

EGFR 敏感突变 PD-L1 阳性晚期非小细胞肺癌治疗的研究进展

姚舒洋, 张 毅

(首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

摘要:临床前研究表明表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂可以协同消灭肿瘤细胞。有 EGFR 敏感突变同时程序性死亡—配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)阳性表达的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者可能是低毒高效的靶向药物联合免疫治疗的最佳受益者。该文从临床医生的角度,关注晚期 EGFR 敏感突变且有 PD-L1 阳性表达的 NSCLC 亚组患者。根据目前的临床证据,该文从诸多前瞻性临床试验结果到未来发展方向进行阐述,给临床治疗提供参考。

关键词:非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;程序性死亡—配体 1;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2021)04-0309-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.04.A010

Progress in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Sensitive Mutation and PD-L1 Positive Expression

YAO Shu-yang, ZHANG Yi

(Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: Preclinical studies have indicated that epidermal growth factor receptor(EGFR) tyrosine kinase inhibitors(TKIs) combined with immune checkpoint inhibitors(ICIs) can synergistically kill cancer cells. Therefore, it seems that advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) patients with both EGFR sensitive mutation and programmed cell death-ligand1 (PD-L1) positive expression may achieve greater benefits from these two low-toxicity and high-efficacy therapies. In this review the progress in treatment of this special group of patients based on the current evidence from the prospective clinical studies are elaborated, and the therapeutic strategies and related new drug development are discussed.

Key words: non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor; programmed cell death-ligand 1; targeted therapy; immunotherapy

近二十年来,借助于肿瘤驱动基因研究和抗肿瘤治疗药物的飞速发展,晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS)得到了明显提高^[1]。在 NSCLC 中,约 10%的北美患者和 30%~50%的亚裔患者存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变,其中 90%为敏感突变。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)是 EGFR 突变 NSCLC 的标准一线治疗方案。

收稿日期:2020-10-21;修回日期:2020-12-09

基金项目:2017 年度“扬帆”计划重点医学专业(XMLX201702)

通信作者:张 毅, E-mail: steven9130@sina.com

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)因其突出的生存优势和良好的耐受性,已成为驱动基因阴性 NSCLC 患者一线和二线治疗策略中的主要药物^[2]。在诸多用于选择 NSCLC 免疫治疗优势人群的指标中,程序性死亡—配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达水平是证据较充分的指标之一。

临床前研究发现 EGFR 通路有免疫调节作用,肿瘤细胞上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I/II 和 PD-L1 的表达越多,提高了免疫提呈作用, T 细胞会更多被活化。这成为 EGFR-TKIs 联合免疫治疗产生协同抗肿瘤作

用的理论基础,因此,低毒高效的靶向药物联合免疫治疗有可能进一步改善 *EGFR* 敏感突变且 PD-L1 阳性表达 NSCLC 患者的生存。本文从临床医生的视角出发,关注 *EGFR* 敏感突变且 PD-L1 阳性表达晚期 NSCLC 这一亚组患者,从前瞻性临床试验结果到潜在的治疗策略进行综述,以期给读者的临床工作提供依据。

1 *EGFR* 敏感突变 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 临床研究的现状

有许多大型的 PD-(L)1 临床试验排除了 *EGFR* 敏感突变人群^[3-5],而目前针对这部分患者的试验结果^[6-8]不断证实免疫治疗并没有改善预后。

1.1 免疫治疗单药

KEYNOTE-010 试验中 4 例未经治疗的 *EGFR* 突变患者帕姆单抗治疗效果明显优于 24 例既往治疗失败的 *EGFR* 突变患者 [有效率 (objective response rate, ORR): 50% vs 4%; 中位 PFS: 157.5d vs 56d; 中位 OS: 559d vs 120d]。为了验证这一结果,启动了一项前瞻性 II 期研究^[9]:选取未经治疗的 *EGFR* 敏感突变且 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 NSCLC 患者,计划入组 25 例,但因结果不佳而提前结束试验,最终入组 10 例有突变的患者,经评估,无一例达到客观有效的标准。其中,73% 的患者为 PD-L1 $\geq 50\%$,因此,即使是 PD-L1 高表达的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者免疫单药治疗的效果不佳。

