

· 肺癌研究进展 ·

# 非小细胞肺癌脑转移的免疫治疗现状及进展

陈旭澜, 李泞甫, 肖剑波, 杨明俊, 皈燕

川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000

**摘要:** 肺癌最常见的分型为非小细胞型肺癌(NSCLC),占肺癌的80%~85%,而且在发展过程中肿瘤极易转移至脑部,严重影响患者的治疗预后以及生存质量。目前,肺癌脑转移的主要治疗方案是手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗。近年来,免疫检查点抑制剂的应用取得了突破,一些联合免疫疗法已经获得临床批准。根据《中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识》,已有一定的研究显示免疫治疗可应用于晚期NSCLC的治疗。免疫治疗犹如一把双刃剑,其实际临床意义仍需进一步探讨,本文回顾了非小细胞肺癌脑转移的免疫疗法的进展,探究肺癌脑转移患者更合理的临床治疗方案。

**关键词:** 非小细胞型肺癌;脑转移;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;程序性细胞死亡受体;放疗;化疗;靶向治疗;抗血管生成治疗  
中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)06-0821-06

## Immunotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer: current status and advances

CHEN Xulan, LI Ningfu, XIAO Jianbo, YANG Mingjun, GUI Yan

Oncology Department, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Corresponding author: GUI Yan, E-mail: 1113906852@qq.com

**Abstract:** The most common subtype of lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC), accounting for 80% to 85% of lung cancer. During the development process, the tumor is easily metastasized to the brain, seriously affecting the treatment prognosis and quality of life of patients. At present, the main treatment options for brain metastasis of lung cancer are surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. In recent years, breakthroughs have been made in the application of immune checkpoint inhibitors, and some combination immunotherapies have been clinically approved. According to the *Chinese Experts Consensus on Immune Checkpoint Inhibitors for Non-small Cell Lung Cancer*, there have been certain studies showing that immunotherapy can be applied to the treatment of advanced NSCLC. Immunotherapy is like a double-edged sword, and its practical clinical significance still needs further exploration. This article reviews the progress of immunotherapy for brain metastasis of NSCLC and explores more reasonable clinical treatment plans for patients with brain metastasis of lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Programmed cell death receptor; Radiotherapy; Chemotherapy; Targeted therapy; Anti angiogenic therapy

**Fund program:** Municipal School Science and Technology Strategic Cooperation Special Free Exploration Project of Nanchong (20SXQT0071)

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率分别居全球第二位、第一位,其中非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的分型,占肺癌的80%~85%<sup>[1]</sup>。据统计,晚期NSCLC患者中,10%~20%的患者在初诊时即存在脑转移,20%~40%的患者在疾病发展过程中出现脑转移<sup>[2]</sup>。一旦发生脑转移,将会导致患者预后不佳,降低生活质量,甚至严重威胁生命。脑转移患者若不予以治疗,中位

生存期为1~2个月<sup>[3]</sup>。目前,治疗肺癌脑转移的主要方法包括外科手术、放射治疗和内科治疗等多个方面的综合治疗,目的是治疗转移灶、改善患者症状、提高患者的生活质量,尽可能的延长患者的生命。根据中、美两国的指南,一般建议有症状的脑转移患者同时接受局部(外科手术和放射治疗)和全身治疗(化疗、抗血管和免疫治疗),而无症状患者可接受全身治疗,必要时结合局部治疗。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.005

基金项目:南充市2020年市校科技战略合作专项自由探索项目(20SXQT0071)

通信作者:皈燕, E-mail: 1113906852@qq.com

出版日期:2023-06-20

在转移性癌症人群中,免疫疗法的使用越来越多。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)改变了肺癌治疗的模式,能使晚期肺癌的治愈率由3%提高到30%左右,比传统疗法更安全、耐受性更好,成为当前研究的热点<sup>[4]</sup>。免疫疗法已经成为新诊断的NSCLC转移性疾病标准治疗的首选<sup>[5]</sup>,已有研究证实全身应用ICIs对于防治NSCLC脑转移可发挥有效作用,可降低新脑转移的发生率<sup>[6]</sup>。

