存差异比较,Cox比例风险模型进行单、多因素生存分析。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HRR基因突变组与野生组NSCLC患者的临床特征比较

本研究共纳入124例晚期NSCLC患者,其中HRR基因突变组57例,野生组67例。两组在病理类型及TMB的分布差异比较均有统计学意义。与野生组相比,HRR基因突变组中鳞癌(54.4% vs 32.8%)占比较多,而腺癌(35.1% vs 59.7%)占比较少( $P<0.05$ );突变组中TMB $\geq 10$  mut/Mb的占比显著多于野生组(61.4% vs 29.9%, $P<0.001$ )。其余NSCLC患者的临床特征在两组间差异比较均无统计学意义(表1)。

### 2.2 HRR基因突变组与野生组NSCLC患者免疫治疗疗效分析

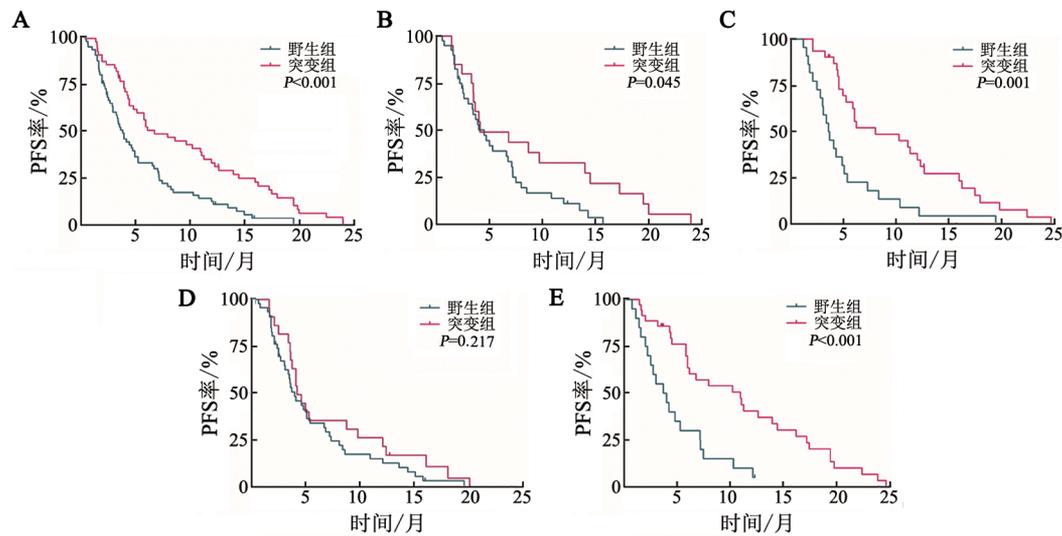
#### 2.2.1 近期疗效

HRR基因突变组57例NSCLC患者中,PR有10例(17.5%),SD有39例(68.4%),PD有8例(14.0%),ORR为17.5%,DCR为86.0%;野生组67例患者中,PR有7例(10.4%),SD有42例(62.7%),PD有18例(26.9%),ORR为10.4%,DCR为73.1%。两组患者间的ORR、DCR差异比较均无统计学意义( $\chi^2=1.311, 3.060$ ,均 $P>0.05$ )。

表1 HRR基因突变组与野生组NSCLC患者的临床特征比较[n(%)]

