·REVIEWS· ·综 述·

DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190054
http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202004418.pdf

免疫检查点抑制剂治疗驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌的研究进展

李语馨，张乐蒙，陈建华

（中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院胸内一科，长沙 410013）

[摘 要] 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)已成为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的重要治疗方法，但其在驱动基因阳性患者中的疗效仍存在争议。现有研究显示：ICIs的疗效可能与不同的驱动基因类型、程序性死亡蛋白-配体1 (programmed cell death-ligand 1，PD-L1)表达水平、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden，TMB)等相关，同时可能需要参考其他因素，如临床特征、免疫细胞密度等。ICIs单药或联合治疗可能会在一部分驱动基因阳性NSCLC患者中发挥作用，但仍需要进一步研究来筛选出这些患者，这或许是晚期NSCLC治疗未来发展的一个重要方向。

[关键词] 非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂；驱动基因；表皮生长因子受体；间变性淋巴瘤激酶；V-Ki-Ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；BRAF；程序性死亡蛋白-配体1

Research progress in immune checkpoint inhibitors in the treatment of oncogene-driven advanced non-small cell lung cancer

LI Yuxin, ZHANG Lemeng, CHEN Jianhua

(First Department of Thoracic Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT The clinical application of immune checkpoint inhibitors (ICIs) lead to dramatic changes in the treatment strategy for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), but the efficacy of ICIs in oncogene-driven NSCLC is controversial. Existing research shows that the efficacy of ICIs may be related to different types of driver genes, programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) level, and tumor mutational burden (TMB). It may involved in other factors, such as clinical characteristics, and immune cell density. ICIs monotherapy or combination therapy may play a role in a subset of oncogene-driven NSCLC patients, but

收稿日期(Date of reception)：2019-01-19
第一作者(First author)：李语馨，Email: 56304724@qq.com, ORCID: 0000-0002-0524-6451
通信作者(Corresponding author)：陈建华，Email: cjh_1000@163.com, ORCID: 0000-0002-6998-8913

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

further studies are needed to select these patients, which may be an important direction for the future development of advanced NSCLC.

KEY WORDS non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; driver genes; epidermal growth factor receptor; anaplastic lymphoma kinase; V-Ki-Ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; programmed cell death-ligand 1

肺癌是全球癌症相关死亡的首位病因[1]，其中约85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer，NSCLC)，晚期NSCLC的治疗效果一直不尽如人意。近年来针对驱动基因的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors，TKI)显著改善了晚期NSCLC患者的治疗效果和生活质量。在晚期NSCLC患者中，驱动基因突变率高达60%，常见的驱动基因有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)，间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase，ALK)，c-ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS proto-oncogene 1，receptor tyrosine kinase，ROS1)，人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2，HER-2)，V-Ki-Ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(V-Ki-Ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog，KRAS)，BRAF，RET，c-Met等[2]。

近年来免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors，ICIs)的出现给晚期NSCLC患者带来了新的希望，ICIs单药或联合化学药物治疗(以下简称化疗)显著延长了一线或二线NSCLC患者的总生存时间(overall survival，OS)，接受ICIs治疗的晚期NSCLC患者的5年生存率超过15%[3-4]，ICIs已经成为晚期NSCLC的主要治疗方式之一。TKI和ICIs都是晚期NSCLC的重要治疗方法。TKI耐药后，ICIs对这类患者疗效如何正在研究中，目前数据较少，因为多数ICIs临床研究中排除驱动基因阳性患者，现有数据多为样本量不大的亚组分析或回顾性分析，提示ICIs的疗效与驱动基因类型、程序性死亡蛋白-配体1(programmed cell death-ligand 1，PD-L1)表达、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden，TMB)表达等特征相关[5-9]。为探讨驱动基因阳性NSCLC患者能否从ICIs中获益以及获益的人群，笔者对ICIs在驱动基因阳性NSCLC中应用的研究进行总结。

