

## 综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003365

## 免疫治疗在 EGFR 突变非小细胞肺癌中的研究进展

韦坤辰<sup>1</sup>, 吴骏峰<sup>2</sup>, 唐 昊<sup>1</sup>

(1. 上海长征医院呼吸与危重医学科, 上海 200003; 2. 北京卫戍区海淀第四十离职干部休养所, 北京 100076)

**【摘 要】**表皮生长因子受体酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动基因突变的非小细胞肺癌患者, 使用 EGFR 抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFR-TKIs)是标准治疗模式, 但获得性耐药不可避免。对于一线 EGFR-TKIs 耐药的 EGFR 驱动基因突变的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者, 目前没有标准的治疗方式。免疫治疗联合含铂双药化疗、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂的治疗模式显示出了一定的疗效。本文通过综述不同程序性死亡蛋白 1(programmed cell death 1, PD-1)/PD-1 配体(PD-1 ligand, PD-L1)免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变的 NSCLC 患者的研究现状, 并探讨针对 EGFR 突变的 NSCLC 患者更加合适的治疗方式。

**【关键词】**非小细胞肺癌; 免疫治疗; 程序性死亡蛋白 1; 程序性死亡蛋白 1 配体 1; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶突变; 酪氨酸激酶抑制剂

**【中图分类号】**R734**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2023-09-15

## Advances in immunotherapy in EGFR-mutated non-small cell lung cancer

Wei Kunchen<sup>1</sup>, Wu Junfeng<sup>2</sup>, Tang Hao<sup>1</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Changzheng Hospital;

2. Beijing Garrison District Haidian 40th Separation Cadre Retreat)

**【Abstract】**In patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) with EGFR driver mutation, EGFR-TKIs is the standard treatment but acquired resistance is inevitable. There is currently no standard treatment for first-line EGFR-TKIs-resistant NSCLC patients. Immunotherapy combined with platinum-containing double-drug chemotherapy and vascular endothelial growth factor inhibitors has shown some efficacy. This paper reviews the research on different programmed cell death 1 (PD-1)/PD-1 ligand (PD-L1) immune checkpoint inhibitors in the treatment of NSCLC patients with EGFR mutation, and explores improved treatment modalities for NSCLC patients with EGFR mutation.

**【Key words】**non-small cell lung cancer; immunotherapy; programmed cell death 1; programmed cell death 1 ligand; epidermal growth factor receptor mutations; tyrosine kinase inhibitors

自 21 世纪初期, 肺癌已成为我国死亡率最高的恶性肿瘤。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占所有肺癌患者数量的 85%。对于晚期转移性非小细胞肺癌患者, 美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)等指南均建议进行表皮生长因子受体酪氨酸激酶(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动基因检测, 其中约 90% 的 EGFR 突变出现在第 19 外显子缺失(19del), 以及第 21 外显子的亮氨酸-精氨酸变位(21L858R)<sup>[1]</sup>。目前针对 EGFR 驱动基因的表皮生长因子受体

酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFR-TKIs)已经广泛应用于临床, 相较于传统含铂双药化疗, EGFR-TKIs 不单具有明确的靶向性、疗效好, 毒副作用少的优点, 更主要的是可以明显改善 EGFR 驱动基因突变 NSCLC 患者的预后<sup>[2]</sup>。

但第一代 EGFR-TKIs 在治疗 8~14 个月后会往往会出现获得性耐药, 约 70% 的患者再次进行基因检测时会出现 EGFR T790M 突变。对于第一代或第二代 EGFR-TKIs 治疗失败的肺癌患者, 指南推荐再次进行基因检测, 奥希替尼可用于 T790M 突变阳性的患者, AURA3 研究显示奥希替尼可显著延长患者中位总生存期(overall survival, OS)达 26.8 个月。然而, 与其他靶向治疗药物一样, 奥希替尼治疗约 12 个月后会不可避免地会发生耐药, 三代 EGFR-TKIs 主要耐药机制包括 C797S 突变、KRAS 突变、MET 扩增、HER2 过度表

作者介绍: 韦坤辰, Email: w1501966523@outlook.com,

研究方向: 肺癌、免疫治疗。

通信作者: 唐 昊, Email: tanghao\_0921@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 82070036)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231120.1642.002>

(2023-11-21)

达等<sup>[3]</sup>。NCCN 指南推荐,在奥希替尼治疗耐药后,根据进展模式选择后续治疗。对于无症状的进展、有症状的脑转移、有症状的有限全身性(颅外)进展这 3 种情况,可以考虑继续奥希替尼治疗+局部治疗;对于全身性多发病灶进展,则建议使用全身性治疗<sup>[4]</sup>。对于需要更换全身性治疗的患者,则应进行再次活检评估耐药机制,进而指导后续治疗。由此可见 EGFR-TKIs 耐药性仍然是一个尚未解决的临床问题。近年来免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在临床试验中展现出良好的疗效性及安全性,特别是程序性死亡蛋白 1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体 1(PD-1 ligand, PD-L1)。目前已经有多个 PD-1/PD-L1 抑制剂被 FDA 批准用于治疗 NSCLC。2015 年 3 月, nivolumab 被批准用于转移性 NSCLC 的二线治疗,随后 pembrolizumab 和 atezolizumab 均被批准用于转移性 NSCLC 的二线治疗。到目前为止, FDA 已经批准了 7 种针对 PD-1/PD-L1 途径的免疫检查点抑制剂:4 种 PD-1 单抗和 3 种 PD-L1 单抗<sup>[5]</sup>。虽然免疫治疗在驱动基因突变阴性的 NSCLC 患者中取得了显著的疗效,但其在晚期 EGFR 驱动基因突变的 NSCLC 患者中的疗效尚不明确,相关临床试验表明对于 EGFR 驱动基因突变的 NSCLC 患者,一线使用 ICIs 无法达到 EGFR-TKIs 的疗效。然而,后线使用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合含铂双药化疗、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂的治疗模式显示出了一定的疗效<sup>[6]</sup>。因此, ICIs 在晚期 EGFR 驱动基因突变的 NSCLC 患者中的应用与临床试验进展将是未来治疗的热点区域,本文通过对不同类型免疫检查点抑制剂研究进展进行综述,希望能为临床工作和研究提供帮助。