### 1 免疫治疗机制

有学者认为,在肺癌脑转移过程中,肿瘤细胞与颅内星形胶质细胞相互作用,肿瘤细胞分泌的外泌体、趋化因子及一些蛋白质共同改变脑组织微环境,使其成为适合肺癌细胞的转移生长的“土壤”<sup>[7]</sup>。

ICIs并不直接作用于肿瘤,而是激活免疫系统,通过调节免疫途径,增强抗肿瘤免疫应答来对抗肿瘤<sup>[8]</sup>。程序性细胞死亡受体1(programmed cell death-1,PD-1)表达在活化的T细胞上,通过与程序性死亡受体配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)或PD-L2的结合,抑制T细胞的活化,从而降低T细胞的抗肿瘤能力<sup>[9-10]</sup>。PD-1通路的活化是肿瘤细胞及其微环境中的免疫细胞削弱效应T细胞杀伤功能的常见机制,是肿瘤免疫逃逸的重要途径之一<sup>[11]</sup>。PD-L1分子广泛表达于NSCLC,形成抑制性肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME),使肿瘤细胞得以逃避机体免疫杀伤<sup>[12-13]</sup>。

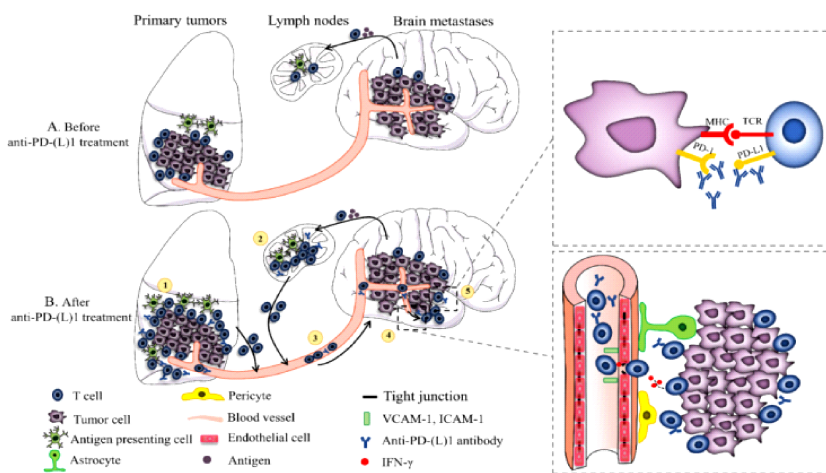
PD-1/PD-L1抑制剂主要通过抑制免疫检查点活性,阻断PD-1/PD-L1信号通路,从而激活机体的免疫系统对抗肿瘤<sup>[14]</sup>。脑转移瘤内的树突状细胞具有强大的抗原递呈能力,抗原递呈细胞活化后,激活T细胞及NK细胞,T细胞及NK细胞均可通过血脑屏障进入脑转移病灶,从而发挥杀伤肿瘤的作用<sup>[13]</sup>。而肿瘤细胞释放到微环境中的因子,如活性氧(reactive oxygen species, ROS)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),这些因子可进一步增强上述过程<sup>[14]</sup>。目前普遍认为PD-L1高表达与ICIs治疗的高

反应率有关<sup>[15]</sup>。有研究表明,ICIs可以促进T细胞(尤其是CD8<sup>+</sup>T细胞)由颅外向颅内募集,使更多T细胞进入颅内杀伤肿瘤<sup>[16]</sup>。近年来也有研究发现硬脑膜中存在淋巴管,称为脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, mLVs)。ICIs可以穿过血脑屏障并作用于脑转移灶,是因为mLVs将脑脊液引入颅外深层淋巴结,且循环中的CD4<sup>+</sup>T细胞也可以穿过血脑屏障<sup>[17]</sup>。见图1。