CheckMate012 是一项评估一线纳武单抗单药或联合标准治疗的多队列试验,单独分析一线纳武单抗单药治疗的结果^[10],与 *EGFR* 野生型患者相比, *EGFR* 突变患者的预后更差 (野生型对比突变型: ORR: 30% vs 14%; 中位 PFS: 6.6 个月 vs 1.8 个月)。日本国立癌症中心医院回顾性分析了接受 PD-L1 抑制剂治疗的患者,在 PD-L1 高表达 (PD-L1 $\geq 50\%$) 患者中, *EGFR* 突变者抗 PD-L1 治疗的 ORR 比 *EGFR* 野生型者更低 (29.4% vs 43.4%)。突变者中,有 33 例接受了 *EGFR*-TKIs 治疗,分析发现 PD-L1 高表达组与 PD-L1 低表达组的 ORR 分别为 50.0% 和 52.9%,两组没有差别,说明 PD-L1 高表达与 *EGFR*-TKIs 疗效好坏无关^[11]。因此,首诊的晚期 NSCLC 患者,明确驱动基因的状态远比检测 PD-L1

表达水平更重要。只要患者为 *EGFR* 突变患者,无论其 PD-L1 表达水平如何,应首先 *EGFR*-TKIs 治疗。

虽然数个采用免疫单药对比多西他赛二线治疗 *EGFR* 突变 NSCLC 的双盲随机对照临床研究的结果均不理想^[12],而研究免疫治疗单药作为三线及以上治疗的 ATLANTIC 试验 (多中心、II 期研究) 有不同的结果。该试验分为 3 组: 组 1: *EGFR*/间变性淋巴瘤 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 阳性组, PD-L1 $\geq 25\%$ 或 PD-L1 $< 25\%$; 组 2: *EGFR*/*ALK* 阴性组, PD-L1 $\geq 25\%$ 或 PD-L1 $< 25\%$; 组 3: *EGFR*/*ALK* 阴性组, PD-L1 $\geq 90\%$ 。结果显示德瓦鲁单抗单药作为三线及以上线治疗时,虽然组 2 和组 3 的 ORR 高于组 1,但是, *EGFR*/*ALK* 阳性组的 PD-L1 $\geq 25\%$ 患者中位 OS 为 13.3 个月,长于 *EGFR*/*ALK* 阴性组 PD-L1 $\geq 25\%$ 患者的 10.9 个月。但我们也要看到这个试验的局限:它是单臂设计的非随机对照试验;PD-L1 检测平台与既往研究不同。这意味着应用的抗体和阳性判断值标准不同,不适合把这些结果放在一起做平行比较。即使如此,这个研究还是给我们临床医生提供了一个治疗依据: *EGFR* 敏感且 PD-L1 表达阳性的患者进行三线以上治疗时,可以选择单药免疫治疗。

1.2 免疫治疗联合靶向治疗

由于免疫治疗在驱动基因阴性 NSCLC 的出色表现,有理由期待它可能是解决 TKI 耐药的一把钥匙,因此,有多项试验进行了免疫治疗联合 *EGFR*-TKIs 的研究。一项 Ib 研究纳入了 28 例 *EGFR* 突变的 NSCLC 患者,接受一线厄洛替尼联合阿特殊单抗治疗,严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 发生率为 54%, ≥ 3 级治疗相关不良反应 (adverse events, AEs) 率为 43%。ORR 为 75%, 中位 PFS 为 15.4 个月, 中位 OS 为 32.7 个月^[13]。

一项评估吉非替尼联合德瓦鲁单抗治疗 *EGFR*-TKIs 耐药患者 (组 A: 16 例) 和未接受过 *EGFR*-TKIs 治疗的患者 (组 B: 40 例)。B 组所有患者都出现了治疗相关 AEs, 腹泻 (68%) 和转氨酶升高 (58%) 是最常见的 AEs, 后者多导致患者的治疗中断。B 组联合治疗 ORR 为 63%, 中位 PFS 为 10.1 个月, 与吉非替尼单药一线治疗 *EGFR* 敏感突变患者的历史数据相比并无优势。虽 PD-L1 $\geq 20\%$ 亚组的中位 PFS 有统计学上的延长,但需要进一步验证^[14]。

