

无驱动基因突变晚期非小细胞肺癌的免疫治疗进展

熊荣生

(广西壮族自治区南溪山医院胸外科 广西 541002)

肺癌是全世界发病率和死亡率增长最快,对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的80%。靶向治疗可用于分子学明确的NSCLC患者,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重组 NSCLC。但大多数非小细胞肺癌没有这样的基因突变,靶向治疗效果不佳,而目前免疫治疗的研究对这部分患者带来新的希望。本文将总结非驱动基因突变 NSCLC 患者的初始治疗选择,晚期 NSCLC 初始治疗概述及非驱动基因突变 NSCLC 管理。

1. 影响初始治疗选择的因素

晚期 NSCLC 患者主要为姑息性治疗,旨在尽可能延长生存期和改善生活质量,同时尽量减小治疗相关副作用。NSCLC 临床治疗过程中,需对无驱动基因突变患者使用针对程序性细胞死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)或其配体 PD-L1 的免疫检测点抑制剂。无驱动基因突变 NSCLC 治疗选择的影响因素包括:PD-L1 表达水平、疾病范围和组织学。具体来说,PD-L1 表达 50% 的患者通常给予抗 PD-1 抗体单药治疗,部分病变进展迅速或病变范围广泛的患者可加用铂类药物二联化疗。而 PD-L1 表达 < 50% 的患者行含铂类药物二联化疗联合抗 PD-1 抗体治疗。

虽然免疫治疗也包括在治疗驱动基因突变的患者中,但除非患者在新一代靶向药物治疗过程中出现疾病进展,否则通常不会使用这种治疗方法。有研究报道,EGFR 基因突变的患者在同时使用奥希替尼(osimertinib)和 PD-1 或 PD-L1 阻滞剂时需特别谨慎,因为当这些药物联合使用时,肺毒性的风险增加^[1]。

对于从未化疗且低 PD-L1 表达 (<50%) 或未知肿瘤的患者,首选是免疫治疗+化疗。美国 FDA 已批准培布珠单抗与培美曲塞+卡铂联合应用于转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗,而不考虑 PD-L1 的表达。对于 PD-L1 表达<50%或未知的晚期腺癌患者,这种联合治疗是首选的。对于 PD-L1 低表达或无表达的晚期鳞状细胞癌,首选培布单抗联合卡铂/紫杉醇化疗方案。

对于肺腺癌患者,如没有表皮生长因子受体(EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因易位,可考虑选择含铂类二联化疗+抗 PD-1 抗体联合方案,Gandhi^[2] 等试验纳入了 616 例 PD-L1 未经选择的晚期肺腺癌患者,以 2:1 的比例随机分配至化疗(顺铂或卡铂,联合培美曲塞)+培布珠单抗组,或化疗+安慰剂组。结果发现所有 PD-L1 组的 12 个月 OS 都有增加,PD-L1 表达最高肿瘤亚组的差异最大。

对于鳞状细胞癌患者,研究表明,在含铂类二联化疗的基础上加用抗 PD-1 抗体一线治疗可改善鳞状细胞癌的预后,且毒副作用无明显增加。PAZ 等^[3] 纳入了 559 例 PD-L1 未经选择的初治晚期鳞状 NSCLC 患者,将其以 1:1 比例随机分至化疗[卡铂+紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇(nabpaclitaxel)]+培布珠单抗组和化疗+安慰剂组。中位随访 7.8 个月时,培布珠单抗组的联合主要终点更佳,OS 和中位 PFS 均优于化疗+安慰剂组。

对于 PD-L1 低表达肿瘤 (<50%),虽然大多数 PD-L1 低表达 (1%-49%) 患者优选抗 PD-1 抗体+化疗方案,但有证据证明,这类患者也可以使用抗 PD-1 抗体单药治疗方案 (PD-L1 阴性肿瘤患者中除外)。MOK^[4] 等试验设计针对的是 PD-L1 表达 1% 的初治晚期 EGFR/ALK 野生型 NSCLC 患者,将其分为培布珠单抗单药治疗组和铂类二联化疗组进行比较,根据组织学选择化疗方案。结果显示,培布珠单抗组患者的主要终点 OS 更长,两组间的 PFS 差异无

统计学意义,但 PD-L1 表达水平最高(50%)患者例外,中位 PFS 优于化疗组。

对于 PD-L1 高表达肿瘤(50%),随机试验显示,PD-L1 表达水平较高可预测检测点抑制剂的治疗效果好。30%左右的晚期 NSCLC 患者存在这一水平的 PD-L1 表达^[5]。

2. 含铂类化疗后的治疗

对于大多数初始治疗的患者,虽然我们增加了免疫治疗,但考虑到以往的治疗模式,大多数患者仍然会选择使用一线化疗治疗。对于这类患者,建议其二线治疗时使用抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体代替单药治疗,此时可采用尼沃单抗或阿特珠单抗,无论 PD-L1 表达水平如何。如 PD-L1 表达 1%,则也可选择培布珠单抗。由于缺乏直接比较这些免疫治疗药物的数据,所以他们的选择取决于医生对免疫药物的熟悉程度和当地的临床实践。

尼沃单抗:尼沃单抗用于治疗在含铂类标准化疗期间或之后出现疾病进展的晚期 NSCLC 患者,而不考虑肿瘤 PD-L1 表达水平。Brahmer^[6] 等在 272 例采用铂类二联化疗后疾病进展的晚期鳞状细胞性肺癌患者中,尼沃单抗组的以下结局均优于多西他赛组:OS(中位 OS:9.2 个月 vs 6.0 个月)、ORR(20% vs 9%),以及缓解持续时间(25 个月 vs 8 个月)。大约一半的患者肿瘤 PD-L1 表达水平 1%,但这似乎并不影响生存结局。Horn 等^[7] 在 582 例含铂类化疗后疾病进展的晚期非鳞状 NSCLC 患者中,尼沃单抗组的以下结局均优于多西他赛组:OS(12.2 个月 vs 9.4 个月)、ORR(19% vs 12%),以及缓解持续时间(18 个月 vs 6 个月)。在表达 PD-L1 的可评估肿瘤(占 55%)中,尼沃单抗组的生存期更长,但 PD-L1 阴性肿瘤中两组的生存期相近。