### 2 免疫单药治疗

当前的ICIs主要为直接靶向于PD-1/PD-L1的抗体药物。迄今为止,已经批准了5种药物用于肺癌脑转移患者:抗PD-1药物帕博利珠单抗(pembrolizumab, K药)和纳武利尤单抗(nivolumab, O药)以及抗PD-L1药物德瓦鲁单抗(durvalumab, I药)、阿替利珠单抗(atezolizumab, T药)和阿维鲁单抗(avelumab)。

免疫单药治疗能明显延长患者的总生存期(OS),OAK试验的一个亚组比较了PD-L1抑制剂阿替利珠单抗与多西他赛治疗肺癌脑转移的临床效果,结果表明阿替利珠单抗有改善OS的趋势<sup>[19]</sup>。一项探索纳武利尤单抗对比多西他赛治疗晚期NSCLC的联合研究中脑转移亚组分析显示,纳武利尤单抗单药非一线治疗在脑转移中的应用可以提高患者的预后,降低新的颅内疾病发生的危险,具有生存获益优势[治疗后颅内客观缓解率(ORR)为16.7%,中位无进展生存期(PFS)和OS为1.6个月、8.0个月]<sup>[20]</sup>。基于KEYNOTE-042试验,帕博利珠单抗已被批准作为PD-L1阳性的晚期NSCLC患者的一线治疗<sup>[21]</sup>。见表1。帕博利珠单抗单一疗法在NSCLC脑转移患者中显示出20%~30%的脑反应率<sup>[22]</sup>。Di等<sup>[23]</sup>报道2例帕博利珠单抗三线治疗晚期NSCLC脑转移获得部分缓解,颅内PFS超过30个月,提示帕博利珠单抗治疗NSCLC脑转移疗效的初步证据。此外,新辅助免疫治疗具有使T细胞和B细胞接触全部肿瘤抗原的潜在优势,多项II期研究探索了新辅助免疫治疗方案并支持早期应用免疫治疗<sup>[24-25]</sup>。



注:A为在抗PD-(L)1治疗前,脑转移瘤的TIME与原发肿瘤相比具有免疫抑制性,T细胞较少,原发肿瘤和脑转移瘤的T细胞都被PD-1/PD-L1轴抑制。B为在抗PD-(L)1治疗后:(1)原发肿瘤中T细胞的激活和增殖。(2)抗PD-(L)1治疗在淋巴结中对T细胞的激活和增殖。(3)活化的T细胞和抗PD-(L)1抗体通过循环系统的运输。(4)活化的T细胞和抗PD-(L)1抗体穿越血脑屏障取决于血管内皮细胞上VCAM-1和ICAM-1的上调,以及血管内皮细胞之间紧密连接的松动。血管内皮细胞之间的紧密连接被T细胞分泌的INF-γ诱导。(5)一部分抗体直接进入大脑并导致T细胞的激活和增殖。抗原提呈细胞(APCs),血管细胞黏附分子-1(VCAM-1),细胞间黏附分子-1(ICAM-1),干扰素γ(INF-γ)。

图1 抗PD-(L)1治疗非小细胞肺癌脑转移的机制<sup>[18]</sup>  
 Fig. 1 Mechanism of anti-PD-(L)1 treatment for brain metastasis in non-small cell lung cancer<sup>[18]</sup>

表1 抗PD-(L)1单抗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究

Tab. 1 Clinical studies of anti-PD-(L)1 monotherapy for brain metastases from non-small cell lung cancer

参考研究	药物	患者例数	PD-L1 表达	mOS(月)	毒性反应(≥3级)
OAK <sup>[19]</sup>	阿替利珠单抗	85	不限	20.1	肺炎<1%,肝炎<1%,结肠炎0
CheckMate 017、057、063 分析 <sup>[20]</sup>	纳武利尤单抗	88	不限	8.4	CNS 0
KEYNOTE-042 <sup>[21]</sup>	帕博利珠单抗	70	≥1%	—	—
NCT02085070 <sup>[26]</sup>	帕博利珠单抗	37	≥1%	9.9	肺炎5%,腹泻或结肠炎2%,全身症状2%,肾上腺功能不全2%,低钾血症2%,高血糖2%