## 1 纳武利尤单抗(Nivolumab)

纳武利尤单抗是靶向 PD-1 的全人源化 IgG4 单克隆抗体,其作用机制为通过与 PD-1 受体结合从而阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的信号通路,从而解除 PD-1 通路介导的免疫抑制应答,进一步恢复肿瘤特异性 T 细胞免疫<sup>[7]</sup>。2015 年 3 月 4 日, FDA 批准使用纳武利尤单抗治疗正在或接受过铂类为基础化疗后仍进展的晚期鳞状细胞非小细胞肺癌。CheckMate 078 研究是首个以中国人群为主的 PD-1 抑制剂二线治疗晚期 NSCLC 的 III 期多中心、随机对照临床研究<sup>[8]</sup>。该研究证实纳武利尤单抗在化疗后进展的晚期无 EGFR/间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变的 NSCLC 患者中同样获益,基于此项研究结果 CFDA (China Food and Drug Administration, CFDA)批准纳武利尤单抗在中国上市用于晚期 NSCLC 二线治疗,成为我国第一个上市的免疫治疗药物。

然而对于存在 EGFR 驱动基因突变的 NSCLC 患者,纳武利尤单抗对于 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌患者的效果

似乎相当有限。CheckMate057 研究首次将 EGFR 驱动基因突变阳性纳入研究队列,主要终点指标为 OS,次要终点指标为客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、持续缓解时间(duration of response, DOR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)和安全性评价等。在 CheckMate057 试验的患者中, EGFR 突变阳性患者占比 15%,该亚组分析显示,纳武利尤单抗单药治疗组疗效并不优于多西他赛( $HR=1.18$ ,  $95\%CI=0.69\sim2.0$ )<sup>[9]</sup>。而 CheckMate012 试验是一项评估纳武利尤单抗单药或联合其他疗法使用安全性和耐受性的研究。临床试验结果显示在纳武利尤单抗单药队列中,相较于 EGFR 野生型的患者, EGFR 突变阳性的患者使用纳武利尤单抗的疗效较差(ORR: 14% vs. 30%; mPFS: 1.8 个月 vs. 8.8 个月; mOS: 18.8 个月 vs. 未达到);同样在纳武利尤单抗联合 EGFR-TKIs 以及纳武利尤单抗联合化疗两组队列中, EGFR 突变阳性的患者疗效均差于 EGFR 野生型的患者;仅在纳武利尤单抗联合 ipilimumab 队列中, EGFR 突变型患者 ORR 优于野生型患者(ORR: 50% vs. ORR 41%)<sup>[10]</sup>。与此同时, CheckMate722 是一项针对一线 EGFR-TKIs 治疗失败后 T790M 阴性 NSCLC 患者的临床研究,该研究将患者为 3 组,分别为纳武利尤单抗联合化疗组,纳武利尤单抗联合 ipilimumab 组及含铂双药化疗组。通过这样的临床试验设计,考察免疫治疗联合化疗或者免疫治疗间的联合是否可以优于传统化疗。结果显示,在 294 例接受 EGFR-TKIs 治疗进展的 EGFR 阳性 NSCLC 患者中,纳武利尤单抗联合培美曲塞及铂类为基础的化疗对比单纯化疗未能显著改善中位 OS,纳武利尤单抗联合化疗组相较于单纯化疗组的 PFS 分别为 5.6 个月 vs 5.4 个月,  $HR=0.75$  ( $95\%CI=0.56\sim1.00$ ;  $P=0.053$ )。在 EGFR 常见敏感突变患者(269/294)亚组中, PFS 未观察到显著性差异,但是有一定的获益趋势(5.6 个月 vs 5.4 个月,  $HR=0.72$ ;  $95\%CI=0.54\sim0.97$ )<sup>[11]</sup>。同样 WJOG8515L 研究对比单药纳武利尤单抗与含铂双药化疗治疗 EGFR-TKIs 耐药患者。含铂双药化疗组的患者中位无病生存期和 1 年无疾病进展生存率分别为 5.6 个月和 14%,远优于纳武利尤单抗组的 1.7 个月和 9.6%<sup>[12]</sup>。以上研究证明,纳武利尤单抗单药治疗 EGFR 驱动基因阳性的 NSCLC 患者,并不能够获得明显的生存获益,联合化疗或者 CTLA4 抑制剂在一定程度上能够带来生存获益(表 1)。

