

常见驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌免疫治疗现状

张英英 陈公琰 洪 璇

摘 要 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在临床中应用,使非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的整体治疗策略发生了很大的改变。尽管 ICIs 在驱动基因阴性 NSCLC 患者的治疗中显示出显著的疗效,甚至在一线治疗中也成为一种有效的选择,但是在驱动基因阳性晚期 NSCLC 中使用 ICIs 仍有争议。本文介绍了目前在驱动基因阳性 NSCLC 使用 ICIs 治疗的临床研究,并讨论了驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者免疫治疗的未来方向。

关键词 非小细胞肺癌 表皮生长因子受体 间变性淋巴瘤激酶 免疫治疗

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.004

肺癌是全球癌症死亡的主要原因,其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 85%^[1]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 以及酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 的发现被认为极大地改善了晚期 NSCLC 患者的预后。针对 EGFR 突变患者,第 1 代及第 2 代 EGFR-TKI (吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼) 与化疗比较,可获得更长的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS),第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼用于第 1 代或第 2 代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变的 NSCLC 患者,FLAURA 研究表明,奥希替尼与第 1 代 EGFR-TKI 比较,可显著延长患者 PFS 且对脑转移患者疗效更好,奥希替尼已获批 EGFR 突变 NSCLC 患者一线治疗方案。对于 ALK 融合患者,一些 III 期临床试验证实,ALK-TKI 与化疗比较具有更好的疗效,NCCN 专家组推荐第 1 代和第 2 代 ALK-TKI (克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼) 用于 ALK 融合 NSCLC 患者一线治疗,第 3 代 ALK-TKI 劳拉替尼可作为第 1 代或第 2 代 ALK-TKI 耐药后的选择^[2]。虽然靶向治疗取得了明显获益,但同时面临着继发性耐药这个最大的困境。

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在 NSCLC 患者的治疗中表现出了显著益处,甚至在一线治疗中也已成为一种有效的治疗选

择。ICIs 能阻断抑制肿瘤免疫应答的通路,恢复和维持抗肿瘤免疫^[3]。靶向程序性死亡因子受体-1 (programmed death-1, PD-1) /程序性死亡因子配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 药物如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、阿特珠单抗在 NSCLC 治疗中的作用越来越大。一些 III 期临床试验表明,ICIs 无论是单药还是联合方案与化疗比较,ICIs 可显著延长驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的 OS^[4]。但目前很少有临床试验研究 ICIs 是否比 TKI 或化疗对驱动基因阳性 NSCLC 患者更有效,靶向治疗耐药的晚期 NSCLC 患者中,ICIs 整体治疗效果不理想。本文介绍了驱动基因阳性晚期 NSCLC 的免疫治疗的临床试验数据和相关的免疫特征临床前证据,并讨论了驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者免疫治疗的未来方向。

一、肿瘤细胞 PD-L1 与驱动基因的关系

肿瘤细胞 PD-L1 表达是 NSCLC 和其他肿瘤 ICIs 疗效和预后相关的肿瘤标志物。Ota 等^[5]研究发现,在小鼠 NSCLC 模型中支气管上皮细胞 EGFR 突变诱导 PD-L1 表达,而 EGFR-TKI 可以抑制这一作用。Azuma 等^[6]研究发现,EGFR 突变与 PD-L1 高表达相关,D'Incecco 等^[7]证实了 EGFR 突变与 PD-L1 表达状态相关。智晓玉等^[8]研究发现,EGFR 突变肺癌患者 PD-L1 表达率更高,高表达 PD-L1 的患者 EGFR-TKI 治疗效果较好,并且可能更适合免疫治疗。但是,也有研究表明,EGFR 突变状态与 PD-L1 表达状态之间没有显著联系。与 EGFR 野生型患者比较,EGFR 突变患者 PD-L1 表达明显降低,仅观察到 9% 的 EGFR 突变 NSCLC 患者 PD-L1 表达,EGFR 突变与 PD-L1 低表达有关^[9]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81871872,81702263)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