1 ICIs在EGFR突变NSCLC中的应用

EGFR突变在亚裔肺腺癌中比例高达40%[10]。EGFR TKI显著改善了EGFR突变晚期NSCLC患者的预后，已成为EGFR突变NSCLC患者的一线治疗药物，但患者对EGFR TKI耐药后其治疗面临困难，ICIs能否对EGFR TKI耐药后患者有效值得期盼。目前ICIs在EGFR突变晚期NSCLC患者中的疗效研究较少。

尽管临床研究证明了PD-1/PD-L1抑制剂单药在临床应用中取得了显著疗效，但对于EGFR阳性TKI耐药后的疗效却不尽如人意，多个临床试验[5-7]比较PD-1/PD-L1抑制剂单药相对于多西他赛在EGFR突变NSCLC群体中获益有限，未延迟这些患者的疾病进展及降低死亡风险。CheckMate 057研究[5]纳入82例EGFR阳性患者，结果显示nivolumab未延迟这些患者的疾病进展及降低死亡风险[无进展生存(progress free survive，PFS)相对危险度(relative risk，HR)=1.46；95% CI：0.90~2.37。OS HR=1.18；95% CI：0.69~2.00]。KEYNOTE 010研究[6]中纳入了86例EGFR阳性患者，pembrolizumab同样没有显示出使疾病进展延迟及死亡风险下降的作用(PFS HR=1.79；95% CI：0.94~3.42。OS HR=0.88；95% CI：0.45~1.70)。OAK研究[7]纳入85例EGFR阳性患者，但atezolizumab在这些患者中无生存获益(OS HR=1.24；95% CI：0.71~2.18)。BIRCH研究[11]显示atezolizumab在EGFR突变患者中的临床疗效较野生型差。在接受化疗和放射治疗(以下简称放疗)的III期NSCLC患者中，durvalumab并未改善29例EGFR突变患者的PFS (HR=0.76；95% CI：0.35~1.64)[12]。这些数据来源于亚组分析且样本量相对较小，对包括3项临床研究(CheckMate 057，KEYNOTE 010和POPLAR)在内的荟萃分析[13]显示：与多西他赛比较，ICIs不能改善EGFR阳性患者的OS(n=186，HR=1.05；95% CI：0.70~1.55；P<0.81)。涵盖5项临床试验(CheckMate 017，CheckMate 057，KEYNOTE 010，OAK和POPLAR)的另一项荟萃分析[8]显示，ICIs未延长EGFR突变亚组的OS。

也有研究[14]显示EGFR阳性患者能从ICIs单药中获益，且患者对EGFR TKI耐药后，ICIs的疗效与

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

PD-L1表达可能相关。ATLANTIC研究[14]首次前瞻性评估了ICIs用于二线治疗失败EGFR阳性/ALK阳性NSCLC队列的效果。Durvalumab对PD-L1低表达的EGFR阳性/ALK阳性NSCLC患者的治疗中客观缓解率(objective response rate，ORR)最低，仅3.6%(1/28)。而在PD-L1≥25%，EGFR阳性/ALK阳性的患者中，ORR为12.2%(9/74)，EGFR阳性亚组的ORR为14.1%，OS在PD-L1≥25%或PD-L1<25%的患者中分别为13.3个月和9.9个月。这表明患者对EGFR TKI耐药后的获益与PD-L1表达相关，PD-L1表达越高，ICIs治疗效果越好。有趣的是，在PD-L1≥25%的患者中，EGFR阳性/ALK阳性与EGFR阴性/ALK阴性的队列相比的ORR分别为12.2%和16.4%，这表明患者对EGFR TKI耐药后EGFR阳性患者的疗效不及EGFR野生型患者。由此可见，耐药后患者ICIs治疗效果与PD-L1表达相关，所以以ICIs为基础的治疗方法仍是EGFR阳性的PD-L1高表达NSCLC患者的可行选择之一；而PD-L1高表达的EGFR野生型患者预示疗效较EGFR阳性患者更好。

