

# 免疫检测点抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移研究现状及进展

黄 劲, 张 莉\*

新疆医科大学第一附属医院干部保健中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

## 摘 要

目的: 免疫检查点抑制剂(ICIs)用于非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移(BMs)仍有争议。本研究旨在探讨ICIs对合并脑转移的NSCLC的疗效。评估脑转移对ICIs结果的影响。方法: 通过查阅大量国内外文献, 以确定评估ICIs对NSCLC脑转移的疗效或脑转移与ICIs结果之间关系。结论: ICIs作为单一治疗策略或与其他治疗(即化疗或其他具有不同机制的ICI)联合, 已成为无靶向驱动基因改变的NSCLC的标准治疗。ICIs作为单一治疗可能对活动性脑转移有效。

## 关键词

非小细胞肺癌, 免疫检测点抑制剂, 脑转移

## Research Current Status and Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Brain Metastases

Jin Huang, Li Zhang\*

Cadre Health Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC)

\*通讯作者。

with brain metastases (BMs) remains controversial. The objective of this study was to investigate the efficacy of ICIs in NSCLC with brain metastases and evaluate the effect of brain metastases on ICIs outcomes. Methods: A large number of domestic and foreign literatures were reviewed to determine the efficacy of ICIs in treating BMS in NSCLC or the relationship between BMS and ICIs results. Conclusions: ICIs has become the standard treatment for NSCLC without targeted driver changes as a single treatment strategy or in combination with other treatments (*i.e.*, chemotherapy or ICI with different mechanisms). ICIs may be effective as a monotherapy for active BMS.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Brain Metastasis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)易发生脑转移, 约 10%~20%的 NSCLC 患者初诊时即可发生脑转移, 随着疾病进展, 脑转移的发生率可高达 30%~50% [1]。NSCLC 脑转移的管理具有挑战性, 因为这种常见的并发症会对生活质量产生负面影响, 并可能危及生命[2]。免疫检查点抑制剂(ICIs)改变了晚期 NSCLC 的管理。然而, 从大多数 ICI 试验中排除活动性脑转移(BM)患者, 妨碍了结果的泛化。因此, 各种适当的现时研究和临床试验正在发展, 以评估肿瘤反应。越来越多令人鼓舞的结果表明, ICIs 可能在高 PD-L1 表达和低 CNS 疾病负担的特定患者的中枢神经系统(CNS)中较为活跃。随着 ICIs 在伴有 BM 的 NSCLC 患者中的广泛应用, 出现了许多重要的问题, 比如对单一 ICI 的临床反应, ICIs 联合化疗或放疗的使用, 局部和全身治疗组合的生物学机制和适当的排序, 以及安全性和毒性。本文综述了系统性 ICIs 治疗伴有 BM 的 NSCLC 患者的进展, 讨论了与疗效和毒性相关的因素, 并探讨了未来的发展方向[3]。

## 2. ICIs 治疗 NSCLC 脑转移的机制

由于血脑屏障限制了药物进入脑组织, 化疗药物伴有 BM 的 NSCLC 患者中活性较低, 如培美曲塞在颅脑内分布只有在血液中分布的 10%。与其将其他化疗药物联用时能提高 BM 患者反应率至 40%, 但反应时间仍较为短暂[4]。与化疗双药联用相比, 靶向药 TKI 治疗驱动基因阳性的 NSCLC 患者拥有更好的疾病控制率, 但第一代 EGFR-TKI 的脑脊液渗透率较低, 故并不能很好地控制脑转移, 而第三代 EGFR-TKI 虽然控制脑转移的能力强于第一代, 但仍然只能够覆盖具有靶向驱动突变的患者[5]。而传统单克隆抗体的分子量更是远大于化疗药及 TKI, 更难以穿透血脑屏障以控制脑转移。

新型 ICIs 的出现改变了目前肿瘤治疗的局限性, 近年来, 由于引入了靶向程序性死亡-1 (PD-1)和程序性死亡配体 1 (PD-L1)通路的免疫疗法, 晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床护理取得了重大进展。一些细胞, 免疫组织化学, 突变和基于表达的方法已经被提出来预测免疫检查点抑制的反应[6]。PD-1 抑制剂免疫治疗目前是晚期 NSCLC 患者一线使用的标准治疗方法, 无论是单药还是联合化疗。一些扩大的访问项目和观察性研究检查了使用单药 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者, 发现脑转移患者与无脑转移患者的临床结果(包括疗效和安全性)相似, 这突出表明 PD-1 和 PD-L1 抑制剂对 CNS 疾病患者