注:中位总生存期(mOS)。

### 3 免疫联合治疗(表2)

3.1 免疫联合免疫治疗 CheckMate 227 研究了抗PD-1 纳武利尤单抗和抗CTLA-4 伊匹木单抗在转移性NSCLC 患者一线治疗中的效用。它纳入了81 例无症状的脑转移患者进行亚组分析,在PD-L1≥1%的NSCLC 脑转移患者中,双免疫联合组的OS 较化疗组长(16.8 个月 vs 13.4 个月)。这是双药ICIs 在NSCLC 脑转移中的首次应用,作为双ICIs 治疗的代表,它们具有良好的疗效和安全性<sup>[27]</sup>。

3.2 免疫联合放射治疗 放疗通过诱导细胞凋亡直接杀死肿瘤细胞,使肿瘤细胞的DNA 双链出现不可修复的断裂,中断细胞周期,从而杀死肿瘤细胞<sup>[28-29]</sup>。根据肺癌脑转移中国治疗指南(2021 年版),对于有明显脑转移症状而颅外病灶稳定的NSCLC 患者,应积极进行局部治疗。脑转移瘤病灶数目≤3 个,可外科手术切除脑转移瘤、全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、立体定向放疗(stereotactic radiosurgery, SRS)或者SRS 联合WBRT。如脑转移瘤病灶数目>3 个,可行SRT 或WBRT<sup>[30]</sup>。KEYNOTE-001 试验的次级分析中发现放疗联合帕博利珠单抗治疗晚期NSCLC 有更好的疗效<sup>[31]</sup>。Schapira 等<sup>[32]</sup>报道了37 例NSCLC 患者,与抗PD-1 治疗前后的SRS 相比,同步予以SRS 和抗PD-1 治疗的OS 更长。一项回顾性研究显示ICIs 前或ICIs 同步SRS 可显著提高CNS 的远期控制率,表明放疗联合ICIs 优于单纯放疗,同步SRS+ICIs 对NSCLC 脑转移疗效最佳,还能降低新发脑转移灶的数量<sup>[33]</sup>。多项临床试验显示同步放疗时间在一个月可能效果更明显。Li 等<sup>[34]</sup>已完成的I 期临床试验则说明双免疫联合放疗使脑转移患者获益明显,当然这需要在前瞻性研究中进一步评估。2019 年ASCO 年会上,Khattab 等<sup>[35]</sup>报告了一项研究,对13 998 例NSCLC 脑转移且接受颅内放疗的患者进行生存分析,发现接受免疫治疗是OS 获益的独立预测因子,证实颅内放疗联合ICIs 治疗有广阔的前景。但是相关研究显示,免疫联合放疗会增加有症状放射性脑坏死风险(20.0% vs 6.7%)<sup>[36]</sup>。然而,一项回顾性研究提出了不同的观点,即SRS 联合ICIs 不会增加NSCLC 脑转移患者OS<sup>[15]</sup>。或许与这些研究没有遵循统一的标准定义同步颅内放疗(CRT)和ICIs 有一定关联。