## 2 帕博利珠单抗(pembrolizumab)

帕博利珠单抗是一种可与 PD-1 受体结合的单克隆抗体。于 2015 年被美国食品药品监督管理局批准在美国上市,在 NCCN 指南中,帕博利珠单抗已被指南推荐为治疗 NSCLC 的一线治疗<sup>[13]</sup>。KEYNOTE-024 是第一个报道晚期 NSCLC 一线免疫治疗 5 年疗效的 III 期研究,帕博利珠单抗组患者的中位总生存期为 26.3 个月( $95\%CI=18.3\sim40.4$ 个月),5

年 OS 率为 31.9%, 化疗组患者的中位 OS 为 13.4 个月 (95%CI=9.4~18.3 个月), 5 年 OS 率为 16.3%, 帕博利珠单抗组患者的 OS 比化疗组有了明显改善 ( $HR=0.62$ , 95%CI=0.48~0.81), 但该试验纳入人群仅包括 PD-L1 TPS $\geq$ 50%, 且 EGFR 突变及 ALK 基因重排的患者在入组时都予以排除<sup>[14]</sup>。在大部分临床研究亚组分析结果显示, 帕博利珠单抗无论是单药治疗、还是合并其他治疗方式, 在 EGFR 驱动基因突变阳性的 NSCLC 患者中效果都不理想, 在 KEYNOTE-001 亚组分析中, 26 名患者接受 EGFR 靶向治疗耐药后, 再次使用帕博利珠单抗治疗, 有效率仅为 4%, 中位无进展生存期为 56 d, 中位 OS 为 120 d<sup>[14]</sup>。KEYNOTE-021 是评估帕博利珠单抗联合厄洛替尼或吉非替尼 (EGFR-TKIS) 作为晚期

EGFR 突变非小细胞肺癌患者一线治疗的疗效, 其中 E 队列纳入 12 例患者接受帕博利珠单抗联合厄洛替尼治疗, 整体安全可耐受; F 队列纳入 7 例接受帕博利珠单抗联合吉非替尼治疗的患者中, 3~4 级肝不良反应发生率高达 71.4%, 导致 57.1% 的患者永久停药; 两个队列共 19 例患者的 ORR 为 41.7%。且在 D 和 H 队列中, 共纳入 10 例 EGFR 驱动基因突变阳性的 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗联合 ipilimumab 治疗, 也仅有 1 例患者获得客观缓解<sup>[16]</sup> (表 2)。

### 3 度伐利尤单抗 (durvalumab)

Durvalumab 是一种选择性、高亲和力的人源 IgG1 单克

表 1 纳武利尤单抗相关临床试验及研究结果

临床试验	分期	实验设计	病例数	治疗药物	结果	参考文献
CheckMate012	1	ICIs 单药	7	纳武利尤单抗	ORR: EGFRwt (30%) VS EGFRm (14%) PFS: EGFRwt (6.6 m) VS EGFRm (1.8 m) OS: EGFRwt (NR) VS EGFRm (18.8 m)	[10]
	1	ICIs 联合含铂双药化疗	6	纳武利尤单抗联合含铂双药化疗	ORR: EGFRwt (47%) VS EGFRm (17%) PFS EGFRwt (7.5 m) VS EGFRm (4.8 m) OS: EGFRwt (24.5 m) VS EGFRm (20.5 m)	
	1	ICIs 联合 CTLA4 抑制剂	8	纳武利尤单抗联合伊匹木单抗	ORR 50%	
	3	ICIs 联合 EGFR-TKI	21	纳武利尤单抗联合厄洛替尼	ORR 15% PFS 5.1 m OS: 18.7 m	
CheckMate057	3	ICIs 单药	82	纳武利尤单抗	ORR 11% PFS HR 1.46 (0.90~2.37) OS HR 1.18 (0.69~2.00)	[9]
CheckMate722		ICIs 联合含铂双药化疗		纳武利尤单抗联合含铂双药化疗	PFS: EGFRwt (5.6 m) VS EGFRm (5.4 m)	[11]
WJOG8515L	2	ICIs 单药		纳武利尤单抗	ORR: 9.6% PFS: 1.7m OS: 5.6m	[12]

表 2 帕博利珠单抗相关临床试验及研究结果

临床试验	分期	实验设计	病例数	治疗药物	结果	参考文献
KEYNOTE001	1	ICIs 单药	7	帕博利珠单抗	ORR: 4% PFS: 1.86 m OS: EGFRwt (11.9 m) vs EGFRm (6 m)	[14]
KEYNOTE021	1/2	ICIs 联合 CTLA4 抑制剂	6	帕博利珠单抗联合伊匹木单抗	ORR EGFRwt (30%) vs EGFRm (10%)	[15]
KEYNOTE021 (队列 E 和 F)	1/2	ICIs 联合 EGFR TKI	8	帕博利珠单抗联合厄洛替尼	ORR Erlotinib 41.7%, gefitinib 14.3% PFS: Erlotinib 19.5, gefitinib 1.4 OS: Erlotinib NR, Gefitinib 13.0	[16]
KEYNOTE010	2/3	ICIs 单药	86	帕博利珠单抗	PFS HR 1.79 (0.94~3.42); OS: HR 0.88 (0.45~1.70)	[17]



