

·综述·

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的 临床研究进展

李娜^{1,2}, 陈三妹¹

作者单位
1. 武汉大学人民医院
肿瘤中心
武汉 430060
2. 湖北省肿瘤精准
医学研究中心
武汉 430200
收稿日期
2021-08-03
通讯作者
陈三妹
1781794477@
qq.com

摘要 脑转移是非小细胞肺癌(NSCLC)常见的并发症之一,预后较差。近年来,程序性死亡因子-1(PD-1)/程序性死亡因子配体-1(PD-L1)免疫检查点抑制剂(ICI)已逐渐发展为NSCLC的一线治疗,但在脑转移中的疗效尚未明确。本综述即对PD-1/PD-L1抑制剂在NSCLC脑转移治疗中的研究进展进行总结。
关键词 非小细胞肺癌;脑转移;程序性死亡因子-1/程序性死亡因子配体-1
中图分类号 R741;R741.05;R73 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210710
本文引用格式:李娜, 陈三妹. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(10): 600-602.

中国肺癌死亡总人数占有恶性肿瘤死亡人数的26.62%,其死亡率高的原因主要包括复发和远处转移,脑转移是常见的复发和转移部位^[1]。晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的脑转移率高达30%~64%,预后不良^[2]。手术、化疗、立体定向放疗和靶向治疗等虽也能改善患者临床状态,但因副作用、耐药及脑脊液渗透率低等问题不能很好的控制疾病进展和延长寿命^[3],因此亟待新的治疗手段。

免疫治疗是NSCLC的核心疗法之一。以程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitor, ICI)为代表的单一免疫疗法或联合免疫疗法能显著改善晚期NSCLC患者的预后。对于PD-L1≥50%,无EGFR或ALK突变的晚期NSCLC患者,美国临床肿瘤学会和国家综合癌症网络均建议将Pembrolizumab单药或联合化疗作为一线治疗的首选^[4],也有研究证明ICI对脑转移患者也安全有效^[5]。本文着重总结PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC脑转移的临床进展。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 脑转移的可能性

因为血脑屏障限制了药物进入脑组织,化疗药物在脑转移患者中的活性较低^[6],如培美曲塞颅内分布只有血浆分布的10%。将化疗药物联用时能提高脑转移患者反应率至40%,但反应时间短暂^[7]。与铂类双药化疗相比,靶向药TKI治疗驱动基因阳性的NSCLC有更好的疾病控制率^[8],但是第1代EGFR-TKI由于脑脊液渗透率低不能很好的控制脑转移^[3],第3代EGFR-TKI能较好地控制脑和脑膜转移^[9],但也只能覆盖具有靶向驱动突变的患者。单克隆抗体的分子量远大于化疗药和TKI,更难穿透血脑屏障,例如rituximab渗透率只有血浆的

0.1%~0.7%^[10]。因此,传统靶向肿瘤细胞单克隆抗体的脑局部活性较低^[11]。

新型ICI单克隆抗体彻底改变了肿瘤治疗。虽然其脑脊液渗透率也非常低,如有报道其脑脊液和血浆比范围为1:52~1:299^[12],但其作用评价参数并非其脑脊液的渗透率,而是激活的免疫细胞活性。在正常脑实质中,有少量淋巴细胞存在于血管周围的Virchow-Robin间隙,在特定病理条件下如癌症,抗原特异性淋巴细胞可以广泛浸润中枢神经系统(central nervous system, CNS),且颅内免疫细胞的激活可以不依赖与脑肿瘤细胞直接接触。因为在硬脑膜中也存在淋巴管,可能允许呈递CNS抗原至外周淋巴系统,在更容易接近的颅外转移灶中启动免疫识别^[13],且先天的免疫物质如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6和IL-1可与脑微血管内皮细胞结合削弱血脑屏障,便于颅外T细胞启动与运输至CNS^[14],CD4⁺细胞还可以通过局部产生干扰素- γ 促进其他淋巴细胞的脑浸润,淋巴细胞越多,其总生存期(overall survival, OS)越长^[15]。此外,ICI的临床获益与PD-L1的表达量呈量-效关系^[16]。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^[17],这些都可能是增强抗PD-1/PD-L1疗效的机制。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 NSCLC 脑转移的临床进展