都有效[7]。此外,有团队发现脑转移患者与原发肿瘤 PD-L1 的表达水平一致性高达 80%以上,这些都可能是增强 PD-1/PD-L1 的机制[8]。

### 3. 脑转移灶的免疫微环境

脑转移的炎症微环境脑实质中的免疫反应受到严格调控,以防止该器官中压倒性的和潜在的破坏性免疫反应,该器官几乎没有恢复能力[9]。重要的是,脑实质不是一个主动抑制任何免疫反应的免疫特权器官,而是启动和调节免疫反应。因此,靶向脑转移灶炎性肿瘤微环境作为治疗靶点,必须考虑与颅外恶性肿瘤炎性肿瘤微环境相比的几个独特因素[10]。免疫逃逸是癌症的一个新特征。脑转移起始细胞必须多次促进免疫逃逸过程。转移性扩散的过程实际上可能得到免疫系统的支持,因为肿瘤相关的巨噬细胞被证明有助于血管系统的内渗和外渗[11]。而脑转移瘤微环境中的小胶质细胞功能包括抗原呈递、通过表达一氧化氮(NO)和超氧化物的细胞毒性以及吞噬功能[12]。PD-1 是一种免疫检查点受体,表达于激活的 B-和 t 细胞中,通过与癌细胞上的 PD-L1 配体结合,抑制 t 细胞的激活,导致免疫抑制。因此,PD-1/PD-L1 通路的激活是包括 NSCLC 肿瘤在内的人类恶性肿瘤用来逃避免疫系统控制的一种机制[13]。

## 4. ICI 治疗 NSCLC 脑转移的应用

### 4.1. ICIs 单药治疗 NSCLC 脑转移

当前 NSCLC 的治疗已进入免疫治疗时代,对于肺癌脑转移患者,最新证据表明,基于多变量分析,接受 PD-1/PD-L1 单抗单药治疗的 NSCLC 患者,脑转移的存在与较差的生存率无关。KEYNOTE-001、KEYNOTE-010、KEYNOTE-024 和 KEYNOTE-042 研究均已经证实了帕博利珠单抗单药在晚期 NSCLC 中的疗效,4 项研究均允许脑转移患者入组,为了进一步观察帕博利珠单抗单药在 PD-L1 表达阳性(TPS  $\geq$  1%)非小细胞肺癌脑转移患者中的疗效,研究者对这 4 项研究进行了汇总分析。共计 3170 例患者纳入该汇总分析,293 例(9.2%)患者基线时有脑转移,2877 例(90.8%)患者基线无脑转移。数据截止时的中位随访时间为 12.9 个月(0.1~43.7 个月),相比化疗,帕博利珠单抗改善了基线有和没有脑转移患者的总生存期(OS)。该项汇总分析的结果表明,对于 PD-L1 TPS  $\geq$  1%、未经治疗或经治的非小细胞肺癌稳定脑转移患者,相比单纯化疗,帕博利珠单抗单药能够改善治疗结局,同时具有更少的不良事件[14]。

### 4.2. ICIs 联合化疗治疗 NSCLC 脑转移

在 KEYNOTE-189 的最新分析中,与安慰剂加培美曲塞铂相比,派姆单抗加培美曲塞铂作为转移性非鳞 NSCLC 的一线治疗,在没有致敏 EGFR/ALK 改变的情况下,继续显示出 OS 和 PFS 的显著改善。在派姆单抗联合组中,中位 OS 和 PFS 大约增加了一倍,并且在 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性疾病患者以及肝/脑转移患者中观察到这种获益。与安慰剂联合组相比,派姆单抗联合组 PFS-2 明显改善。安全性结果与之前的中期分析一致,并表明派姆单抗和培美曲塞铂联合使用具有可控的毒性[15]。

### 4.3. ICIs 联合放疗治疗 NSCLC 脑转移

免疫治疗在转移性癌症人群中的应用越来越多,导致越来越多的患者接受免疫治疗和逐步定向放射手术(SRS)联合治疗脑转移。据估计,44%的转移性癌症患者有资格接受免疫检查点抑制剂治疗[16]。此外,免疫疗法已进入新诊断的 NSCLC 转移性疾病的标准治疗的前期设置。最近发现,SRS 联合免疫检查点抑制剂与改善生存结局、降低新脑转移的发生率、减少对挽救性治疗的需求有关,但也与治疗[17]相关的毒性增加有关。ICI 与 SRS 联合的一个潜在好处是增强抗原呈递和免疫启动的可能性[18]。Nivolumab 可以穿透脑脊液,允许潜在的颅内抗原反应[19],ICI 可能通过外周激活的 T 细胞穿过血脑屏

障影响中枢神经系统。这些机制可以解释对远距脑控制的影响[20]。尽管联合放射手术和 ICI 已越来越多地使用, 但尚无前瞻性研究报道这种联合治疗的疗效数据。先前的回顾性研究对这种联合治疗的疗效有不同的结论。单一机构研究结果的解释受到并发 ICI 定义的差异和患者群体的差异的限制。一项系统综述和荟萃分析评估了并发 ICI 和 SRS (1 个月内)与非并发 ICI 的效果, 确定了 8 项回顾性研究, 并表明并发 ICI 和 SRS 与 12 个月的总生存获益相关(OR 1.74; P = 0.011), 而两组之间的局部和远处无进展生存期均具有可比性[21]。