隆抗体,作用机制为通过阻断PD-L1与PD-1和CD80的结合,进而达到提高T细胞与肿瘤细胞之间的鉴别与杀伤作用。2018年2月,FDA基于PACIFIC研究批准度伐利尤单抗用于治疗无法手术、化疗或放疗后病情未进展的Ⅲ期非小细胞肺癌患者,且NCCN指南推荐使用度伐利尤单抗维持治疗含铂标准同步放疗后疾病未进展的局部晚期不可切除的Ⅲ期NSCLC患者<sup>[18]</sup>。目前,该药在我国也已获批用于治疗无法手术、化疗或放疗后病情未进展的Ⅲ期NSCLC患者。PACIFIC研究(NCT02125461)是1项3期试验,评估了度伐利尤单抗巩固治疗对比安慰剂对于同步放疗后未出现疾病进展的不可切除Ⅲ期NSCLC患者的临床疗效。研究结果显示EGFR驱动基因突变阳性患者(PD或死亡的HR为0.76,95%CI=0.35~1.64)相较于EGFR驱动基因野生型患者(PD或死亡率的HR为0.47,95%CI=0.36~0.60)并未获得明显生存获益<sup>[19]</sup>。在2021年1月18日,Corinne教授等在JTO杂志发表了PACIFIC试验4年生存的更新数据。更新数据显示:EGFR驱动基因突变阳性患者(PFS的HR为0.84,95%CI=0.40~1.75)相较于EGFR驱动基因野生型患者(PFS HR为0.51,95%CI=0.40~0.65)仍再次并未获得明显生存获益<sup>[20]</sup>。

ATLANTIC试验是第一个验证免疫检查点抑制剂在EGFR驱动基因突变的NSCLC患者中疗效的前瞻性研究,该研究将既往接受化疗或靶向治疗失败的444例晚期NSCLC患者,按照PD-L1表达情况和ALK/EGFR突变状态进一步分层分析,队列一中,对于EGFR+/ALK+患者,PD-L1≥25%患者mOS为13.3个月,12个月OS率为53.3%,24个月OS率为40.7%;PD-L1<25%患者mOS为9.9个月,12个月OS率为40.4%,24个月OS率为14.7%。队列二中,对于EGFR-/ALK-患者,PD-L1≥25%患者mOS为10.9个月,12个月OS率为47.8%,24个月OS率为24.2%;PD-L1<25%患者mOS为9.3个月,12个月OS率为34.5%,24个月OS率为18.1%。队列三中,对于EGFR-/ALK-,PD-L1≥90%患者,mOS为13.2个月,12个月OS率为51.8%,24个月OS率为39.1%。由此看出不管EGFR/ALK状态如何,PD-L1表达较高(PD-L1≥25%和PD-L1≥90%)的患者OS比PD-L1<25%更长。同样,PD-L1表达较高的患者,无论EGFR/ALK状态如何,其12个月和24个月OS率均升高<sup>[21]</sup>。

TATTON试验评估度伐利尤单抗联合奥希替尼

(AZD9291)治疗EGFR阳性NSCLC的疗效<sup>[22]</sup>。共有23例经EGFR-TKIs治疗及11例初治的患者接受奥希替尼80 mg/日联合度伐利尤单抗3 mg/kg或10 mg/kg治疗,按经治/初治分为A及B组。其中10例经治患者接受3 mg/kg剂量,其余24例(13例经治及11例初治)接受10 mg/kg。经治患者的ORR为67%(T790M阳性)及21%(T790M阴性),初治患者ORR为70%。虽然有效率还不错,但安全性并不那么乐观。入组患者有34%(13例)出现间质性肺炎(ILD),其中5例为≥3级ILD,大部分ILD患者都用激素控制并停药。ILD发生中位时间为治疗后69 d。考虑到药物不良反应,TATTON研究的招募被终止。与其同期进行的另一Ⅲ期度伐利尤单抗联合奥希替尼试验(CAURAL)也被停止<sup>[23]</sup>。由此可以看出程序性细胞死亡1/程序性死亡配体1抑制剂联合EGFR-TKIs治疗非小细胞肺癌尚不清楚,若想将来应用于临床实践,还需更加谨慎地研究(表3)。

#### 4 阿替利珠单抗(Atezolizumab)

Atezolizumab是一种针对PD-L1的选择性人源化单克隆IgG1抗体,可结合T细胞上的PD-L1。IgG1同种型抗体可触发抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性和补体依赖性细胞毒性(CDC)。在由NK细胞介导的ADCC中,免疫效应细胞表面的Fcγ受体(FcγR)与mAb的Fc部分结合,而mAb又与靶细胞结合。后触发效应细胞的激活和细胞裂解酶(如穿孔素和颗粒酶)的分泌,从而破坏靶细胞。阿替利珠单抗是第一个获得FDA批准用于一线化疗进展的转移性NSCLC患者的PD-L1抑制剂<sup>[24]</sup>。