2.1 ICI治疗稳定性脑转移患者

目前尚无PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC脑转移患者的前瞻性III期随机对照研究,大部分相关数据来源于晚期NSCLC的大型III期随机对照研究中的脑转移亚组分析和真实世界的临床研究数据,并且入组的是稳定性脑转移患者。

一线治疗临床试验中,Keynote-024纳入稳定性脑转移患者28例(占总人群9.1%),总人群Pembrolizumab组的无进展生存期(progression free

survival, PFS)和OS显著优于铂类双药化疗组,但在脑转移患者亚组中,ICI治疗患者的OS并未明显高于化疗患者^[18];Keynote-189试验招募了109例稳定性脑转移患者(占总人数的17.5%),总人群Pembrolizumab联合铂类双药化疗的PFS和OS明显优于铂类双药化疗组,脑转移患者亚组的ICI联合化疗组患者的OS明显优于仅化疗组^[19];其他临床试验如CheckMate 026、CheckMate 227和Keynote-021也纳入了脑转移患者,但未报告其疗效。

二线及以上治疗的ICI实验也纳入了脑转移患者。例如OAK试验中有10%是脑转移患者,接受Atezolizumab治疗的患者OS明显长于多西他赛治疗的患者,全身不良反应(adverse event, AE)在有脑转移患者中无差异,但CNS AE在有脑转移患者组比无脑转移患者组更常见,且有3%的脑转移患者有3级治疗相关的CNS AE^[20]。CheckMate 017、057和063研究纳入脑转移患者数均偏少,对其脑转移患者人群进行合并分析后发现Nivolumab组较多西他赛组OS有获益趋势,33%的脑转移患者无脑部进展,但有55%有进展,CNS AE均为1~2级^[21]。

一项来自意大利真实世界的扩展访问计划纳入了预先接受治疗的1588例晚期NSCLC,包括409例脑转移患者,有276例接受了Nivolumab治疗。24个月后,总体脑转移患者的OS为8.6个月,1年OS率为43%,接受免疫治疗组OS为16.2个月,1年OS率为62%^[22]。

以上结果显示,ICI治疗NSCLC脑转移患者疗效可观并安全,但由于纳入的脑转移患者人数有限,纳入标准严格,尚无法反映NSCLC脑转移患者整体人群ICI的疗效。

2.2 ICI治疗活动性脑转移患者

尽管脑转移发生率很高,但活动性脑转移(未经治疗或先前局部治疗后进展)患者通常被排除在上述ICI NSCLC临床试验之外,是因为在开始全身治疗前,通常需要对这部分患者提前用类固醇控制脑转移患者症状,这可能会影响ICI治疗疗效,或者加重CNS假性进展^[23]影响ICI疗效观察;此外,这部分患者局部治疗例如全脑放射治疗(whole brain radiation, WBRT)或立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)后,因为缺乏将颅内放疗与ICI结合的安全性证据则未对其进行ICI治疗。

2016年,有一篇回顾性研究评价了5例Nivolumab治疗新发或新进展的NSCLC伴活动性脑转移患者的疗效和安全性,所有患者无预先皮质类固醇治疗或者局部治疗^[24]。结果观察到了完整缓解和部分缓解2种颅内反应,1例病情稳定了10周,2例在治疗24周和28周后出现了CNS进展,与全身进展一致。未观察到3级以上AE,提示Nivolumab在未经治疗的NSCLC脑转移患者中可能具有良好的疗效及安全性。同年,一项最具有说服力的II临床试验(NCT02085070)评价了Pembrolizumab单药在未经治疗的NSCLC脑转移患者中的疗效和安全性^[25]。研究招募了18例PD-L1阳性NSCLC患者,均至少有1个直径5~20 mm的未经治疗或进展的脑转移病灶。其中6例获得了持久的颅内反应,全身应答率(response rate, RR)达33%,只有1例在颅外病变有效时出现CNS进展,神经系统AE均低于2级,极大支持全