## 5. 讨论

总之, 一些肺癌脑转移存在免疫活性微环境, 理论上可以通过免疫检查点抑制剂等免疫调节疗法靶向。然而, 要理解和克服潜在的阻力机制, 还需要更深入地了解大脑高度调控的微环境中的特定机制。临床试验中免疫检查点抑制剂的早期结果显示, 非小细胞肺癌脑转移的颅内活性。目前有几项正在进行的临床试验正在研究免疫检查点阻断在脑转移中的作用。大量回顾性病例表明免疫检查点抑制剂与放疗联合使用是安全的。需要前瞻性研究来进一步证实这种方法的安全性, 并确定最佳辐射方式的时间和剂量。

## 参考文献

- [1] 盛佳敏, 俞晓晴, 李晖, 范云. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 脑转移的免疫机制与临床研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(11): 976-982.
- [2] Li, W. and Yu, H. (2020) Separating or Combining Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) and Radiotherapy in the Treatment of NSCLC Brain Metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 137-152. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03094-9>
- [3] Li, J., Wang, M., Xu, S., et al. (2022) The Strategies and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors for Brain Metastases in NSCLC. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 841623. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841623>
- [4] Eguren-Santamaria, I., Sanmamed, M.F., Goldberg, S.B., et al. (2020) PD-1/PD-L1 Blockers in NSCLC Brain Metastases: Challenging Paradigms and Clinical Practice. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4186-4197. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0798>
- [5] Ohe, Y., Imamura, F., Nogami, N., et al. (2019) Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI as First-Line Treatment for EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Japanese Subset. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 29-36. <https://doi.org/10.1093/jco/hyy179>
- [6] Duruisseaux, M., Martínez-Cardús, A., Calleja-Cervantes, M.E., et al. (2018) Epigenetic Prediction of Response to Anti-PD-1 Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Retrospective Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 771-781. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30284-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30284-4)
- [7] Goldberg, S.B., Schalper, K.A., Gettinger, S.N., et al. (2020) Pembrolizumab for Management of Patients with NSCLC and Brain Metastases: Long-Term Results and Biomarker Analysis from a Non-Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 655-663. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30111-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30111-X)
- [8] Mansfield, A.S., Aubry, M.C., Moser, J.C., et al. (2016) Temporal and Spatial Discordance of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression and Lymphocyte Tumor Infiltration between Paired Primary Lesions and Brain Metastases in Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 1953-1958. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw289>
- [9] Galea, I., Bechmann, I. and Perry, V.H. (2007) What Is Immune Privilege (Not)? *Trends in Immunology*, **28**, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004>
- [10] Berghoff, A.S. and Preusser, M. (2015) The Inflammatory Microenvironment in Brain Metastases: Potential Treatment Target? *Chinese Clinical Oncology*, **4**, 21.
- [11] Noy, R. and Pollard, J.W. (2014) Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy [Published Correction Appears in *Immunity*. 2014 Nov 20, 41(5): 866]. *Immunity*, **41**, 49-61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>
- [12] Loriger, M. and Felding-Habermann, B. (2010) Capturing Changes in the Brain Microenvironment during Initial Steps of Breast Cancer Brain Metastasis. *The American Journal of Pathology*, **176**, 2958-2971. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090838>

- 
- [13] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [14] Mansfield, A.S., Herbst, R.S., de Castro, G., *et al.* (2021) Outcomes with Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC with Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. *JTO Clinical and Research Reports*, **2**, Article ID: 100205. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100205>
- [15] Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., *et al.* (2020) Updated Analysis from KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1505-1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>
- [16] Abdulhaleem, M., Johnston, H., D'Agostino, R., *et al.* (2022) Local Control Outcomes for Combination of Stereotactic Radiosurgery and Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, **157**, 101-107. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03951-7>
- [17] LeCompte, M.C., Hughes, R.T., Farris, M., *et al.* (2020) Impact of Brain Metastasis Velocity on Neurologic Death for Brain Metastasis Patients Experiencing Distant Brain Failure after Initial Stereotactic Radiosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, **146**, 285-292. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03368-9>
- [18] Sun, C., Zhou, F., Li, X., *et al.* (2020) PD-1/PD-L1 Inhibitor Combined with Chemotherapy Can Improve the Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 12777-12786. <https://doi.org/10.2147/OTT.S286600>
- [19] Taube, J.M., Klein, A., Brahmer, J.R., *et al.* (2014) Association of PD-1, PD-1 Ligands, and Other Features of the Tumor Immune Microenvironment with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Clinical Cancer Research*, **20**, 5064-5074. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>
- [20] Le, A., Mohammadi, H., Mohammed, T., *et al.* (2022) Local and Distant Brain Control in Melanoma and NSCLC Brain Metastases with Concurrent Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibition. *Journal of Neuro-Oncology*, **158**, 481-488. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04038-z>
- [21] van Bussel, M.T.J., Beijnen, J.H. and Brandsma, D. (2019) Intracranial Antitumor Responses of Nivolumab and Ipilimumab: A Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Perspective, a Scoping Systematic Review. *BMC Cancer*, **19**, 519. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5741-y>