临床特征	总例数(n=124)	突变组(n=57)	野生组(n=67)	$\chi^2$	P
性别				3.382	0.066
男	100(80.6)	50(87.7)	50(74.6)		
女	24(19.4)	7(12.3)	17(25.4)		
年龄/岁				0.031	0.861
<60	49(39.5)	23(40.4)	26(38.8)		
≥60	75(60.5)	34(59.6)	41(61.2)		
吸烟史				2.211	0.137
有	65(52.4)	34(59.6)	31(46.3)		
无	59(47.6)	23(40.4)	36(53.7)		
ECOG评分/分				0.771	0.380
0~1	82(66.1)	40(70.2)	42(62.7)		
2	42(33.9)	17(29.8)	25(37.3)		
病理类型				7.528	0.023 <sup>a</sup>
腺癌	60(48.4)	20(35.1)	40(59.7)		
鳞癌	53(42.7)	31(54.4)	22(32.8)		
其他	11(8.9)	6(10.5)	5(7.5)		
Ki-67				1.829	0.176
<30	31(25.0)	11(19.3)	20(29.9)		
≥30	93(75.0)	46(80.7)	47(70.1)		
分期				0.070	0.792
III	42(33.9)	20(35.1)	22(32.8)		
IV	82(66.1)	37(64.9)	45(67.2)		
骨转移				0.237	0.627
有	28(22.6)	14(24.6)	14(20.9)		
无	96(77.4)	43(75.4)	53(79.1)		
脑转移				1.870	0.171
有	19(15.3)	6(10.5)	13(19.4)		
无	105(84.7)	51(89.5)	54(80.6)		
肝转移					0.177 <sup>b</sup>
有	9(7.3)	2(3.5)	7(10.4)		
无	115(92.7)	55(96.5)	60(89.6)		
PD-L1				1.923	0.382
<50%	69(55.6)	30(52.6)	39(58.2)		
≥50%	12(9.7)	4(7.0)	8(11.9)		
未知	43(34.7)	23(40.4)	20(29.9)		
TMB(mut/Mb)				12.423	<0.001
<10	69(55.6)	22(38.6)	47(70.1)		
≥10	55(44.4)	35(61.4)	20(29.9)		
免疫治疗线数					0.418 <sup>b</sup>
一线	79(63.7)	40(70.2)	39(58.2)		
二线	40(32.3)	15(26.3)	25(37.3)		
三线	5(4.0)	2(3.5)	3(4.5)		
免疫治疗方式					0.380 <sup>b</sup>
免疫单药	7(5.6)	5(8.8)	2(3.0)		
联合化疗	74(59.7)	30(52.6)	44(65.7)		
联合抗血管药物	13(10.5)	7(12.3)	6(9.0)		
联合化疗及抗血管药物	30(24.2)	15(26.3)	15(22.4)		

a:进一步应用 Bonferroni法进行多重比较,两组在腺癌与鳞癌的分布差异显著(P=0.007); b:Fisher's精确检验。



A: 124例NSCLC患者; B: 腺癌亚组; C: 鳞癌亚组; D: TMB < 10 mut/Mb亚组; E: TMB ≥ 10 mut/Mb亚组

图1 HRR基因突变组与野生组NSCLC患者的Kaplan-Meier生存曲线比较

### 2.2.2 远期疗效

HRR基因突变组与野生组NSCLC患者间的PFS生存曲线比较差异具有统计学意义( $\chi^2=13.500$ ,  $P<0.001$ ;图1A)。鉴于两组患者在临床病理类型及TMB水平的分布存在差异,进一步根据病理类型及TMB水平进行亚组生存分析结果显示,无论在腺癌( $\chi^2=4.026$ ,  $P=0.045$ ;图1B)还是鳞癌( $\chi^2=11.710$ ,  $P=0.001$ ;图1C)亚组,突变组患者较野生组患者均具有更长的PFS。在TMB < 10 mut/Mb亚组中,两组间的PFS差异比较无统计学意义( $\chi^2=1.524$ ,  $P=0.217$ ;图1D);在TMB ≥ 10 mut/Mb亚组中,两组间的PFS差异比较具有统计学意义( $\chi^2=13.356$ ,  $P<0.001$ ;图1E)。