同样，对EGFR阳性患者采用EGFR TKI联合ICIs治疗可以增加EGFR阳性患者的有效率，但同时会增加其不良反应的发生。一项I期试验[15]显示：厄洛替尼联合nivolumab治疗21例对TKI耐药后EGFR突变NSCLC患者的有效率为20%，24周时PFS率为47%，不良反应可控。Osimertinib联合durvalumab的Ib期TATTON研究[16]显示：在EGFR TKI治疗后的患者中，ORR为57%(12/21)；初治患者ORR为80%(8/10)，但可能增加间质性肺病(interstitial lung disease，ILD)的发病率(占研究人群的38%)。在另一项Ib期研究[17]中，初治患者使用durvalumab加吉非替尼(第1组，n=10)，或用吉非替尼诱导单药治疗4周后使用durvalumab加吉非替尼治疗(第2组，n=10)，ORR在第1组中为77.8%，在第2组中为80%，初步显示出了联合用药的优势，且与用药顺序无关，但3/4级肝酶升高的发生率较高(40%~70%)。Atezolizumab联合厄洛替尼的Ib期研究[18]显示出有希望的结果，该研究纳入28名患者，ORR为75%，未观察到ILD，但是39%的患者发生了3/4级不良事件，包括ALT升高(7%)，发热(7%)和皮疹(7%)；18%的患者发生导致停药的不良事件。由于EGFR TKI单药治疗效果较好，因此很少需要同时加入ICIs来改善患者的ORR。在提高有效率的同时，极大地增加了不可耐受的不良反应，表明目前并不支持在EGFR阳性患者中使用ICIs与EGFR TKI联合治疗。选择低毒的EGFR TKI与ICIs联合，在改善疗效的同时提高患者耐受将是未来研究的重点。

以ICIs为基础的多药联合方案可能使EGFR阳性NSCLC患者有更好的疗效。IMpower150研究[19]显示：在晚期非鳞NSCLC患者中atezolizumab联合贝伐单抗、卡铂、紫杉醇(四药联合组)对比贝伐单抗联合、卡铂、紫杉醇(三药联合组)的方案可显著改善二线及以上治疗的EGFR/ALK阳性患者的PFS和OS(中位PFS 9.7个月 vs 6.1个月；HR=0.59；95% CI：0.37~0.94)。亚组分析显示四药联合显著改善了EGFR 19外显子缺失或L858R突变患者的PFS(中位PFS：10.2个月vs 6.1个月；P=0.005；HR=0.41；95% CI：0.22~0.78)[20]，表明四药联合治疗可能有益于EGFR突变的NSCLC患者，且未增加不良反应发生率。这为EGFR阳性NSCLC患者对TKI耐药后的治疗提供了另一可行选择。

对EGFR突变肺癌PD-L1表达状况的研究[21-22]发现EGFR突变型NSCLC患者的PD-L1表达高于野生型。Azuma等[21]分析了164个手术切除的NSCLC样本，PD-L1的表达水平在EGFR突变阳性的NSCLC细胞系中显著高于野生型(95% CI：2.9~47.9；P=0.027)，用厄洛替尼抑制EGFR信号转导可导致EGFR突变阳性NSCLC细胞中PD-L1表面表达下调，但野生型EGFR表达不下调。然而，也有研究[23]显示EGFR突变肺癌与PD-L1低表达相关。Dong等[23-26]对癌症基因组图谱(TCGA)和广东肺癌研究所队列的分析显示EGFR突变与肿瘤中PD-L1表达之间呈负相关。由于EGFR突变与PD-L1表达的关系尚无统一结论，PD-L1表达不能解释为什么EGFR突变肺癌对PD-1/PD-L1抑制剂的疗效差。目前对TMB方面的研究结果相对一致，即EGFR突变与低TMB，高频率的无活性肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte，TIL)和PD-L1阳性/CD8阳性TILs比例下降相关。这或许可以部分解释ICIs在EGFR阳性患者中的疗效不佳。