通讯作者:陈公琰,电子信箱:chengongyan@medmail.com

ALK 融合作为 NSCLC 另一个重要的驱动基因,有研究发现,肺癌患者中棘皮动物微管相关蛋白样 4 - ALK(echinoderm microtubule - associated protein - 4, EML4 - ALK) 基因融合与肿瘤细胞 PD - L1 表达正相关, EML4 - ALK 融合蛋白的表达能够上调 PD - L1 表达^[10]。Ota 等^[5]报道了在 Ba/F3 细胞中 EML4 - ALK 上调 PD - L1 表达,抑制 ALK 活性或敲除 EML4 - ALK 后,同样能够降低 PD - L1 表达。这表明 PD - L1 表达受到 EML4 - ALK 融合蛋白的调控。ATLANTIC 研究显示,对于 ALK 融合的患者,当 PD - L1 阳性细胞表达率 $\geq 25\%$,患者可以从免疫治疗中获益^[11]。Yang 等^[12]对 163 例肺腺癌患者 PD - L1 表达情况进行研究,将 $> 5\%$ 作为 PD - L1 阳性表达的阈值,结果显示,PD - L1 阳性表达水平与常见驱动基因 EGFR、ALK、肉瘤病毒癌基因(kirsten RAS, KARS)和 BRAF 不具有相关性。

综上所述,目前关于 EGFR 突变和 ALK 融合与 PD - L1 表达之间的关系存在相矛盾的研究结果。晚期 NSCLC 患者驱动基因阳性,靶向治疗一般是治疗的首选,其可以延长肿瘤患者的生存期。针对驱动基因阳性的晚期 NSCLC,靶向治疗的应用受到细胞适应性和由此产生的耐药的限制,因此耐药后 PD - L1 表达上调为靶向治疗失败的患者提供了免疫治疗的可能性。

二、常见驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者免疫检查点抑制剂单药治疗

目前,一些 III 期临床试验将 ICI 与多西他赛作为驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者二线或三线治疗方案进行了比较。Checkmate 057 研究亚组结果显示,在 EGFR 突变患者中,纳武利尤单抗与多西他赛比较没有带来显著的 PFS 延长^[13]。OAK 研究与 POPLAR 研究亚组分析结果均提示,在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者中,阿特珠单抗治疗组与化疗组比较 OS 没有明显获益^[14,15]。KEYNOTE - 010 研究是一项开放标签 II / III 期临床试验,亚组结果显示,帕博利珠单抗组与多西他赛组比较,未给 EGFR 突变 NSCLC 患者带来生存获益^[16]。回顾性研究表明,与 EGFR 野生型比较,EGFR 突变 NSCLC 患者对 ICI 疗效较差,在一项研究中观察到,22 例接受免疫治疗的 EGFR 突变 NSCLC 患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 4.5%,而 30 例 EGFR 野生型患者的 ORR 为 23.3%^[17]。Mazieres 等^[18]研究发现,在 115 例接受免疫治疗的 NSCLC 患者中,ORR 为 12%,中位 PFS

仅为 2.1 个月。对 3 项临床试验(Checkmate 057、KEYNOTE - 010 和 POPLAR)进行 Meta 分析,比较 ICI 单药与多西他赛单药对已经接受过一线治疗的 NSCLC 患者的疗效,在 EGFR 野生型患者中,ICI 可以显著延长患者的 OS,186 例 EGFR 突变的 NSCLC 患者不能从免疫治疗中获益^[19]。

大部分临床研究没有将 ALK 融合及 KARS 突变的患者单独分析。Checkmate 057 研究结果显示,既往靶向治疗或化疗进展的 ALK 融合、KRAS 突变晚期 NSCLC 患者,使用 ICI 或多西他赛单药作为二线治疗方案进行比较。亚组结果显示,患者无法从抗 PD - L1 抑制剂中获益^[13]。ATLANTIC 是一项评估德瓦鲁单抗在不同 EGFR、ALK 突变状及 PD - L1 表达水平的晚期 NSCLC 患者多线治疗的疗效研究,研究发现,德瓦鲁单抗治疗 PD - L1 $\geq 25\%$ 且接受过二线或三线治疗的 EGFR/ALK 阳性晚期 NSCLC 患者可以从免疫治疗中获益,进一步的相关研究结果提示,PD - L1 高表达、T790M 阴性患者,更容易从 ICI 治疗中获益^[10]。在 OAK 研究中,比较阿特珠单抗与多西他赛对 KARS 突变晚期 NSCLC 患者的疗效,结果显示,ICI 无法给患者带来更多的生存获益^[14]。在 POPLAR 研究中,阿特珠单抗治疗 KRAS 突变阳性患者未带来 OS 明显改善^[15]。对于其他驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者,Dudnik 等^[20]回顾性分析了 21 例 BRAF V600E 突变和 18 例 BRAF 非 V600E 突变 NSCLC,使用 ICI 的 ORR 分别为 25% 和 33%,中位 PFS 分别为 3.7 个月和 4.1 个月。对于携带 MET 14 外显子突变、ROS1 阳性、Her - 2 突变或扩增、RET 易位和 NTRK 易位的晚期 NSCLC 患者,暂无 ICI 治疗相关临床研究。