阿特珠单抗:用于治疗含铂类化疗时或治疗后疾病进展的转移性 NSCLC 患者。Rittmeyer 等^[8] 纳入了 1225 例 PD-L1 未经选择的经治晚期 NSCLC 患者,发现阿特珠单抗组相比于多西他赛组的 OS 更长(13.8 个月 vs 9.6 个月)、缓解持续时间也更长(16.3 个月 vs 6.2 个月),但 PFS(2.8 个月 vs 4 个月)和 ORR(14% vs 13%)没有优势^[8,9]。在肿瘤 PD-L1 表达水平 1% 的患者(占 55%)中,阿特珠单抗组的生存期更长(中位 OS:15.7 vs 10.3 个月),其中 PD-L1 高表达亚组的改善更大(中位 OS:20.5 vs 8.9 个月)。

培布珠单抗:用于肿瘤表达 PD-L1 的经治晚期 NSCLC 患者。Herbst 等^[10] 纳入了 1034 例 PD-L1 表达 1% 的经治晚期 NSCLC 患者,随机分至低剂量(2mg/kg)培布珠单抗组、大剂量(10mg/kg)培布珠单抗组或多西他赛组。结果显示,与多西他赛相比,培布珠单抗改善了中位 OS:多西他赛组为 8.5 个月,低剂量和高剂量培布珠单抗组分别为 10.4 个月和 12.7 个月,3 组的中位 PFS 相似,约为 4 个月。培布珠单抗组的 ORR 更好(两种剂量方案组均为 18%,多西他赛组为 9%)。特别是 PD-L1 表达 50% 的患者亚组(培布珠单抗两组都约为 30%,多西他赛组为 8%)。

3. 治疗持续时间

免疫治疗通常会持续使用 PD-1 轴抑制剂,直到疾病进展或发生不可耐受的毒性反应,但也可在治疗 2 年后停药。对于初始方案包含基于铂类化疗的患者,通常会给予 4-6 个周期的化疗治疗。根据 PD-1 轴抑制剂可能的疗效持续时间、毒性反应,以及长期治疗的高成本,还需要进一步在临床试验中评估长期持续给药的替代方案。现有数据提示,持续 PD-1 轴抑制剂治疗超过 1 年是有益的^[11]。不过,其他研究表明,培布珠单抗治疗 2 年后停用可能较为恰当^[12]。

4. PD-1轴抑制剂耐药的处理

PD-1 轴抑制剂耐药的相关数据越来越多。一般而言,PD-1 轴抑制剂治疗时疾病进展的患者可采用化疗,之前未使用化疗者采用含铂类的二联化疗,接受过化疗者采用单药化疗。然而,如果是在最后一次 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗后数月或数年才出现进展,则可尝试重新开始此类治疗,因为有报道称部分患者采用这种治疗有效^[11]。如果患者使用 PD-1 轴抑制剂治疗获得初始缓解后,又发生局限于 1 个或 2 个部位的进展(“寡进展”),则进展部位可采用局部治疗,如放疗、热消融或手术治疗,同时继续 PD-1 轴抑制剂全身治疗。一项回顾性研究纳入了 26 例对 PD-1 轴抑制剂治疗后出现耐药的患者,其中 88% 的患者发生了局限于 1 个或 2 个部位的疾病复发^[13]。15 例患者(58%)接受了寡进展(oligoprogression)部位的局部治疗,但未启用全身性治疗;11 例患者在局部治疗后继续接受 PD-1 轴抑制剂治疗。这 15 例患者的 2 年生存率为 92%。

5. 结语

近年来,随着肺癌患者在全球数量的不断增加,对肺癌的研究日趋深入,而针对晚期非小细胞肺癌治疗的研究也越来越多,免疫治疗正逐渐成为晚期 NSCLC 主要治疗手段之一,尤其是 PD-1/PD-L1 的单克隆抗体已经彻底改变了初治的转移性 NSCLC 患者的治疗和前景,但关于免疫治疗目前仍有很多尚未解决的问题,目前仅只有少数 NSCLC 患者能够从免疫治疗中获益,如何为患者选择和管理个体化治疗方案仍是目前面临的重要难题,还有待我们进一步深入探讨和研究。

参考文献:

[1].Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *JAMA Oncol* 2018,4(8):1112-1115.

[2].Gandhi L, Rodr í guez-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.

[3].Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med* 2018,379(22):2040-2051.

[4].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(5):1819-1830.

[5].Reck M, Rodr í guez-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(11):1823-1833.

[6].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.

[7].Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057)[J]. *Clin Oncol* 2017,35(35):3924-1933.

[8].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(1):255-265.

[9].Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Thorac Oncol* 2018,13(8):1156-1170.

[10].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.

[11].Spigel DR, Hussein MA, McLeod M, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Ann Oncol* 2017; 28(supp1-5).

[12].Kim DW, Herbst RS, Garon EB, et al. Long-term survival in patients (pts) with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed 2 years of pembrolizumab (pembro)[J]. *Ann Oncol* 2018; 29(supp1-8).

[13].Gettinger SN, Wurtz A, Goldberg SB, et al. Clinical Features and Management of Acquired Resistance to PD-1 Axis Inhibitors in 26 Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Thorac Oncol* 2018,13(6):831-839.