身免疫治疗可能对活动性脑转移患者起作用。2018年,另有一项II临床试验(NCY02085070)评估Pembrolizumab治疗既往接受过治疗的NSCLC活动性脑转移患者的疗效和安全性,包括34例PD-L1阳性和5例PD-L1阴性患者,颅内病变直径5~20 mm^[26]。34例阳性患者有10例有颅内反应,PFS为10.7个月,RR为29.4%;所有阳性患者中位OS为8.9个月,31%患者存活超过2年;5例阴性患者未观察到颅内反应,其中2例存活超过1年,治疗耐受性良好,且无治疗相关CNS AE>1级。这提示Pembrolizumab治疗NSCLC脑活动性转移疗效较好且安全。但以上都不包括>20 mm脑转移患者,且没有进行局部预防性治疗。在PD-1/PD-L1单克隆抗体被批准用于晚期NSCLC二线治疗后,有许多真实世界的数据也证实了ICI对活动性脑转移患者显示出不同的活性^[26-28]。

2019年,一项研究纳入了1025例晚期NSCLC患者,其中包括255例脑转移患者,39.2%为活动性脑转移患者,14.3%有CNS症状,27.4%接受过类固醇的治疗,中位随访时间15.8个月^[29]。结果显示,有脑转移患者与无脑转移患者的全身客观缓解率(objective response rate, ORR)相似,分别为20.6%和22.7%,活动性脑转移患者颅内ORR达27.3%。活动性脑转移患者比稳定性脑转移患者更容易发生颅内进展,脑转移患者亚组多变量分析中,皮质醇的使用与较差OS相关,稳定性脑转移患者与较好的OS相关。结果提示,ICI治疗的NSCLC中有无脑转移与较差的生存期不相关,ICI在脑转移患者中也显示了可观的疗效,但稳定性脑转移患者比活动性脑转移患者的患者效果更好。

2.3 ICI联合放疗

常规放疗除具有细胞毒性作用外,可通过诱导免疫原性细胞死亡或破坏免疫抑制肿瘤微环境来发挥免疫调节作用,甚至还可以将非免疫原性肿瘤微环境转化为免疫原性微环境,增强免疫治疗的活性^[30]。ICI的反应通常发生在治疗开始的3~4个月,然而不能让有症状的脑转移患者任其发展,因此需要ICI结合放疗使用^[31]。

关于ICI与放疗治疗脑转移患者安全性和可行性数据较少。在I期Keynote-001试验中,与未接受放疗的患者相比,在Pembrolizumab治疗前接受任何放疗(颅外或颅内)的患者预后更好^[32]。有研究回顾性纳入NSCLC脑转移患者17例,在抗PD-1/PD-L1治疗之前、期间和之后进行SRT^[33],单因素分析显示,ICI同步SRT较ICI之前进行SRT明显延长了患者的OS,且未发现CNS AE。另一回顾性研究纳入了接受SRT的非活动性脑转移患者260例,其中181例仅接受了SRT,28例接受了同步治疗(接受SRT的2周内使用ICI),51名接受非同步治疗^[34]。结果显示,同步治疗与免疫相关AE和CNS毒性不相关,仅接受SRT、接受非同步治疗和同步治疗的12个月的局部PFS分别为82%、88%和79%,中位OS分别为12.9、14.5和24.7个月,多因素分析显示,同步治疗OS比仅SRT和非同步治疗明显提升,且同步治疗未与免疫相关AE或急性神经毒性AE,3%患者出现了放射性脑坏死,但在不同组之间无显著差异。最近发表的回顾性研究包括了163例NSCLC脑转移患者^[35]。但该研究未报告疗

效,只有安全性数据,各等级AE发生率无显著差异。但也有回顾性报告提示,ICI会加重放射性脑坏死^[36]。因此,ICI联合放疗还是需要警惕放射性脑坏死的发生。

3 讨论

有关ICI治疗NSCLC脑转移的证据十分有限,缺乏前瞻性随机研究的数据。根据现有数据,ICI对活动性和稳定性脑转移患者有较好疗效,与局部放疗联合也能较好的改善OS。