### 2.3 NSCLC患者预后影响因素分析

单因素Cox回归分析结果显示,有无HRR基因

突变、TMB及免疫治疗线数是NSCLC患者PFS的影响因素(表2)。结合临床专业知识及样本量的大小,将 $P<0.15$ 的变量纳入多因素Cox回归分析,进一步探索影响PFS的因素。分析结果显示,有无HRR基因突变[ $HR=0.550$ , 95%CI(0.352, 0.860),  $P=0.009$ ]、免疫治疗线数[ $HR=0.468$ , 95%CI(0.312, 0.702),  $P<0.001$ ]是NSCLC患者PFS的独立影响因素(表3)。

### 3 讨论

ICI的临床应用为晚期NSCLC患者提供了新的治疗选择,尤其是对于驱动基因阴性的NSCLC患者。然而,PD-L1、TMB、免疫细胞亚群比例等生物标志物的免疫疗效预测价值并不十分理想<sup>[13-15]</sup>,精准识别ICI治疗获益患者群体仍是临床亟待解决的问题。

表2 124例晚期NSCLC患者PFS的单因素Cox回归分析

影响因素	$\beta$	HR	95%CI	P
HRR基因突变(有 vs 无)	-0.719	0.487	0.329, 0.722	<0.001
性别(男性 vs 女性)	-0.144	0.866	0.540, 1.388	0.550
年龄(<60岁 vs ≥60岁)	0.393	1.481	0.999, 2.196	0.051
病理类型(腺癌 vs 鳞癌)	0.225	1.253	0.851, 1.844	0.253
吸烟史(无 vs 有)	0.211	1.235	0.843, 1.809	0.278
ECOG评分(0-1 vs 2)	-0.097	0.908	0.613, 1.345	0.630
骨转移(无 vs 有)	-0.095	0.909	0.569, 1.452	0.691
脑转移(无 vs 有)	-0.373	0.688	0.419, 1.131	0.141
肝转移(无 vs 有)	-0.457	0.633	0.306, 1.311	0.219
分期(III vs IV)	-0.051	0.950	0.644, 1.401	0.795
Ki-67(<30% vs ≥30%)	0.186	1.204	0.771, 1.879	0.414
PD-L1(<50% vs ≥50%)	0.488	1.629	0.826, 3.212	0.159
TMB(<10 mut/Mb vs ≥10 mut/Mb)	0.427	1.532	1.046, 2.244	0.028
免疫治疗线数(一线 vs 二线及以上)	-0.803	0.448	0.300, 0.668	<0.001
免疫治疗方式(单药 vs 联合)	-0.091	0.913	0.424, 1.968	0.816

表3 124例晚期NSCLC患者PFS的多因素Cox回归分析

影响因素	$\beta$	HR	95%CI	P
HRR 基因突变(有 vs 无)	-0.597	0.550	0.352, 0.860	0.009
年龄(<60岁 vs $\geq$ 60岁)	0.329	1.389	0.937, 2.059	0.102
脑转移(无 vs 有)	-0.349	0.706	0.422, 1.181	0.185
TMB(<10 mut/Mb vs $\geq$ 10 mut/Mb)	0.208	1.232	0.797, 1.903	0.348
免疫治疗线数(一线 vs 二线及以上)	-0.759	0.468	0.312, 0.702	<0.001

HRR 基因负责姐妹染色单体间的基因重组以修复 DNA 双链断裂, 因此具有更高的保真性<sup>[16]</sup>。HRR 基因突变会导致异常 DNA 的积累而增加基因不稳定性, 其广泛存在于多种肿瘤类型中<sup>[17]</sup>。两项研究<sup>[5, 18]</sup>相继发现, HRR 基因突变的结肠癌患者呈现出增加的免疫细胞浸润及延长的 OS, 并提出 HRR 基因突变可以作为潜在的免疫治疗预测标志物, 这与 YOU 等<sup>[6]</sup>关于转移性黑色素瘤的报道一致。然而, 并非所有 HRR 基因突变的肿瘤都对 ICI 敏感, 三阴性乳腺癌和前列腺癌的临床试验结果表明, HRR 基因突变与 ICI 的治疗应答无关<sup>[19-20]</sup>。