对于一些少见的EGFR突变类型，研究[27]显示：与经典的EGFR突变相比，具有20号外显子突变的NSCLC患者有更高的PD-L1表达，且对于ICIs的疗效更好，但TMB高的患者未见明显疗效优势。

因此，从目前的研究来看，对于PD-L1高表达的EGFR阳性患者，ICIs单药治疗仍可获益，是一个在对TKI耐药后的可行选择；而ICIs联合EGFR TKI不良反应太大，耐受性差，不是一个好的选择。以ICIs为基础的多药联合方案或许是未来发展的重要方向。在EGFR阳性患者中仍迫切需要大量的研究数据来验证ICIs单药或联合治疗的疗效及筛选出可能获益的人群。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

2 ICIs在ALK阳性NSCLC中的应用

在晚期NSCLC患者中ALK重排发生率为3%~7%[28]。克唑替尼(crizotinib)、艾乐替尼(alectinib)等ALK TKI对晚期ALK阳性患者的有效率达到70%，显著改善了这类患者的预后[29-30]，成为这类患者一线治疗药物；但ICIs在这类患者中的作用尚无定论。

在手术切除的NSCLC样本中发现ALK重排与PD-L1过表达存在关联[23, 31]。在淋巴瘤中ALK重排可以上调PD-L1表达[32]。在ALK重排NSCLC中，PD-L1表达>1%的患者占78.6%，而PD-L1表达>50%的患者占42.9%[17]。在ALK重排肺腺癌中，PD-L1表达和$CD8^+$T细胞或$PD\text{-}1^+CD8^+$T细胞浸润的频率更高[33]。但也有一些荟萃分析[34-35]显示ALK重排与PD-L1表达之间无显著相关性。大部分研究表明ALK重排与PD-L1高表达相关，但ICIs在这部分患者中的疗效差，因此PD-L1也许不是一个良好的预测ALK阳性NSCLC患者ICIs疗效的生物标志物。

大部分临床研究并未将ALK阳性的患者进行独立分析。一项回顾性研究[26]报道在接受ICIs治疗的ALK重排或EGFR突变的NSCLC患者中ORR非常低，在28例ICIs治疗患者中ORR仅为3.6%。另有研究[14]显示durvalumab的活性仅表现在EGFR阳性组中。

在ICIs与ALK TKI联合治疗中，一项研究[36]显示avelumab联合劳拉替尼在ALK阳性患者中的ORR为46.4%，安全性尚可，但ORR与劳拉替尼单药治疗的数据相似。另一项研究[37]表明：在接受nivolumab联合克唑替尼治疗的13例ALK阳性NSCLC患者中，5例发生严重肝毒性，其中2例死亡，只有5例(38%)患者有效。在初治晚期ALK阳性NSCLC患者接受atezolizumab加艾乐替尼联合治疗的Ib期研究[38](NCT02013219)中，ORR为85.7%(18/21)，PFS为21.7个月，未观察到剂量限制性毒性，但疗效未优于艾乐替尼单药治疗。因此，ICIs在与TKI联合治疗中未发挥更大优势。

目前关于ICIs在ALK阳性NSCLC中的应用多为亚组分析或小样本的研究，ICIs单药在ALK阳性患者中疗效欠佳，ALK抑制剂加ICIs的组合增加了药物不良反应和治疗费用，却不能延长患者的生存时间，需要进一步的研究来评估该联合方案的潜在生存获益。

3 ICIs在KRAS突变NSCLC中的应用

KRAS是肺腺癌中常见的驱动基因之一，在西方人群中的突变率约为30%，亚洲人群中的突变率约为10%；但KRAS突变肺腺癌对化疗、靶向治疗均不敏感[39]。目前没有针对KRAS途径的有效药物，而ICIs可能是一种潜在的治疗策略。