参考文献

- [1] Liang H, Song X, Zhang Y, et al. Real-world data on EGFR/ALK gene status and first-line targeted therapy rate in newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients in Northern China: A prospective observational study[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10: 1521-1532.
- [2] Tsakonas G, De Petris L, Ekman S. Management of brain metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC)- From local treatment to new systemic therapies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 122-131.
- [3] Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R, Stencel K. Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22.
- [4] Saxena P, Singh P K, Malik P S, et al. Immunotherapy Alone or in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21: 69.
- [5] Goldberg S B, Gettinger S N, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 976-983.
- [6] Quail D F, Joyce J A. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31: 326-341.
- [7] Eguren-Santamaria I, Sanmamed M F, Goldberg S B, et al. PD-1/PD-L1 Blockers in NSCLC Brain Metastases: Challenging Paradigms and Clinical Practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 4186-4197.
- [8] Liu X, Wang P, Zhang C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 50209-50220.
- [9] Ohe Y, Imamura F, Nogami N, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49: 29-36.
- [10] Rubenstein J L, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment[J]. *Blood*, 2003, 101: 466-468.
- [11] Gelmon K A, Boyle F M, Kaufman B, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1574-1583.
- [12] Pluim D, Ros W, van Bussel M, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for the quantification of nivolumab and pembrolizumab in human serum and cerebrospinal fluid[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 128-134.
- [13] Iwasaki A. Immune Regulation of Antibody Access to Neuronal Tissues[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23: 227-245.
- [14] Crino L, Bronte G, Bidoli P, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 35-40.
- [15] Iwasaki A. Immune Regulation of Antibody Access to Neuronal Tissues[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23: 227-245.
- [16] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A G, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1823-1833.
- [17] Mansfield A S, Aubry M C, Moser J C, et al. 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[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 1953-1958.
- [18] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A G, et al. Pembrolizumab

- versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1823-1833.
- [19] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 2078-2092.
- [20] 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: 255-265.
- [21] Horn L, Spigel D R, Vokes E E, 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]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 3924-3933.
- [22] Grossi F, Genova C, Crino L, et al. Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 123: 72-80.
- [23] Hochmair M J, Schwab S, Burghuber O C, et al. Symptomatic pseudo-progression followed by significant treatment response in two lung cancer patients treated with immunotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2017, 113: 4-6.
- [24] Dudnik E, Yust-Katz S, Nechushtan H, et al. Intracranial response to nivolumab in NSCLC patients with untreated or progressing CNS metastases[J]. *Lung Cancer*, 2016, 98: 114-117.
- [25] Goldberg S B, Gettinger S N, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 976-983.
- [26] Goldberg S B, Gettinger S N, Mahajan A, et al. Durability of brain metastasis response and overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36S.
- [27] Geier M, Descourt R, Corre R, et al. Real-Life Intracerebral Efficacy of Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13S: S384-S385.
- [28] Henon C, Mezquita L, Auclin E, et al. Impact of Baseline Leptomeningeal and Brain Metastases on Immunotherapy Outcomes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 122: S2417.
- [29] Hendriks L, Henon C, Auclin E, et al. Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14: 1244-1254.
- [30] Dabaja B S, Ha C S, Thomas D A, et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma[J]. *Cancer*, 2002, 94: 2738-2744.
- [31] Kordbacheh T, Honeychurch J, Blackhall F, et al. Radiotherapy and anti-PD-1/PD-L1 combinations in lung cancer: building better translational research platforms[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: 301-310.
- [32] Shaverdian N, Lisberg A E, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 895-903.
- [33] Ahmed K A, Kim S, Arrington J, et al. Outcomes targeting the PD-1/PD-L1 axis in conjunction with stereotactic radiation for patients with non-small cell lung cancer brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133: 331-338.
- [34] Chen L, Douglass J, Kleinberg L, et al. Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100: 916-925.
- [35] Hubbeling H G, Schapira E F, Horick N K, et al. Safety of Combined PD-1 Pathway Inhibition and Intracranial Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13: 550-558.
- [36] Martin A M, Cagney D N, Catalano P J, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1123-1124.

(本文编辑:唐颖馨)