为了探究 HRR 基因突变与晚期 NSCLC 患者免疫疗效的相关性, 本研究共纳入 124 例驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者, 其中 HRR 基因突变组 57 例、野生组 67 例。HRR 基因突变组与野生组患者在病理类型分布方面具有差异, 相较于野生组, 突变组中鳞癌较多而腺癌较少, 差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。PD-L1 与 TMB 是目前临床 ICI 用药的主要参考指标, 在本研究中, PD-L1 的表达在两组间的分布差异比较均无统计学意义。研究<sup>[21]</sup>显示, 利用 siRNA 敲低 HRR 通路中乳腺癌易感基因 2 (breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2) 可以上调癌细胞中 PD-L1 的表达。然而, 一项关于小细胞肺癌的研究<sup>[22]</sup>与本研究的结果一致, 均未发现肺癌患者 PD-L1 的表达与 HRR 基因突变的相关性, 但由于本研究中所纳入的一部分患者未行 PD-L1 检测, 所得到的结果还需要更多的组织标本进行验证。LI 等<sup>[23]</sup>基于 TCGA 数据库对 32 种肿瘤进行多组学分析后发现, HRR 基因突变与 TMB 呈正相关, 这与既往报道的结论一致<sup>[6, 18, 24]</sup>。本研究的结果同样显示, HRR 基因突变组中 TMB  $\geq$  10 mut/Mb 的占比明显多于野生组 ( $P < 0.001$ ), 这提示 HRR 基因突变的 NSCLC 患者相对具有更强的免疫原性。一项针对 NSCLC 新辅助免疫治疗的研究结果<sup>[25]</sup>显示, HRR 基因在主要病理缓解组中明显富集, 提出 HRR 基因突变预示着更好的新辅助免疫疗效。然而, HRR 基因突变患者能否从新辅助免疫治疗中长期获益在上述研究中并未得到体现。本研究结果发现, HRR 突变组 NSCLC 患者的 ORR 与 DCR 均高于

野生组, 但差异比较均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 生存分析结果显示, 突变组患者的 PFS 显著优于野生组患者 ( $P < 0.001$ )。考虑到两组患者在病理类型及 TMB 水平的分布不均衡, 本研究又根据 NSCLC 病理类型及 TMB 进行了亚组生存分析。结果显示, 在腺癌 ( $P = 0.001$ ) 与鳞癌 ( $P = 0.045$ ) 亚组中, HRR 基因突变患者均呈现出最佳的生存获益。在 TMB  $\leq$  10 mut/Mb 亚组中, 突变组患者的 PFS 略优于野生组但差异无统计学意义 ( $P = 0.217$ ), 这可能受到本研究中该亚组突变患者占比偏小的影响, 未来还需扩大样本量进行评估验证; 在 TMB  $\geq$  10 mut/Mb 亚组中, 突变组的 PFS 较野生组显著延长 ( $P < 0.001$ )。总之, 这些研究结果初步支持了 HRR 基因突变预示着更好的免疫治疗疗效, 并且提示 HRR 基因突变可进一步对 TMB 亚组的 NSCLC 患者进行分层, 筛选出更优的免疫治疗获益人群。BRCA2 伴侣及定位蛋白 (partner and localizer of BRCA2, PALB2) 是 HRR 过程中的关键调节因子。ZHANG 等<sup>[26]</sup>研究发现, NSCLC 患者 PALB2 基因突变与免疫治疗应答并无相关性, 其与本研究结果的不一致可能与纳入患者接受免疫治疗的时机不同有关, 该研究纳入的均为既往治疗失败后接受免疫治疗的患者, 而本研究中超过 90% 的患者在一线或二线治疗中应用了 ICI。

