

周彩存教授团队JTO发表综述性文章

EGFR 突变肺癌免疫治疗：黄昏还是黎明？



周彩存教授

医师报讯（融媒体记者 王丽娜）近日，同济大学附属上海市肺科医院周彩存教授团队在《胸部肿瘤学杂志》发表了综述性文章，探讨了目前肿瘤治疗领域最热门的免疫检查点抑制剂（ICI）在亚洲肺腺癌患者最常见的突变——EGFR 突变人群获益不明显的相关问题，并提出了可能受益于 ICI 治疗的 EGFR 突变亚群。文章表示，在 EGFR 野生型非小细胞肺癌（NSCLC）中已证实的一些预测性生物标志物（如 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷）在 EGFR 突变的肿瘤中效果不佳，提示 EGFR 突变 NSCLC 具有独特的肿瘤微环境的特征。利用单一的生物标志物来筛选 EGFR 突变 NSCLC 中可能受益于免疫治疗的潜在获益人群比较困难。因此，将多个参数结合起来，建立多元、多组学的评价体系具有重要意义。（Journal of Thoracic Onco. 16: 1267）

扫一扫
阅读全文

单药疗效不佳 联合治疗可获益

单药疗效不佳 KEYNOTE-001 开启了 ICI 作为一线治疗在 EGFR 突变 NSCLC 患者的疗效探索。研究显示 EGFR 突变患者使用帕博利珠单抗治疗疗效有限。此后的多项研究也提示，免疫治疗单药在 EGFR 突变的 NSCLC 中疗效不佳。总体来说，EGFR 突变 NSCLC 对 PD-1/PD-L1 单药治疗反应较差，而 PD-L1 高表达的 EGFR 突变 NSCLC 患者可能是潜在的受益人群。

联合化疗 在 CheckMate 012 中，纳武利尤单抗联合一线化疗治疗 EGFR 突变 NSCLC 的中位无进展生存期（mPFS）和

总生存（OS）期均短于野生型人群。在 2019 年世界肺癌大会（WCLC）上，周彩存教授团队报告了一项 II 期研究，该研究在 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者中使用 ICI 联合化疗，在 EGFR TKI 治疗进展患者中，ORR 为 50%，PFS 为 7.0 个月，具有良好的抗肿瘤疗效。

联合 CTLA-4 抑制剂 CheckMate 012 也纳入了 8 例 EGFR 突变患者，接受纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为一线治疗方案，其中有 4 例（50%）达到客观缓解，而 EGFR 野生型患者的 ORR 为 41%。KEYNOTE 021 研究队列 D 和 H 中，10 例 EGFR TKI 耐药的 EGFR

突变患者接受帕博利珠单抗 2 mg/kg 和伊匹木单抗 1 mg/kg 的联合治疗方案，只有 1 例患者有客观反应。

联合抗血管生成药物 IMPOWER 150 揭示了抗血管生成药物在 EGFR 突变 NSCLC 中的关键作用。2020 年，欧洲肿瘤学年会上的更新数据显示，患者经过 PD-L1 抑制剂 + 化疗 + 抗血管治疗，ORR 达到 73.5%（贝伐单抗 + 化疗组为 40.9%），mPFS 为 10.2 个月（贝伐单抗 + 化疗组为 7.1 个月）。

基于 ICI 的联合试验数据显示，联合化疗或抗血管生成可能改善先前 EGFR TKI 进展的 EGFR 突变 NSCLC 患者的临床结局。

判断 ICI 治疗受益的潜在生物标志物

虽然 EGFR 突变的 NSCLC 患者总体对免疫治疗的反应较差，但仍有部分病例显示出对免疫治疗的应答。因此，更好地了解这些病例的特点可以帮助我们确定免疫治疗的潜在获益人群。

EGFR 突变类型（敏感或不常见）等多项研究提示，EGFR 敏感突变或不常见突变的 NSCLC 患者是 ICI 疗效的预测因素。2020 年，ASCO 的一项研究调查了 ICI 治疗患者的长期反应（LTR）。与短期应答相比，ARID1A、PTEN 和 KEAP1 功能缺失突变在 LTR 中丰富。这些结果提示我们，预测 LTR 的特征可能与预测初始反应的特征不同。是否敏感

或罕见突变说明更好的免疫治疗效果，应进一步评估。

EGFR 突变亚型（L858R 或 19DEL 或 T790M）与 EGFR L858R 突变相比，EGFR 19DEL 患者在接受 EGFR-TKI 治疗后可能有更好的临床结局。但从免疫治疗角度来看，L858R 突变患者反而更能从免疫治疗中获益。在一代 EGFR TKI 耐药后没有 T790M 突变的患者可能从 PD-1 抑制剂可能获益。与其他 EGFR 突变亚型相比，T790M 患者的 PFS 最短。

初始 EGFR TKI 的 PFS 更短 研究发现之前使用 EGFR TKI 治疗反应时间较短（<6 个月）的患者与

较长的免疫治疗 PFS 相关。周彩存教授团队的研究也发现，TKI PFS 短的患者免疫治疗效果更好。但是，基于 PFS 的单分类只是表面现象，很难确定 TKI-PFS 的合适截断点。探索短 TKI-PFS 的潜在机制至关重要，特别需要在初始 TKI 应用前，破译 EGFR 突变肿瘤基线肿瘤微环境特征。