3.3 免疫联合化学治疗 在脑转移发生的同时,血脑屏障已经开始被破坏。在缺乏致癌驱动突变的肿瘤患者中,化疗仍

然是有效的治疗方式。目前NSCLC 患者的治疗方案主要是以顺铂、卡铂为主的铂类药物为主。KEYNOTE-189 研究的免疫治疗联合化疗组中,有脑转移患者比无脑转移患者的死亡风险分别下降64%和58%,而疾病进展风险分别下降58%和47%<sup>[5]</sup>。KEYNOTE-189 研究的结果显示,对PD-L1 表达<50%的NSCLC 患者来说,帕博利珠单抗联合化疗是很不错的一线治疗选择。KEYNOTE-189 与KEYNOTE-024 研究对比发现,在PD-L1 阳性率≥50%的患者中,帕博利珠单抗联合化疗较帕博利珠单抗单药治疗可提高PFS 和ORR<sup>[37]</sup>。2019 年世界肺癌大会上一项随机III 期研究结果显示,卡瑞利珠单抗(camrelizumab)联合培美曲塞/卡铂一线治疗EGFR/ALK 阴性的晚期非鳞NSCLC 的中位PFS 较单独使用化疗组显著延长(11.3 个月 vs 8.3 个月),达到主要研究终点,次要终点方面,卡瑞利珠单抗+化疗组的ORR、DCR、DOR 及OS 均优于化疗组,且安全性好,显示了良好的应用前景<sup>[37]</sup>。但需要注意的是,ICIs 联合化疗或2 种ICIs 联用也会增加免疫相关不良反应(irAEs)的发生率<sup>[39-40]</sup>。

3.4 免疫联合抗血管生成治疗 肿瘤细胞增殖需要大量的新生血管,而抗血管内皮生长因子(VEGF)在此过程中起着重要的作用<sup>[41]</sup>。贝伐珠单抗是VEGF 的人源化单克隆抗体,基于临床试验结果,成为首个被批准用于肺癌一线治疗的抗血管生成抑制剂,在多瘤种中显示出抗肿瘤活性,它通过抑制VEGF 的活性起到抑制内皮细胞增殖和新生血管生成作用,减少肿瘤微血管生成并抑制转移灶进展,对脑水肿有一定的缓解作用。目前,血管生成抑制剂和免疫疗法的组合在晚期NSCLC 患者中显示出良好的效果<sup>[42-44]</sup>。一项探索性分析报告IMpower 150 提示在其他癌症治疗中加入贝伐珠单抗可能有效防止脑转移的发生<sup>[45]</sup>。2020 年ESMO 一项III 期试验的中期分析显示,与未添加纳武利尤单抗的患者相比,使用纳武利尤单抗联合化疗和贝伐珠单抗治疗的晚期或复发性非鳞NSCLC 患者的PFS 更佳<sup>[46]</sup>,且免疫抑制剂和抗血管生成剂可以安全地一起使用,而不会增加明显的毒性<sup>[47]</sup>。

3.5 免疫联合靶向治疗 在临床上,靶向治疗和免疫治疗的结合可能会使患者获益,但鉴于目前NSCLC 对靶点抑制剂的高反应率,目前不推荐对NSCLC 脑转移进行一线免疫抑制治疗<sup>[48]</sup>,靶向药物联合免疫治疗可能更易引起相关毒性反应<sup>[49]</sup>。

表2 抗PD-(L)1免疫治疗联合其他治疗方法治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究

Tab. 2 Clinical studies of anti-PD-(L)1 immunotherapy in combination with other therapies for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer

联合	参考研究	治疗方法	患者数	研究终点	毒性反应
免疫治疗	CheckMate-227 <sup>[27]</sup>	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	81	mOS:16.8个月	—
放疗	Singh等 <sup>[15]</sup>	SRS+序贯ICIs	39	体积>500 mm <sup>3</sup> 的病灶,SRS后90%病变缩小;mOS:10.0个月	放射性坏死10.2%
		SRS+化疗	46	体积>500 mm <sup>3</sup> 的病灶,SRS后47.8%病变缩小;mOS:11.6个月	放射性坏死10.0%
	Schapira等 <sup>[32]</sup>	ICIs+SRS	5	一年OS:0	4例放射性坏死
化疗	Keynote-189 <sup>[5]</sup>	帕博利珠单抗+培美曲塞+一种铂类	73	—	—
		培美曲塞+一种铂类	35	—	—
	Keynote-024 <sup>[37]</sup> (PD-L1≥50%)	帕博利珠单抗	18	—	—
		铂类双重化疗	10	—	—
抗血管生成治疗	NCT03117049 <sup>[46]</sup>	纳武利尤单抗+紫杉醇+卡铂	273	中位PFS:12.12个月	脱发、周围感觉神经病变和中性粒细胞计数下降
		安慰剂+紫杉醇+卡铂	275	中位PFS:8.11个月	—