研究[40-41]表明KRAS突变与高水平的PD-L1表达显著相关。还有研究[42-43]显示STK11/LKB1突变是KRAS突变肺腺癌对PD-1抑制剂原发耐药机制之一。STK11/LKB1突变可促进中性粒细胞募集和促炎性细胞因子产生以抑制肺癌肿瘤微环境中的T细胞活性。在LKB1缺陷型小鼠和人类肿瘤中，TIL的数量减少。STK11/LKB1失活突变与小鼠和人类肿瘤以及肿瘤衍生细胞系中PD-L1的表达降低相关，且PD-1抑制剂对LKB1缺陷肿瘤无效[44]。

在KRAS突变及与STK11/LKB1(KL)或TP53(KP)共突变型3种亚型中ICIs的疗效存在显著差异。研究[42]显示：在174例KRAS突变患者中KL，KP和KRAS突变亚型组间ORR分别为7.4%，35.7%和28.6%(P<0.001)。在CheckMate 057研究中，KL，KP和KRAS突变亚型的ORR分别为0，57.1%和18.2%(P=0.047)。KL亚型的PFS和OS较STK11/LKB1野生型患者明显缩短(中位PFS：1.8个月vs 2.7个月；P<0.001；HR=1.87；95% CI：1.32~2.66。中位OS：6.4个月vs 16.0个月；P=0.0015；HR=1.99；95% CI：1.29~3.06)。在924例肺腺癌中，STK11/LKB1突变与PD-L1阴性和中/高水平TMB相关。KL亚型的PFS和OS较STK11/LKB1野生型患者明显缩短。在PD-L1阳性NSCLC患者中，同样观察到了这样的结果(STK11/LKB1突变型ORR vs野生型ORR：0 vs 34.5%；P=0.026。中位PFS：1.7个月vs 19.3个月；HR=4.76；95% CI：2.0~11.1；P=0.00012。中位OS：11.1个月vs 26.5个月；HR=14.3；95% CI：3.4~50.0；P<0.0001)。

研究[45-47]显示TP53和KRAS共突变的患者对PD-1抑制剂有显著的临床获益，在肺腺癌中TP53和KRAS共突变中显示出最高的PD-L1表达，且$CD8^+$T细胞浸润更多，TMB更高，这也许是这部分患者疗效好的原因。还有研究[40]表明：KRAS突变肺腺癌标本恶性细胞中PD-L1的表达和间质肿瘤相关炎症细胞中B7-H3，T细胞免疫球蛋白黏蛋白家族成员3(TIM3)和吲哚胺2，3-双加氧酶-1比野生型更高。

KRAS作为一个候选的预测免疫治疗疗效的生物标志物[48]，在OAK研究[7]中，KRAS突变阳性患者OS的HR为0.71(95% CI：0.38~1.34)；而在POPLAR研究[49]中，KRAS突变阳性患者OS的HR为0.94(95% CI：0.36~2.45)。在CheckMate 057研究[5]中，KRAS突变阳性患者OS的HR为0.52(95% CI：0.29~

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

0.95)。汇总这3项研究的荟萃分析[8]提示：KRAS突变亚组较EGFR突变组有更大的获益，死亡风险降低35%；但在KRAS状态和治疗效果之间没有相关性(KRAS突变HR vs KRAS野生型HR：0.86 vs 0.65；*P*=0.24)。因此这个荟萃分析并没有证明KRAS可作为预测ICIs疗效的生物标志物。而IMpower 150研究[20]的亚组分析显示：KRAS突变患者能从四药联合方案中获益(中位PFS：8.1个月 vs 5.8个月；HR=0.50；95% CI：0.29~0.84)。从现有临床研究数据来看，KRAS突变NSCLC患者可从ICIs中获益，但随着未来对KRAS突变及其免疫微环境的进一步研究，ICIs可能会成为其中一部分患者的治疗策略。