高 PD-L1 表达 在 EGFR 突变队列中，PD-L1 阳性表达与 PFS 延长显著相关（2.8 个月与 1.7 个月，P=0.01）。然而，在另一项研究中，即使是 PD-L1 高表达的 EGFR 突变 NSCLC 患者，其疗效仍然不佳。因此，PD-L1 表达在预测 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效中的作用有待进一步研究。

合理的联合策略将把免疫治疗推向前线

PD-1/PD-L1 抑制剂在 EGFR 突变 NSCLC 患者的一线治疗中，由于与 EGFR TKI 联合疗效不佳或毒性增加，其地位尚未得到很好的确立。在未来，联合治疗有望将免疫治疗推向前线治疗。文章阐述

了 4 种联合方式。

首先，与免疫调节细胞因子联合，如 IL-10。第二，靶向免疫细胞的药物。作为抗原递呈的关键调控因子，DC 是一个很有前景的靶点。第三，联合抗血管生成治

疗。此外，除了 ICI 联合治疗外，肿瘤疫苗是一种很有前途的免疫治疗方法，它可以通过靶向肿瘤抗原激活免疫系统，诱导抗肿瘤反应，有助于克服传统癌症治疗策略的局限性。

最新研究

沈琳教授团队发布中国 HER2 阳性转移性胃癌真实世界研究
曲妥珠单抗联合化疗对 HER2 阳性胃癌安全有效

沈琳教授

6%~36% 胃癌患者人表皮生长因子受体 2（HER2）过度表达或扩增。因此，针对 HER2 阳性的胃癌靶向治疗成为研究方向之一。近日，北京大学肿瘤医院沈琳教授团队发布了曲妥珠单抗联合化疗治疗中国 HER2 阳性 mGC 患者的安全性和有效性数据——EVIDENCE 研究。结果显示，曲妥珠单抗联合化疗可改善患者预后，安全性方面与已知的化疗安全性一致。

该研究由我国各大



肿瘤中心联合开展，按患者 HER2 状态与是否给予曲妥珠单抗治疗进行分层比较。结果显示，HER2 阳性且接受曲妥珠单抗治疗者（组 1）、HER2 阳性未接受曲妥珠单抗治疗者（组 2）与 HER2 阴性未接受曲妥珠单抗治疗者（组 4）一线治疗 mOS 分别为 22.3 个月、17.2 个月和 17.4 个月。排除手术患者后，mOS 分别为 19.9、15.3 和 12.9 个月。组 1 的一线、二线和三线治疗中位 OS 分别为 22.1 个月、12.0 个月和

10.1 个月。三组的一线 mPFS 分别为 8.2 个月、6.9 个月和 6.2 个月；二线 mPFS 分别为 3.6 个月、4.8 个月、2.7 个月；三线 mPFS 分别为 3.2 个月、5.4 个月和 3.1 个月。三组一线反应率（RR）分别为 51.7%、18.4% 和 32.8%。所有治疗线 RR 在组 1 中最高。组 1 的一线、二线和三线治疗相对危险度（RR%）分别为 51.7%、13.0% 和 10.0%；组 2 中分别为 18.4%、0% 和 0%；组 4 中分别为 32.8%、8.3% 和 5.6%。

PD-1 抑制剂 + 化疗显著改善肺癌患者无进展生存



张力教授

8 月 3 日，中山大学肿瘤防治中心张力教授作为通讯作者在《胸部肿瘤学杂志》发表了 ORIENT-11 研究的更新结果。该研究曾于 2020 年世界肺癌大会（WCLC）亮相，由张力教授进行了口头报告。（J Thoracic Oncology. 8 月 3 日在线版）

ORIENT-11 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，旨在评估信迪利单抗联合培美曲塞和铂类在

EGFR/ALK 阴性、非鳞状 NSCLC 一线治疗中的疗效和安全性。先前公布的数据显示，相比安慰剂联合化疗，信迪利单抗联合化疗可显著改善主要终点 PFS，同时在关键次要终点 OS 上有获益趋势。

截至 2020 年 5 月 15 日，中位随访时间为 14.8 个月，信迪利单抗联合化疗组和单纯化疗组分别有 58.6% 和 83.2% 的疾病进展或死亡事件出现。

信迪利单抗联合化疗显著改善 PFS，中位 PFS 达到 9.2 个月，而对照组仅为 5.0 个月，疾病进展或死亡风险降低 51%（HR=0.49，95%CI: 0.38 ~ 0.63，P

< 0.0001）。亚组分析显示，所有亚组中均观察到 PFS 获益。

信迪利单抗联合化疗组的中位 OS 仍未达到，而单纯化疗组为 16.8 个月，死亡风险降低 40%（HR=0.60，95%CI: 0.45 ~ 0.79，P=0.0003）。亚组分析显示，所有亚组中均观察到 OS 获益。

ORIENT-11 研究的最新数据表明，在非鳞状 NSCLC 的一线治疗中，信迪利单抗联合化疗显示出 PFS 和 OS 的双重获益，而探索性分析则发现，MHC-II 类通路相关基因表达可以作为该联合方案的生物标志物，识别从联合方案中获益最多的患者。