POPLAR是一项全球性、多中心、开放标签、随机的2期临床试验,该实验评估了阿替利珠单抗相较于多西他赛,用于治疗经复发局部晚期或转移性NSCLC的患者的疗效和安全性。研究结果显示阿替利珠单抗改善了所有NSCLC患者的OS(HR=0.73,95%CI=0.53~0.99,P=0.04)。然而,对于具有EGFR驱动基因突变阳性的患者OS没有改善(与多西他赛相比,EGFR野生型中OS的HR为0.70,而EGFR突变体中为0.99)<sup>[25]</sup>。因此,无论是PD-L1抑制还是PD-1抑制,二线治疗EGFRm的患者均未能获得明显生存获益。同样OAK试验纳入了85例EGFR-TKIs治疗后EGFR突变的

表3 度伐利尤单抗相关临床试验及研究结果

临床试验	分期	实验设计	病例数	治疗药物	结果	参考文献
PACIFIC	3	ICIs单药	43	度伐利尤单抗	OS HR 0.76(0.35~1.64) ORR:3.6% for PD-L1<25%, 12.2% for PD-L1≥25%	[19]
ATLANTIC	2	ICIs单药	102	度伐利尤单抗	PFS 1.9 OS:9.9 for PD-L1 <25%, 13.3 for PD-L1≥25%	[21]
TATTON	1b	ICIs联合EGFR TKI	23	度伐利尤单抗联合奥希替尼	ORR 43%	[22]
CAURAL	3	ICIs联合EGFR TKI	14	度伐利尤单抗联合奥希替尼	ORR 64%	[23]

NSCLC 患者, 研究结果发现阿替利珠单抗组的中位 OS 显著短于多西他赛组(10.5 个月 vs. 16.2 个月), 同样在 IMpower130 免疫联合化疗的临床试验中, EGFR 组也缺乏 PFS 和 OS 的获益(OS, 14.4 vs. 10 个月, 风险比[HR]=0.98; PFS, 7.0 vs. 6.0 个月, HR=0.75)<sup>[26]</sup>。

而 IMPOWER150 是第一个免疫检查点抑制剂在经治的 EGFR 突变患者中显示有获益的随机 III 期临床试验。该试验评估了阿替利珠单抗联合贝伐单抗和化疗的疗效。未接受过化疗的患者被随机分为阿替利珠单抗联合贝伐单抗联合卡铂和紫杉醇(ABCP)组、atezolizumab 联合卡铂与紫杉醇(ACP)组或贝伐单抗加卡铂及紫杉醇(BCP)组。对于 EGFR 突变患者( $n=123$ ), ABCP、ACP 和 BCP 组的中位 OS 分别为 26.1、21.4 和 20.3 个月。与 BCP 相比, ABCP 显著改善了患者的中位 PFS(10.2 个月 vs. 7.1 个月; HR=0.56; 95%CI=0.34~0.91)。ABCP 组的 ORR 和反应持续时间(DOR)也高于 BCP 组(ORR, 73.5% 对 40.9%; 平均 DOR, 11.1 对 4.7 个月)。对于 EGFR 突变敏感的患者, 与 BCP 相比, ABCP 的 PFS 显著改善(10.3 个月 vs. 6.1 个月, HR=0.38; 95%CI=0.21~0.68)<sup>[27]</sup>。最近公布了最新结果, 并证明在接受过 TKI 治疗的 EGFRm 患者中, ABCP 方案的 OS 中值显著增加(ACP 方案 27.8 个月, 而 ACP 方案 14.9 个月, BCP 方案 18.1 个月)但 EGFR 突变患者中阿替利珠单抗联合贝伐和化疗 3~4 级副反应发生率 64%, 而免疫单药副反应发生率在以往研究报道中为 10% 左右, 因此对于对 PD-L1 TPS 表达大于 50% 的患者, 需充分评估其潜在获益和潜在风险, 慎重做出抉择。同时仍需结合相关生物标志物, 进而达到个体化治疗的目的(表 4)。

## 5 国产 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂

### 5.1 信迪利单抗(Sintilimab)

信迪利单抗是一种人类免疫球蛋白 G4(IgG4)单克隆抗

体, 作用机制为通过与 T 细胞表达的程序性死亡受体 1(PD-1)受体结合, 阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用, 进而阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应。2021 年 6 月 3 日, 国家药品监督管理局正式批准信迪利单抗联合培美曲塞和铂类化疗适用于 EGFR 和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗适应证<sup>[29]</sup>。

ORIENT-31 研究在中国 52 家中心进行, 纳入年龄 18~75 周岁的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者, 患者携带 EGFR 敏感突变且第一代/第二代靶向药物耐药后 T790M 突变阴性或三代靶向药物耐药。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0~1 分, 鳞癌成分超过 10%、有症状脑转移患者、既往接受过免疫治疗的患者排除入组。符合入组标准的患者, 按照 1:1:1 的比例分为四药联合: 信迪利单抗、IBI305(VEGF 抑制剂)、培美曲塞、顺铂或三药联合(信迪利单抗+培美曲塞+顺铂)或双药联合(培美曲塞+顺铂), 研究基于性别及脑转移状态进行分层。主要研究终点为独立评审委员会评估的 PFS, 次要研究终点为研究者评估的 PFS、OS、ORR 等研究结果。从 2019 年 7 月至 2021 年 7 月, 共计 936 例患者接受筛查, 444 例患者随机化, 四药、三药和两药联合分别有 148 例、145 例和 151 例患者。数据截止时, 中位随访时间 9.8 个月, 四药联合组和双药联合组分别有 50% 和 67% 的患者出现 PFS 事件, 两组中位 PFS 为 6.9 个月和 4.3 个月, HR=0.46,  $P<0.0001$ , 6 个月的 PFS 率分别为 59% 和 30%; 12 个月 PFS 率分别为 28% 和 12%。不同临床病理特点的患者, 包括脑转移的患者, 均可以从四药联合治疗中有获益或获益的趋势。研究者评估的 PFS 分别为 6.9 个月和 5.0 个月, HR=0.53,  $P<0.0001$ 。中期分析数据显示, 四药联合与三药联合相比, 未跨越无效性分析边界, HR=0.726, 95%CI=0.528~0.998。四药联合和双药联合的 ORR 分别为 44% 和 25%, DCR 分别为 83% 和 72%, 中位至响应出现时间分别为 1.4 个月和 1.5 个月。中位 DOR 分别为