本研究单因素 Cox 回归分析结果显示, 有无 HRR 基因突变、TMB 及免疫治疗线数是晚期 NSCLC 患者免疫治疗的预后影响因素。多因素 Cox 回归分析结果显示, HRR 基因突变与一线免疫治疗是晚期 NSCLC 患者免疫治疗的独立保护因素。这在证实 HRR 基因突变与晚期 NSCLC 患者免疫治疗预后呈正相关的同时, 也进一步提示仅仅依赖 TMB 预测免疫治疗疗效的局限性。尽管在多项临床研究<sup>[27-28]</sup>的数据支持下, 2019 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南已经将 TMB 列为 NSCLC 免疫治疗疗效的预测因子。然而, TMB 的预测价值在 KEYNOTE-189<sup>[29]</sup> 及 KEYNOTE-021<sup>[30]</sup> 试验中也得到了质疑。PARIKH 等<sup>[31]</sup>研究发现, DNA 损伤修复基因突变是影响 TMB 水平的关键因素, 而本研究中 TMB 并不能作为晚期 NSCLC 患者的

独立影响因素,可能正是其受到HRR基因突变影响的体现。伴随着免疫治疗的蓬勃发展,ICI已经从NSCLC后线治疗中“脱颖而出”,俨然成为一线、二线治疗的“主力军”<sup>[32-33]</sup>。在本研究中,分别有超过50%和30%的晚期NSCLC患者采用一线、二线免疫治疗,其中一线免疫治疗患者的PFS更长( $P<0.001$ )。

综上所述,本研究结果表明HRR基因突变组患者较野生组患者具有更好的免疫治疗疗效,HRR基因突变及一线免疫治疗是晚期NSCLC患者免疫治疗预后的独立保护因素。但本研究尚存在一些不足:(1)本研究是一项单中心小样本研究,相关结论有待前瞻性、大样本研究进一步验证;(2)由于患者的中位OS未达到,本研究未对OS进行分析;(3)虽然本研究提示HRR基因突变与TMB增加相关,但HRR基因突变影响免疫治疗疗效的具体机制尚未涉及。目前课题组仍在对入组患者进行长期随访,并计划开展多中心的前瞻性研究进一步探究HRR基因突变对NSCLC患者免疫治疗疗效的影响及作用机制,期望能为优化该亚群患者的临床治疗策略提供参考意见。

## 【参考文献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] GAO S, LI N, WANG S, *et al.* Lung cancer in People's Republic of China[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1567-1576. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.028.
- [3] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1354-1356. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01125-3.
- [4] LURIENNE L, CERVESI J, DUHALDE L, *et al.* NSCLC immunotherapy efficacy and antibiotic use: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7): 1147-1159. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.002.
- [5] ZHOU P, WU X Y, CHEN H, *et al.* The mutational pattern of homologous recombination-related (HRR) genes in Chinese colon cancer and its relevance to immunotherapy responses[J/OL]. *Aging*, 2020, 13(2): 2365-2378[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880324/>. DOI: 10.18632/aging.202267.
- [6] YOU Z X, LV M, HE X Y, *et al.* Homologous recombination repair gene mutations as a predictive biomarker for immunotherapy in patients with advanced melanoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 871756[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9381822/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.871756.
- [7] NOLAN E, SAVAS P, POLICHENI A N, *et al.* Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(393): eaal4922[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822709/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4922.
- [8] DE BONO J, MATEO J, FIZAZI K, *et al.* Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2091-2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
- [9] NORQUIST B M, BRADY M F, HARRELL M I, *et al.* Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 777-783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- [10] RICCIUTI B, RECONDO G, SPURR L F, *et al.* Impact of DNA damage response and repair (DDR) gene mutations on efficacy of PD-(L)1 immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 4135-4142. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3529.
- [11] HOPPE M M, SUNDAR R, TAN D S P, *et al.* Biomarkers for homologous recombination deficiency in cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(7): 704-713. DOI: 10.1093/jnci/djy085.
- [12] MEKONNEN N, YANG H, SHIN Y K. Homologous recombination deficiency in ovarian, breast, colorectal, pancreatic, non-small cell lung and prostate cancers, and the mechanisms of resistance to PARP inhibitors[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 880643[2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785170/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.880643.
- [13] GIBNEY G T, WEINER L M, ATKINS M B. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): e542-e551. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.
- [14] MINO-KENUDSON M, SCHALPER K, COOPER W, *et al.* Predictive biomarkers for immunotherapy in lung cancer: perspective from the international association for the study of lung cancer pathology committee[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(12): 1335-1354. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.09.109.
- [15] 关雅萍, 王俊. 晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗全程管理[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(6): 455-463. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.001.
- [16] SCULLY R, PANDAY A, ELANGO R, *et al.* DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells[J/OL]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(11): 698-714[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315405/>. DOI: 10.1038/s41580-019-0152-0.
- [17] WESTPHALEN C B, FINE A D, ANDRÉ F, *et al.* Pan-cancer analysis of homologous recombination repair-associated gene alterations and genome-wide loss-of-heterozygosity score[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1412-1421. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2096.
- [18] LIN Y, LUO S S, LUO M, *et al.* Homologous recombination repair gene mutations in colorectal cancer favors treatment of immune checkpoint inhibitors[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(9): 1271-1283. DOI: 10.1002/mc.23562.
- [19] EMENS L A, MOLINERO L, LOI S, *et al.* Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer: biomarker evaluation of the IMpassion130 study[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(8): 1005-1016[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328980/>. DOI: 10.1093/jnci/djab004.
- [20] ANTONARAKIS E S, PIULATS J M, GROSS-GOUPIL M, *et al.* Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 395-405. DOI: 10.1200/JCO.19.01638.