KEYNOTE-021 试验选择的 III b/IV 期 *EGFR* 突变 NSCLC 患者,接受帕姆单抗联合厄洛替尼或吉非替尼治疗。从 AE 方面来看,帕姆单抗联合厄洛替尼与单药治疗相似,然而,帕姆单抗联合吉非替尼导致 71.4%(5/7) 患者出现了 3~4 级肝脏毒性,且 4 例患者因此永久停止治疗。从疗效来看,即使包括 4 例 PD-L1 $\geq 50\%$ 的患者在内,整体 ORR 仅为 41.7%^[15]。TATTON 试验中^[16],有一组 *EGFR* 敏感突变的肺癌患者接受奥西替尼联合德瓦鲁单抗治疗,因为间质性肺癌(interstitial lung disease,ILD)发生率高而提前关组(联合组 ILD 发生率为 22%,远高于既往报道的奥西替尼单药 ILD 发生率 2.9%或德瓦鲁单抗的 2.0%)。该研究发现双药联合与两种单药的药代动力学相似,并没有额外的相互作用,这无法解释双药联合导致 ILD 的高发生率。这一研究的 AE 结果导致 CAURAL 试验^[17]提前终止。

上述研究显示 *EGFR*-TKIs 联合免疫治疗的疗效增加尚无定论,但治疗风险却明显增加,那么,免疫治疗与 *EGFR*-TKIs 序贯治疗会有不同的结果吗? Lisberg 等^[9]开展了一项前瞻性研究,纳入 7 例患者,接受帕姆单抗序贯 *EGFR*-TKIs 的治疗,6 例出现治疗相关 AEs,其中 1 例因呼吸衰竭死亡。Memorial Sloan Kettering 肿瘤中心的一项回顾性研究发现抗 PD-(L)1 治疗序贯奥西替尼,6 例患者(15%)出现了 ≥ 3 级免疫相关性 AEs: 包括 4 例 ILD,1 例肠炎,1 例肝炎。有趣的是,如果先给予 *EGFR*-TKIs 后序贯抗 PD-(L)1 治疗则没有观察到严重的免疫相关性 AEs^[18]。该研究认为序贯方式的不同导致毒性反应的差异,原因可能为抗 PD-(L)1 抗体能长达数月持续占有受体而导致迟发性 AEs,而奥西替尼的半衰期短(55h),所以先开始奥西替尼后序贯抗 PD-(L)1 治疗不会产生实质性的交叉暴露。

免疫治疗联合 TKIs 的研究结果说明,免疫治疗联合 *EGFR*-TKIs 或者先免疫治疗后序贯 *EGFR*-TKIs 可能会带来很高的免疫相关性 SAEs 的风险,可能因治疗中断而影响疗效。而先 *EGFR*-TKIs 后序贯免疫治疗的方式,AEs 风险没有增加,但疗效是否有改善,还需进一步的研究来解答和验证。

1.3 化疗、抗血管生成治疗与免疫治疗的联合

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)能增加免疫耐受,所以抗 VEGFR 治疗

有可能进一步增加抗 PD-(L)1 治疗的疗效,为了验证这一策略的可行性,设计了 IMpower150 这项 III 期试验。与贝伐单抗联合化疗(紫杉醇联合卡铂)相比,阿特珠单抗联合贝伐单抗+化疗延长了意向性人群(intention-to-treat population,ITT)的中位 PFS 和 OS^[19]。*EGFR*/ALK 阳性亚组的数据并没有纳入到 ITT 首要终点的分析中,一是因为化疗联合抗 VEGFR 不是这组患者的标准一线方案,二是因为这组患者的权重太低(仅占整个试验人数的 10%)。然而,后续针对 *EGFR* 突变患者的亚组分析结果,给我们带来了一些信息:四药联合与贝伐单抗联合化疗相比,*EGFR* 突变 NSCLC 患者中位 OS 得到延长(未达到 vs 17.5 个月),至少不劣于整个 ITT 的中位 OS(19.8 个月 vs 14.9 个月)^[20]。我们还需要更多的前瞻性随机临床试验来确认抗 VEGF、抗 PD-(L)1 和化疗的四药联合治疗的效果。

2 *EGFR* 敏感突变 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 的未来方向

EGFR 突变 NSCLC 的免疫抑制作用是通过干扰多条细胞内通路、调节如肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes,TILs)、自然杀伤细胞、T 调节细胞等免疫辅助细胞以及释放更多可溶性免疫调节因子,来改变肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)的组成和功能。*EGFR* 突变的 TME 免疫逃逸,其主要是通过 CD39/CD73 等蛋白向 TME 中输送大量腺苷来实现的^[21],这形成了“非炎症”TME 和免疫耐受的状态,导致肿瘤免疫原性变弱,而使患者免疫治疗效果不佳。与野生型相比,*EGFR* 突变腺癌的 CD73 表达增加了 2 倍以上^[22]。而且 CD73 的表达与活化的 TILs 成负相关,即 CD73 表达越高,活化的 CD8⁺ TILs 量越少^[23]。有研究已证实患者的基线肿瘤腺苷水平越低,抗 PD-1/CTLA-4 单抗的治疗效果就越差($P=0.00012$)^[24]。目前已有抗-CD73 的药物单药(NCT02503774)或与奥西替尼(NCT03736473)或与纳武单抗(NCT02754141)联合应用治疗 *EGFR* 突变 NSCLC 或晚期实体瘤的试验。