表 4 阿替利珠单抗相关临床试验及研究结果

临床试验	分期	实验设计	病例数	治疗药物	结果	参考文献
IMpower150	3	ICIs 联合含铂双药化疗联合抗血管生成药物	124	阿替利珠单抗联合贝伐单抗联合卡铂和紫杉醇(ABCP)	ORR: 70.6% for ABCP, 35.6% for ACP, 41.9% for BCP PFS 0.2 for ABCP, 6.1 for BCP HR 0.38(0.21~0.68) OS NR for ABCP, 17.5 for BCP	[28]
POPLAR	2	ICIs 单药	19	阿替利珠单抗	OS HR: 0.99 in EGFRm vs 0.70 in EGFRwt with A vs D	[25]
OAK	3	ICIs 单药	85	阿替利珠单抗	OS: 10.5 in EGFRm, 16.2 in EGFRwt;	[26]
IMpower 130	3	ICIs 联合含铂双药化疗	NA	阿替利珠单抗联合卡铂和紫杉醇	PFS: 7.0 vs. 6.0 HR, 0.75 OS: 14.4 vs. 10, HR=0.98;	[26]

8.3 个月和 7.0 个月,研究者评估的 ORR 分别为 45% 和 24%, DCR 分别为 85% 和 75%,中位至响应出现时间均为 1.5 个月<sup>[30]</sup>。

ORIENT-31 研究是第一项在 EGFR 耐药的患者中进行的随机对照研究,证实了抗血管生成联合免疫联合化疗可以给患者带来相应的获益。该研究复现了 Impower-150 研究中 EGFR 突变患者的亚组分析结果,在这一亚组中,58 例携带 EGFR 突变的患者,接受贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗及含铂双药治疗具有相应的生存获益。临床前的实验数据证实了 VEGF 和免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变的肺腺癌患者中具有协同作用,而既往研究也证实,对 VEGF 的阻断可提高 EGFR 突变患者的疗效。

## 5.2 特瑞普利单抗(Toripalimab)

Toripalimab 是我国批准上市的首个国产以 PD-1 为靶点的单抗药物。CT18 是一项 II 期前瞻性研究,评估了特瑞普利单抗联合含铂双药化疗对 EGFR-TKIs 耐药且无 T790M 突变的 EGFR 突变患者临床疗效和安全性<sup>[31]</sup>。研究纳入 18~75 岁、既往接受一线 EGFR-TKIs 治疗、无继发性 EGFR T790M 突变、经组织学和/或细胞学确诊的晚期 EGFR 敏感突变 NSCLC 患者,且至少存在 1 个可测量病灶,ECOG 评分为 0 或 1 分。治疗方案为特瑞普利单抗(240 mg 或 360 mg, Q3W)联合培美曲塞和卡铂治疗最多 6 个周期(诱导期),之后接受特瑞普利单抗联合培美曲塞维持治疗(维持期),直至疾病进展或不能耐受的毒性。主要研究重点为 ORR,次要研究重点为安全性、疾病控制率(DCR)、PFS 和 OS。

研究结果显示在 2018 年 4 月至 2019 年 3 月,共纳入 40 例晚期/复发 EGFR 敏感突变 NSCLC,女性患者占 52.5%,中位年龄为 57.5 岁。57.5% 的患者存在 EGFR 外显子 19 缺失突变,42.5% 的患者存在 EGFR 外显子 21L858R 突变。ECOG 评分 0 或 1。截至 2020 年 10 月 22 日,在 ITT(Intention-to-treat,意向治疗)人群中,中位随访时间为 10.5 个月,ORR 为 50.0%,DCR 为 87.5%,90.0%(36/40) 的患者肿瘤缩小,中位 DOR 为 7.0 个月;另外,共 29 例患者完成诱导治疗接受维持期治疗,ORR 为 69.0% 中位 PFS 为 7.0 个月,中位 OS 为 23.5 个月。亚组分析结果显示,携带 EGFR 19Del 和 EGFR L858R 患者的 ORR 分别为 58.5% 和 43.5%,携带 EGFR L858R 患者的中位 PFS(7.6 个月 vs. 5.4 个月,  $P=0.639$ ) 和 OS(23.5 个月 vs. 18.0 个月,  $P=0.164$ ) 均有延长趋势。肝转移患者无应答,4 例脑转移患者获得部分缓解。CT18 研究展现了免疫联合化疗在 EGFR-TKIs 经治疗的 EGFR 突变人群中良好的应用前景。