4 ICIs在BRAF突变NSCLC中的应用

BRAF突变多见于黑色素瘤中，突变率高达60%，且约一半为非V600E突变[50]。目前BRAF突变NSCLC的靶向治疗仅针对V600E突变的患者，缺乏对非V600E突变患者特异性的治疗方法。达拉菲尼联合曲美替尼(BRAF/MEK抑制剂)可有效治疗BRAF V600E突变NSCLC[51]。由于BRAF突变NSCLC的罕见性，开展III期研究难度较大，目前还没有在BRAF突变肺腺癌中使用ICIs的大型前瞻性临床研究。在结肠癌和黑素瘤[52-53]中观察到PD-L1阳性和BRAF突变的显著关联。在黑色素瘤中，抑制MAPK通路可提高黑素瘤抗原表达，增强T细胞的浸润及功能，从而加强宿主抗肿瘤免疫[54]。因此BRAF TKI与ICIs可能有助于改变肿瘤微环境以响应免疫治疗，但尚未获得理想结果[55]。在黑色素瘤的研究[56]中，nivolumab联合ipilimumab对比nivolumab或ipilimumab单药治疗，在BRAF V600E突变亚组，联合治疗的OS较BRAF野生型有优势(HR：0.69 vs 0.94)，提示高强度ICIs治疗在BRAF突变亚组更获益。此外nivolumab治疗BRAF突变和野生型的OS一致，亚组结果提示抗PD-1治疗的疗效不受BRAF/MEK抑制剂的影响[56]。

Dudnik等[57]回顾性分析21例BRAF V600E突变和18例BRAF非V600E突变NSCLC，结果表明BRAF突变与高水平的PD-L1表达，低/中TMB和微卫星稳定状态相关。这项研究还描述了两组使用ICIs的ORR分别为25%和33%(*P*=1.0)，中位PFS分别为3.7和4.1个月(*P*=0.37)，表明ICIs可能对于BRAF V600E和非V600E突变NSCLC均具有良好的抗肿瘤活性，且ORR与EGFR/ALK野生型相似。由此可见，ICIs还可以作为除V600E以外的对BRAF TKI治疗反应不佳的BRAF突变患者的另一种不错的治疗选择。

5 ICIs在其他驱动基因阳性NSCLC中的应用

肺腺癌患者中ROS1融合基因的检出率为1%~2%[37]，其中克唑替尼，色瑞替尼显示出良好的临床疗效[58-59]；但目前没有关于ICIs对ROS1阳性肺癌疗效的数据。MET 14外显子跳跃突变在肺癌中的发生率为3%~4%，在肉瘤样肺癌中发生率更高，为8%~30%。对于MET 14外显子跳跃突变的NSCLC患者仍无最佳治疗模式，部分患者对克唑替尼治疗有效，其对免疫治疗的疗效也尚未明确。尽管有很大一部分MET 14外显子跳跃突变的NSCLC患者PD-L1表达阳性，但患者接受抗PD-1/L1单抗治疗的疗效有限，ORR较低，PFS较短，仅1.9个月。相比于未选择的NSCLC患者，MET 14外显子跳跃突变的患者TMB更低，且免疫治疗疗效与PD-L1表达和TMB都无关[60]。然而，也有研究[22]显示ICIs总体疗效与PD-L1表达以及吸烟呈正相关。此外，KRAS，BRAF和MET 14外显子突变的患者较EGFR，ALK和RET变异的患者接受ICIs治疗的疗效更好[15]。HER-2突变或扩增，RET易位和NTRK易位的TKI在早期临床试验[61]中有不同的结果。对于携带这些突变的患者，暂无ICIs相关的临床研究，且没有相关靶点的TKI和ICIs联合治疗的数据。