此外,*EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者是否存在能有效预测 ICI 疗效的其他指标? *EGFR* 突变且 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者 TKIs 序贯免疫治疗

疗效是否肯定?更大样本量的试验验证 Impower150 的结果,多线 EGFR-TKIs 失败后化疗联合抗血管生成治疗联合免疫治疗是否优于化疗联合抗血管生成治疗,而且不良反应可控?临床试验注册网上有多项相关的试验正在招募进行中,相信这些问题会逐一得到解答。

3 结 语

免疫治疗和靶向治疗的出现极大改善了晚期 NSCLC 的预后。对于晚期初诊非鳞 NSCLC 患者来说,驱动基因的检测是重中之重,不论 PD-L1 表达状态如何,EGFR-TKIs 是 EGFR 突变患者的标准一线治疗。即使是 PD-L1 高表达者,免疫治疗联合 TKIs 的疗效也未确定。现有证据表明免疫治疗联合 TKIs 或先免疫治疗后序贯 TKIs 时,严重的肺炎、肝炎等免疫相关性 AEs 发生率大大增高,因此临床工作中尽量避免如此应用,如必须应用,一定密切关注 AEs。EGFR 突变患者在 EGFR-TKIs 治疗后进展,可以考虑 Impower150 给出的四药联合方案,但要注意毒性反应。未来的研究会继续寻找新药或新的治疗组合来增加 EGFR 突变且 PD-L1 表达阳性患者治疗的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.
- [2] Ruiz-Patino A, Arrieta O, Cardona AF, et al. Immunotherapy at any line of treatment improves survival in patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) compared with chemotherapy (Quijote-CLICaP)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(2): 353-361.
- [3] 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.
- [4] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [5] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [6] Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(2): 210-216.
- [7] Lee CK, 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.
- [8] 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.

- [9] Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, et al. A phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naive patients with advanced NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(8): 1138-1145.
- [10] Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab Monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (25): 2980-2987.
- [11] Masuda K, Horinouchi H, Tanaka M, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors and EGFR-TKIs in NSCLC patients with high PD-L1 expression [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S292-S293.
- [12] 王鑫, 钟殿胜. EGFR 突变非小细胞肺癌免疫治疗相关研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(8): 541-545. Wang X, Zhong DS. Immunotherapy in epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2019, 22(8): 541-545.
- [13] Rudin C, Cervantes A, Dowlati A, et al. Long-term safety and clinical activity results from a phase Ib study of erlotinib plus atezolizumab in advanced NSCLC [J]. Thorac Oncol, 2018, 13(10): S407.
- [14] Creelan BC, Yeh T, Kim S, et al. Phase I study of gefitinib(G) 1durvalumab(D) for locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring epidermal growth factor receptor(EGFR) sensitising mutations[J]. Ann Oncol, 2019, 20(Suppl_2): II31-II32.
- [15] Yang JC, Gadgeel SM, Sequist LV, et al. Pembrolizumab in combination with erlotinib or gefitinib as first-line therapy for advanced NSCLC with sensitizing EGFR mutation [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3): 553-559.
- [16] 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.
- [17] Yang JC, Shepherd FA, Kim DW, et al. Osimertinib plus durvalumab versus osimertinib monotherapy in EGFR T790M-positive NSCLC following previous EGFR TKI therapy: CAURAL brief report [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): 933-939.
- [18] Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD(L)1 blockade and osimertinib[J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 839-844.
- [19] 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.
- [20] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 387-401.
- [21] Allard B, Longhi MS, Robson SC, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets [J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 121-144.
- [22] Streicher KHB, Wu S. Increased CD73 and reduced IFNG signature expression in relation to response rates to anti-PD-1 (L1) therapies in EGFR-mutant NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15_suppl): 11505.
- [23] Passarelli A, Aieta M, Sgambato A, et al. Targeting immunometabolism mediated by CD73 pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a new hope for overcoming immune resistance[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1479.
- [24] Sidders B, Zhang P, Goodwin K, et al. Adenosine signaling is prognostic for cancer outcome and has predictive utility for immunotherapeutic response[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(9): 2176-2187.