## 5.3 替雷利珠单抗(Tislelizumab)

Tislelizumab 是一种抗 PD-1 单克隆抗体,用抗体的无效 Fc 部分进行工程设计,以最小化与巨噬细胞上 Fc $\gamma$ R 的结合,从而消除抗体依赖性吞噬作用、T 细胞清除机制和抗 PD-1 治疗的潜在耐药性。2021 年 6 月 22 日,替雷利珠单抗

正式获得国家药品监督管理局批准,联合培美曲塞和铂类化疗用于 EGFR 基因突变阴性和 ALK 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗<sup>[32]</sup>。

BGB-A317-2001-IIT 研究探索了替雷利珠单抗联合化疗、贝伐珠单抗治疗伴 EGFR 敏感突变且既往 EGFR-TKIs 治疗失败的非鳞非小细胞肺癌患者的疗效及安全性<sup>[33]</sup>。该研究的主要终点为 1 年无进展生存率。次要重点为 ORR、DCR、OS 和安全性,并对疗效预测性生物标志物进行探索分析。研究结果显示:截至 2022 年 6 月 30 日,研究中位随访时间为 8.2 个月,23.2% 的患者仍在治疗中。其中 62 例患者进入疗效分析集中,中位 PFS 为 7.6(95%CI=6.4~9.8) 个月,总体 ORR 为 56.5%(95%CI=43.3~69.0),显示出良好的克服靶向耐药的缩瘤作用。亚组分析数据显示,不论既往接受的 EGFR-TKIs 治疗的方案、EGFR 的突变亚型,均显示良好的缩瘤作用。OS 数据尚不成熟,显示长生存趋势,mOS 未达到,1 年 OS 率为 74.5%(95%CI, 56.5%~86.0%)。3~4 级 TRAE 发生率为 39.1%(27/69),没有 5 级 AE 发生,常见 TRAE 为化疗相关 AE;SAE 发生率为 18.8%,治疗相关 SAE 发生率为 15.9%;27.5%(19/69) 的患者发生了 irAE,仅 5 例患者(7.2%)发生了 3~4 级 irAE。

## 5.4 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

Camrelizumab 是一种人源化 PD-1 单克隆抗体,可与人 PD-1 受体结合并阻断 PD-1/PD-L1 通路,恢复机体的抗肿瘤免疫力,从而形成癌症免疫治疗基础。SHR-1210-II-202 是一项多中心 Ib/II 期临床研究试验,评估了卡瑞利珠单抗联合化疗联合阿帕替尼治疗伴 EGFR 敏感突变且既往 EGFR-TKIs 治疗失败的非鳞非小细胞肺癌患者的疗效及安全性,该研究主要终点是 ORR,并对不同 EGFR 突变类型的患者进行了反应和生存率的探索性分析<sup>[34]</sup>。

研究结果显示:2017 年 11 月至 2019 年 1 月,共 40 例 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者(Ib 期 3 例,II 期 37 例)纳入研究。截至 2019 年 12 月 15 日,中位随访时间为 10.8 个月(范围为 0.50~18.6)。在所有 40 例患者中,22 例(55.0%) EGFR 19 号外显子缺失(19del),14 例(35.0%) EGFR 21 号外显子 L858R 突变,3 例(7.5%) EGFR 20 插入(20ins)。整个人群的 ORR 为 20.0%(8/40, 95%CI: 9.1%~35.6%),疾病控制率(DCR)为 62.5%(25/40, 95%CI: 45.8%~77.3%)。中位缓解持续时间未达到(95%CI: 3.5~NR),中位无进展生存期(mPFS)为 3.2 个月(95%CI: 1.5~6.4 个月),总生存期未达到。亚组分析显示,EGFR 20ins( $n=3$ ) 或 EGFR L858R( $n=14$ ) 患者的 ORR 高于 EGFR 19del( $n=22$ ) 患者(33.3% vs. 21.4% vs. 13.6%,  $P=0.65$ )。同样,与 EGFR 19 德尔患者相比,EGFR20ins 或 L858R 患者的 mPFS 更长(8.3 个月 vs. 5.4 个月 vs. 2.8 个月,  $P=0.94$ )。该研究显示出在 EGFR20ins 或 L858R 突变亚型的 NSCLC 患者中, Camrelizumab 联合阿帕替尼能够取得一定的疗效(表 5)。



表 5 国产 ICIs 药物相关临床试验及研究结果

临床试验	分期	实验设计	病例数	治疗药物	结果	参考文献
ORIENT-31	3	ICIs 联合含铂双药化疗联合抗血管生成药物	444	信迪利单抗+IBI305+培美曲塞+顺铂	PFS 6.9	[30]
CT18	2	ICIs 单药含铂双药化疗	40	特瑞普利单抗联合含铂双药化疗	ORR 50.0%, DCR 87.5% 中位 DOR 7.0	[31]
BGB-A317-2001-II T	2	ICIs 联合含铂双药化疗联合抗血管生成药物	85	替雷利珠单抗联合化疗、贝伐珠单抗	PFS 7.6 ORR 56.5%	[33]
SHR-1210-II-202	Ib/II	ICIs 联合含铂双药化疗联合抗血管生成药物	40	卡瑞利珠单抗联合化疗联合阿帕替尼	ORR 为 20.0% DCR 62.5% mPFS 3.2 OS 未达到	[34]