根据上述研究显示,常见驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者既往接受过 TKI 治疗耐药或含铂两药方案化疗进展后,继续使用 ICI 单药作为二线或三线治疗较标准化疗并不能带来更大的临床获益,驱动基因阳性 NSCLC 患者当 PD - L1 高表达时,有研究表明,患者可以从 ICI 治疗中获益。

三、常见驱动基因阳性晚期 NSCLC 患者免疫检查点抑制剂联合治疗

1. 免疫检查点抑制剂联合靶向治疗: Checkmate 012 是一项 I 期临床研究,该研究纳入了 21 例 EGFR 阳性 NSCLC 患者,研究发现,纳武利尤单抗联合厄洛替尼的治疗效果良好,患者的中位 PFS 为 5.1 个月,中位 OS 为 18.7 个月,但所有患者均有不良反应出

现,其中包括皮疹、乏力、甲沟炎、腹泻^[21]。在一项 I 期临床研究中,共纳入 28 例 EGFR 突变的 NSCLC 患者,厄洛替尼联合阿特珠单抗治疗 ORR 为 75%,中位治疗持续时间为 9.7 个月。近期的一项 I 期临床试验,共纳入 20 例未经 EGFR-TKI 治疗 NSCLC 患者。第 1 组接受德瓦鲁单抗联合吉非替尼,第 2 组接受吉非替尼单药治疗 4 周后联合德瓦鲁单抗继续治疗,两组患者的 ORR 分别为 77.8% 和 80.0%,两组不良反应发生率分别为 80% 和 60%,3 级/4 级不良反应是丙氨酸氨基转移酶升高和门冬氨酸氨基转移酶升高^[22]。在 I B 期 TATTON 研究中,在行奥希替尼联合德瓦鲁单抗治疗的 23 例 EGFR 突变 NSCLC 患者中,其中 14 例(61%) T790M 阳性,ORR 为 43%,有 5 例(22%) 出现了间质性肺疾病^[23]。关于 ALK-TKI 与 ICI 联合使用的结果尚未见报道。

上述研究表明,ICI 联合 TKI 治疗可能有一定的疗效,但因为毒性不良反应重限制了这种方案在临床中应用,未来这种组合方式的药物剂量、给药顺序等还需要更多的临床试验探索。

2. 免疫检查点抑制剂联合化疗:IMpower130 是一项一线治疗非鳞 NSCLC 的临床研究,评估阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇、卡铂与单纯化疗疗效。接受阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇、卡铂治疗的 EGFR 突变、ALK 融合晚期非鳞 NSCLC 患者与单纯化疗组比较,没有延长患者的 PFS^[24]。IMpower150 是一项随机、开放的 III 期临床研究,是目前唯一证实免疫治疗联合抗血管生成药物和化疗方案在一线治疗驱动基因阳性晚期 NSCLC 中,PFS 及 OS 均得到显著获益的临床研究。近年来研究表明,在 EGFR 敏感突变的患者中,阿特珠单抗、贝伐珠单抗联合化疗方案对比贝伐珠单抗联合化疗方案,患者的中位 OS 显著改善,有明显的生存获益^[25]。因此,对于既往应用 TKIs 治疗进展的 EGFR 突变或 ALK 融合患者,在贝伐珠单抗联合化疗的标准疗法基础上联合阿特珠单抗将成为一种新的治疗选择,但是这一方案在驱动基因阳性肺癌患者中的应用前景仍需要更多临床试验去探究。

目前,一系列正在进行的临床试验,如 Checkmate722 (NCT02864251)、Keynote789 (NCT03515837)、NCT03513666 等临床研究纳入了 EGFR-TKI 治疗失败的 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者,ICI 联合化疗作为二线或三线治疗方案。这些临床试验评估 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者免疫治疗疗效,期待最终的临