6 结 语

虽然ICIs在晚期NSCLC治疗中疗效显著，但在驱动基因阳性肺癌中的作用仍存在争议，总体来说，ICIs的疗效可能与驱动基因类型、PD-L1表达、TMB等相关。靶向治疗仍然是EGFR阳性和ALK阳性患者治疗的基石，ICIs单药或联合治疗可能在某些驱动基因阳性患者中发挥作用，但仍需要进一步研究来筛选出这些患者。尽管ATLANTIC研究[14]首次前瞻性评估了ICIs用于二线治疗失败EGFR阳性/ALK阳性NSCLC队列的效果，得出其临床疗效显著，但在既往其他研究中并非如此，这可能与该研究中PD-L1高表达患者的比例大于既往其他研究有关。在ATLANTIC研究中ALK阳性NSCLC伴PD-L1高表达的比例高于EGFR阳性NSCLC患者，但ALK阳性组的疗效却未优于EGFR阳性组。这说明仅PD-L1高表达不能完全指导治疗，可能需要辅之以其他因素，如临床特征(如吸烟)、免疫细胞密度和TMB等[22, 48]。从IMpower150研究结果可以看出，EGFR突变或ALK重排接受一线TKI治疗后疾病进展的患者，接受atezolizumab联合化疗及抗血管生成治疗可以取得很好的疗效[31]，这也为EGFR突变或ALK重排的患

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

者在一线治疗耐药后提供了新的方法。以ICIs为基础的多药联合方案或许是晚期NSCLC未来发展的重要方向。

目前对携带KRAS突变或BRAF非V600E突变的NSCLC患者尚缺乏有效的治疗方法。这些患者对ICIs的反应率接近野生型人群，免疫治疗可能在这些患者中发挥关键作用，但治疗顺序问题仍需前瞻性研究。此外，从目前的研究结果来看单一的生物标志物可能无法完全预测免疫治疗的临床疗效。这些问题都需要未来更多临床和基础研究来回答，以便给患者提供合理的个体化药物治疗。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(Suppl 12): 277-300.

[2] Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target[J]. JCI Insigh, 2018, 3(15): e120858.

[3] Shine R, Ranjit J, Sameep S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer[J]. ImmunoTargets Ther, 2018, 7: 63-75.

[4] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17)：1675-1684.

[5] 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.

[6] 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, 2015, 387(10027): 1540-1550.

[7] 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, 389 (10066): 255-265.

[8] 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, 2017, 4(2): 210-216.

[9] Julien M, Alexander D, Laurent M, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (Immuno Target) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_Suppl): 9010.

[10] Yatabe Y, Kerr KM, Utomo A, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(3): 438-445.

[11] Peters S, Gettinger S, Johnson M L, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(24): 2781-2789.

[12] 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.

[13] 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, 2016, 12(2): 403-407.

[14] 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.

[15] Gettinger S, Chow LQ, Borghaei H, et al. Safety and response with nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (Pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Intern J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(5): S34-S35.

[16] Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 136O Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): S115.

[17] Gibbons DL, Chow LQ, Kim DW, et al. 57O Efficacy, safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab [D]), a human IgG1 anti-programmed cell death-ligand-1 (PD-L1) antibody, combined with gefitinib (G): A phase I expansion in TKI-naive patients (pts) with EGFR mutant NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): S79.

[18] Ma BBY, Rudin CM, Cervantes A, et al. 441O Preliminary safety and clinical activity of erlotinib plus atezolizumab from a Phase Ib study in advanced NSCLC[J]. Ann Oncol, 2016, 27 (Suppl_9): 594.

[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] Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25 (10): 1935-1940.

[22] 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.

[23] Dong ZY, Zhang JT, Liu SY, et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

cancer[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(11): e1356145.

[24] Toki M, Mani N, Smithy J, et al. Immune marker profiling and programmed death ligand 1 expression across NSCLC mutations[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1884-1896.

[25] Jiang L, Su X, Zhang T, et al. PD-L1 expression and its relationship with oncogenic drivers in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26845-26857.

[26] 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 (NSCLC): A retrospective analysis[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(18): 4585-4593.