## 6 展 望

本文总结了近年来 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂用于治疗 EGFR 突变 NSCLC 的研究进展。虽然 PD-1/PD-L1 抑制剂在驱动基因突变阴性的 NSCLC 中获得了一定的临床获益,但是对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者免疫治疗疗效不佳。目前国内外指南同样不推荐 PD-1/PD-L1 抑制剂运用于 EGFR 突变的 NSCLC 患者。但是基于 PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫治疗联合化疗或抗血管生成药物的治疗模式正在积极研究中,虽然这些试验的结果尚不成熟,且各类药物的组合方式、具体剂量仍未确定,但对于部分患者仍能带来生存获益。此外,多药联合的治疗模式可能会产生潜在风险。总之对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的治疗效果及安全性仍需进一步探索。

## 参 考 文 献

- [1] Lim SM, Syn NL, Cho BC, et al. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: mechanisms and therapeutic strategies[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 65: 1-10.
- [2] Jin R, Zhao J, Xia LX, et al. Application of immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: from bench to bench[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920930333.
- [3] Ichihara E, Harada D, Inoue K, et al. Characteristics of patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer who benefited from immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(1): 101-106.
- [4] Sun RZ, Hou ZS, Zhang YK, et al. Drug resistance mechanisms and progress in the treatment of EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 24(5): 408.
- [5] Mizuno T, Katsuya Y, Sato J, et al. Emerging PD-1/PD-L1 targeting immunotherapy in non-small cell lung cancer: current status and future perspective in Japan, US, EU, and China[J]. Front Oncol, 2022, 12:

925938.

- [6] Mussafi O, Mei J, Mao WJ, et al. Immune checkpoint inhibitors for PD-1/PD-L1 axis in combination with other immunotherapies and targeted therapies for non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 948405.
- [7] Chiang RS, Glover MJ, Khaki AR, et al. Immunotherapy for urothelial carcinoma: focus on clinical utility of nivolumab[J]. Onco Targets Ther, 2022, 15: 1259-1269.
- [8] Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: checkmate 078 randomized phase III clinical trial[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(5): 867-875.
- [9] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.
- [10] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 31-41.
- [11] Mok TSK, Nakagawa K, Park K, et al. LBA8 Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1561-S1562.
- [12] Hayashi H, Sugawara S, Fukuda Y, et al. A randomized phase II study comparing nivolumab with carboplatin-pemetrexed for EGFR-mutated NSCLC with resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (WJOG8515L)[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(5): 893-902.
- [13] Shi CY, Wang Y, Xue JX, et al. Immunotherapy for EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer: current status, possible mechanisms and application prospects[J]. Front Immunol, 2022, 13: 940288.
- [14] Reck M, Rodríguez-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.
- [15] Yang JC, Gadgeel SM, Sequist LV, et al. Pembrolizumab in com-

bination 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] Gubens MA, Sequist LV, Stevenson JP, et al. Pembrolizumab in combination with ipilimumab as second-line or later therapy for advanced non-small-cell lung cancer: keynote-021 cohorts D and H[J]. Lung Cancer, 2019, 130:59-66.

[17] 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.

[18] Chen Y, Chen ZJ, Chen R, et al. Immunotherapy-based combination strategies for treatment of EGFR-TKI-resistant non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2022, 18(14):1757-1775.

[19] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20):1919-1929.

[20] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5):860-867.

[21] 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.

[22] Oxnard GR, Yang JCH, 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.

[23] Yang JCH, 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.

[24] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(3):133-150.

[25] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung can-

cer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030):1837-1846.

[26] 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.

[27] 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.

[28] Reck M, Mok T, Socinski MA, et al. 1293P IMpower150: updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations[J]. Ann Oncol, 2020, 31:S837-S838.

[29] Chu TQ, Zhong RB, Zhong H, et al. Phase 1b study of sintilimab plus anlotinib as first-line therapy in patients with advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(4):643-652.

[30] Lu S, Wu L, Jian H, et al. VP9-2021: orient-31: phase III study of sintilimab with or without IBI305 plus chemotherapy in patients with EGFR mutated nonsquamous NSCLC who progressed after EGFR-TKI therapy[J]. Ann Oncol, 2022, 33(1):112-113.

[31] Ren S, Zhang J, Zhao Y, et al. A multi-center phase II study of toripalimab with chemotherapy in patients with EGFR mutant advanced NSCLC patients resistant to EGFR TKIs: Efficacy and biomarker analysis[J]. Am Soc Clin Oncol, 2020, 6(2):355-367.

[32] Liu SY, Wu YL. Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(12):1355-1364.

[33] Wang J, Lu S, Yu XM, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5):709-717.

[34] Ren SX, He JX, Fang Y, et al. Camrelizumab plus apatinib in treatment-naïve patients with advanced nonsquamous NSCLC: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(5):100312.

(责任编辑:周一青)

## 更正

本刊2023年第8期第875~879页刊出的《肌层浸润性膀胱癌的中西医结合保留膀胱治疗》一文,因作者检查疏漏出现错误,在876页结果部分第2行男性“22例”应为“28例”,文中年龄这个指标的数据统计也是按“男性28例、女性16例,总计44例”的实际情况处理,特此更正。

本刊编辑部