- [21] SATO H, NIIMI A, YASUHARA T, *et al.* DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1751[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701012/>. DOI: 10.1038/s41467-017-01883-9.
- [22] WU S, ZHANG Y, ZHANG Y, *et al.* Mutational landscape of homologous recombination-related genes in small-cell lung cancer [J/OL]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4486-4495[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9972032/>. DOI: 10.1002/cam4.5148.
- [23] LI M Y, GAO X J, WANG X S. Identification of tumor mutation burden-associated molecular and clinical features in cancer by analyzing multi-omics data[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1090838[2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911742/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1090838.
- [24] KRAYA A A, MAXWELL K N, WUBBENHORST B, *et al.* Genomic signatures predict the immunogenicity of BRCA-deficient breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4363-4374. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0468.
- [25] ZHOU Z, DING Z P, YUAN J, *et al.* Homologous recombination deficiency (HRD) can predict the therapeutic outcomes of immunoneoadjuvant therapy in NSCLC patients[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 62[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9118717/>. DOI: 10.1186/s13045-022-01283-7.
- [26] ZHANG J X, TANG S F, ZHANG C N, *et al.* Investigation of PALB2 mutation and correlation with immunotherapy biomarker in Chinese non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 11: 742833[2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785170/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.742833.
- [27] RECK M, SCHENKER M, LEE K H, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 137-147. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.008.
- [28] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [29] GARASSINO M, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al.* OA04.06 evaluation of TMB in KEYNOTE-189: pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S216-S217. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.427.
- [30] LANGER C, GADGEEL S, BORGHAEI H, *et al.* OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and outcomes for carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for nonsquamous NSCLC[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S216[2024-01-22]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.426>. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.426.
- [31] PARIKH A R, HE Y T, HONG T S, *et al.* Analysis of DNA damage response gene alterations and tumor mutational burden across 17, 486 tubular gastrointestinal carcinomas: implications for therapy [J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(10): 1340-1347[2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795150/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0034.
- [32] BORGHAEI H, GETTINGER S, VOKES E E, *et al.* Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 723-733. DOI: 10.1200/JCO.20.01605.
- [33] RODRÍGUEZ-ABREU D, POWELL S F, HOCHMAIR M J, *et al.* Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(7): 881-895. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.008.

[收稿日期] 2024-01-24

[修回日期] 2024-03-16

[本文编辑] 党瑞山