床试验结果能够给患者带来更多的临床获益。

四、展 望

随着 ICI 治疗 NSCLC 相关研究的不断进展,其在驱动基因阳性肿瘤的应用逐渐受到关注。本综述总结了常见驱动基因阳性的 NSCLC 患者接受免疫治疗的临床研究数据,数据结果显示,在 NSCLC 携带 EGFR 突变或 ALK 融合患者中,ICI 单药作为二线或三线治疗方案效果欠佳,患者不能从中获益。ICI 联合靶向治疗由于严重不良事件的出现,限制了它们在临床中使用,但 ICI 联合化疗和抗血管生成剂在 EGFR 突变或 ALK 融合 NSCLC 患者中疗效较好。因此,对于驱动基因阳性的晚期 NSCLC 患者靶向治疗失败的后线治疗,在贝伐珠单抗联合化疗的标准疗法基础上联合阿特珠单抗,有望成为一种新的治疗选择。但联合治疗方案的选择、联合作用的机制及肿瘤学标志物的选择仍需进一步探索。NSCLC 驱动基因状态是否通过肿瘤免疫微环境影响 ICI 抗肿瘤疗效,需要开展深入的基础及临床研究予以进一步证实。

参考文献

- 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 Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- 靳贺, 杨黎, 李春刚. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 105-111
- 张为民, 谢波. 非小细胞肺癌免疫治疗进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 507-511
- 周彩存, 王洁, 步宏, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76
- Ota K, Azuma K, Kawahara A, *et al.* Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and downstream signaling pathways in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(17): 4014-4021
- 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
- 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
- 智晓玉, 李卫威, 王少伟, 等. EGFR 突变影响非小细胞肺癌 PD-L1 表达的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(12): 779-785
- Miura Y, Sunaga N. Role of immunotherapy for oncogene-driven non-small cell lung cancer[J]. Cancers, 2018, 10(8): 245

- 10 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
- 11 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
- 12 Yang CY, Lin MW, Chang YL, *et al.* Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7): 1361-1369
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, *et al.* Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver altera-

- tions: results from the IMMUNOTARGET registry [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1321-1328
- 19 杨路, 王燕. EGFR 基因突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的免疫治疗策略[J]. 癌症进展, 2019, 17(20): 2364-2368
- 20 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
- 21 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
- 22 张佳, 安昌善. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 对非小细胞肺癌治疗的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(15): 2650-2653
- 23 Oxnard GR, Yang JC, Yu H, *et al.* TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4): 507-516
- 24 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
- 25 Reck M, Shankar G, Lee A, *et al.* Atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer, including patients with EGFR mutations [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(2): 125-136

(收稿日期: 2021-01-11)

(修回日期: 2021-01-27)

(接第 84 页)

- 10 Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(3): 179-186
- 11 Gong J, Ou J, Qiu X, *et al.* A tool for early prediction of severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 833-840
- 12 Han Q, Ren J, Tian J, *et al.* A nomogram based on a patient-reported outcomes measure: predicting the risk of readmission for patients with chronic heart failure [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2020, 18(1): 290
- 13 曹瑞华, 朱兵, 肖文凯, 等. 社区老年高血压人群中高敏肌钙蛋白 T 对不良心血管事件的独立预测作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 141-144
- 14 应凯强, 周琳, 徐丛荣. 肌钙蛋白联合和肽素对急性心肌梗死早期诊断价值的荟萃分析 [J]. 临床检验杂志, 2017, 35(3): 234-238

- 15 宋佳玮, 刘颖, 王娟, 等. 生长分化因子 15 与血管疾病研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(1): 3264-3267
- 16 苏威, 张鸣宇, 周滔. 胱抑素 C 在老年 ST 段抬高型急性心肌梗死患者中的预后价值 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3363-3367
- 17 唐冬娟, 薛晓梅, 何斌. miR-133a 对急性心肌梗死的早期诊断及预后评估价值 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2020, 40(3): 339-345
- 18 徐慧, 李志刚, 张毅刚, 等. 血浆可溶性致癌抑制因子 2 联合 Gensini 评分对急性冠状动脉综合征患者的临床价值 [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2019, 12(6): 383-388
- 19 Yang R, Li F, Zhang W, *et al.* Chemiluminescence immunoassays for simultaneous detection of three heart disease biomarkers using magnetic carbon composites and three-dimensional microfluidic paper-based device [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(20): 13006-13013

(收稿日期: 2020-12-27)

(修回日期: 2021-01-11)