[27] Marcelo V, Alexandre R, Jacqulyne P, et al. EGFR and HER-2 exon 20 mutations are associated with distinct patterns of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol，2018，36(15_suppl)：9052.

[28] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4247-4253.

[29] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2385-2394.

[30] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 29-39.

[31] 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: 4014-4021.

[32] Marzec M, Zhang Q, Goradia A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1)[J]. Proc Natl Acad Sci, 2008, 105(52): 20852-20857.

[33] Roussel H, De Guillebon E, Biard L, et al. Composite biomarkers defined by multiparametric immunofluorescence analysis identify ALK-positive adenocarcinoma as a potential target for immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(4): e1286437.

[34] 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.

[35] Koh J, Go H, Keam B, et al. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status[J]. Modern Pathol, 2015, 28: 1154-1166.

[36] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with, ALK, or, ROS1, rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1654-1667.

[37] Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370)[J]. J Thorac Oncol, 2018, 3(5): 682-688.

[38] Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety datafrom the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) inuntreated advanced ALK^+ NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2018，36(15_Suppl): 9043.

[39] Yang S, Yu X, Fan Y, et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcome in patients with advanced lung adenocarcinoma and KRAS mutation[J]. J Cancer, 2018, 9(16): 2930-2937.

[40] Parra ER, Villalobos P, Zhang J, et al. Immunohistochemical and image analysis-based study demonstrate that several immune checkpoints are co-expressed in non-small cell lung carcinoma tumors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(6): 779-791.

[41] Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(12): 1726-1735.

[42] Skoulidis F, Byers LA, Diao L, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities[J]. Cancer Discov, 2015, 5(8): 860-8877.

[43] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. Cancer Discov, 8(7): 822-835.

[44] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. STK11/LKB1 deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 999-1008.

[45] Gool ICV, Eggink FA, Freeman-Mills L, et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(14): 3347-3355.

[46] Mehnert JM, Panda A, Zhong H, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2334.

[47] Dong ZY, Zhong W, Zhang XC, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2016, 23(12): 3012-3024.

[48] Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A Meta-analysis and review[J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 48248-48252.

[49] 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.

[50] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(26): 3574-3579.

[51] Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7): 1307-1316.

[52] Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes[J]. Modern Pathol, 2016, 29(9): 1104-1112.

[53] Massi D, Brusa D, Merelli B, et al. PD-L1 marks a subset of melanomas with a shorter overall survival and distinct genetic and morphological characteristics[J]. Ann Oncol, 2014, 25(12): 2433-2442.

[54] Atefi M, Avramis E, Lassen A, et al. Effects of MAPK and PI3K pathways on PD-L1 expression in melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13): 3446-3457.

[55] Puzanov I, Callahan MK, Linette G P, et al.Combining targeted and immunotherapy: BRAF inhibitor dabrafenib (D)±the MEK inhibitor trametinib (T) in combination with ipilimumab (Ipi) for V600E/K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (MM)[J]. J Trans Med, 2015, 13(S1): 1-2.

[56] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 1345-1356.

[57] Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, et al. BRAF, mutant lung cancer: PD-L1 expression, tumor mutational burden, microsatellite instability status and response to immune check-point inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13 (8): 1128-1137.

[58] Arnaoutakis K. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 371(21): 683-684.

[59] Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(23): 2613-2618.

[60] Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2085-2091.

[61] Hirsch FR, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10048): 1012-1024.

（本文编辑 陈丽文）

本文引用：李语馨, 张乐蒙, 陈建华. 免疫检查点抑制剂治疗驱动基因阳性晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(4): 418-425. DOI: 10.11817/j. issn. 1672-7347.2020.190054

Cite this article as: LI Yuxin, ZHANG Lemeng, CHEN Jianhua. Research progress in immune checkpoint inhibitors in the treatment of oncogene-driven advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2020, 45(4): 418-425. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190054

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.