#### 4 总结与展望

在精准肿瘤学时代,NSCLC合并脑转移有很多治疗方案,然而脑转移的最佳治疗方法仍存在争议,单一疗法的疗效并未获得显著进展<sup>[50]</sup>。ICIs的应用为脑转移人群治疗提供了新的希望,免疫联合化疗相比于单药化疗显示出更好的临床疗效,免疫联合免疫,免疫联合放疗均比免疫单药显示出更好的获益。但由于目前绝大多数关于NSCLC脑转移免疫治疗的研究是亚组分析和观察性研究,有关PD-1/PD-L1抑制剂的临床数据非常粗糙和有限,入组的脑转移患者与真实世界的脑转移人群存在较大的差距,ICIs治疗脑转移的有效性仍待更多前瞻性研究进一步验证,迫切需要更大规模和前瞻性的临床试验。肿瘤免疫疗法仍然面临着巨大的挑战,包括受益的病人比例低和总体疗效低,但这些挑战也为发展肿瘤免疫疗法提供了机会<sup>[51]</sup>。

Chen等<sup>[52]</sup>研究发现全身和局部联合治疗的中位生存期长于单独全身或局部治疗。基于放疗在NSCLC脑转移的治疗中占据有至关重要的地位,需要更多的临床研究将PD-1/PD-L1抑制剂与放疗进行有机结合,优化联合治疗方案,为肿瘤患者提供更安全、有效、个性化的治疗,提高肺癌脑转移患者ORR及PFS,改善预后状态、生活质量,是未来的研究关键。PD-1抑制剂联合治疗NSCLC脑转移患者的一些临床试验正在进行中(表3),值得继续关注与探索。

表3 PD-1抑制剂联合治疗NSCLC脑转移的一些临床试验  
Tab. 3 Some clinical trials of PD-1 inhibitors in combination with NSCLC brain metastases

试验	试验药物	主要观察指标
NCT02858869	帕博利珠单抗+SRS	颅内ORR、ORR、OS、安全性和毒性
NCT03325166	帕博利珠单抗+SRS	颅内ORR、颅内PFS、ORR、PFS、安全性和毒性
NCT02696993	尼鲁单抗联合放疗加或不加伊匹木单抗	颅内PFS、安全性和毒性

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Lamba N, Kearney RB, Catalano PJ, et al. Population-based estimates of survival among elderly patients with brain metastases [J]. Neuro Oncol, 2020, 23(4): 661-676.
- [3] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(3):269-281.  
Chinese Medical Oncology Branch of the Chinese Physicians Association, the Medical Oncology Branch of the China Healthcare International Exchange Promotion Association. Clinical practice guideline for brain metastases of lung cancer in China (2021 version) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(3): 269-281.
- [4] Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition—novel immunotherapies for renal cell

- carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 199-214.
- [5] 孙旭东,孙慧,方岳雨.国产免疫检查点抑制剂联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性评价[J].*中国临床研究*,2021,34(11):1474-1477.
- Sun XD, Sun H, Fang YY. The efficacy and safety of domestic immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(11): 1474-1477.
- [6] LeCompte MC, Hughes RT, Farris M, et al. Impact of brain metastasis velocity on neurologic death for brain metastasis patients experiencing distant brain failure after initial stereotactic radiosurgery[J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(2): 285-292.
- [7] 方婷婷,王小雨,高叶,等.肺癌脑转移机制的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*,2017,22(11):1052-1054.
- Fang TT, Wang XY, Gao Y, et al. Progression of the mechanism to lung cancer with brain metastasis[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017, 22(11): 1052-1054.
- [8] Khair DO, Bax HJ, Mele S, et al. Combining immune checkpoint inhibitors: established and emerging targets and strategies to improve outcomes in melanoma[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 453.
- [9] Petrelli F. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol*, 2019, 144: 102830.
- [10] Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 92.
- [11] 吴寅飞,周娟,叶伶云,等.驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌脑转移免疫微环境及免疫治疗的研究进展[J].*中国肿瘤临床*,2021,48(24):1253-1258.
- Wu YF, Zhou J, Ye LY, et al. Progress in immune microenvironment and immunotherapy of driver gene negative advanced non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2021, 48(24): 1253-1258.
- [12] 游星兰,任建敏,毛卫波,等.非小细胞肺癌中 PD-L1 的表达及其与临床病理特征的关系[J].*实用肿瘤杂志*,2021,36(6):520-524.
- You XL, Ren JM, Mao WB, et al. Expression of PD-L1 in non-small-cell lung cancer and its correlation with clinicopathological characteristics[J]. *J Pract Oncol*, 2021, 36(6): 520-524.
- [13] 盛佳敏,俞晓晴,李晖,等.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.
- Sheng JM, Yu XQ, Li H, et al. Progress of immunotherapy mechanisms and current evidence of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer with brain metastasis[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2020, 23(11): 976-982.
- [14] Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341.
- [15] Singh C, Qian JM, Yu JB, et al. Local tumor response and survival outcomes after combined stereotactic radiosurgery and immunotherapy in non-small cell lung cancer with brain metastases[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(2): 512-517.
- [16] Taggart D, Andreou T, Scott KJ, et al. Anti-PD-1/anti-CTLA-4 efficacy in melanoma brain metastases depends on extracranial disease and augmentation of CD8<sup>+</sup> T cell trafficking[J]. *PNAS*, 2018, 115(7): E1540-E1549.
- [17] Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 123-131.
- [18] Zhou SJ, Xie JJ, Huang ZQ, et al. Anti-PD-(L)<sub>1</sub> immunotherapy for brain metastases in non-small cell lung cancer: Mechanisms, advances, and challenges[J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 166-179.
- [19] 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(10066): 255-265.
- [20] Goldman JW, Crino L, Vokes EE, et al. Nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced (adv) NSCLC and central nervous system (CNS) metastases ( mets ) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15 suppl): 9038.
- [21] 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(10183): 1819-1830.
- [22] Wang S, Hu C, Xie F, et al. Use of programmed death receptor-1 and/or programmed death ligand 1 inhibitors for the treatment of brain metastasis of lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 667-683.
- [23] Di MY, Zhang L. Pembrolizumab for non-small cell lung cancer with central nervous system metastases: a two-case report [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 381-385.
- [24] Cascone T, William WN, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 504-514.
- [25] Shu CA, Gainor JF, Awad WW, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 786-795.
- [26] Goldberg SB, Sohalper KA, Gettinger SN, et al. 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[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 655-663.
- [27] Borghaei H, Pluzanski A, Caro RB, et al. Abstract CT221: Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) as first-line (1L) treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases: results from CheckMate 227 [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16\_Supplement): CT221.
- [28] 张瑞锋,张奇,王洋,等.颅内放疗联合免疫检查点抑制剂治疗肺癌脑转移的研究进展[J].*国际老年医学杂志*,2021,42(6):386-389,392.
- Zhang RF, Zhang Q, Wang Y, et al. Cranial radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer with brain metastasis [J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42(6): 386-

- 389, 392.
- [29] 钱晶,何泽来,田校源,等.68例EGFR突变型肺腺癌脑转移患者早期颅脑放疗对比延迟放疗疗效分析[J].中华全科医学,2021,19(12):1995-1998,2027.
- Qian J, He ZL, Tian XY, et al. Efficacy analysis of early radiotherapy versus delayed radiotherapy in 68 cases of EGFR-mutant lung adenocarcinoma with brain metastases[J]. Chin J Gen Pract, 2021, 19(12): 1995-1998, 2027.
- [30] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(4): 401-409.
- [31] Shaverdian N, Lisberg AE, 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(7): 895-903.
- [32] Schapira E Jr, Hubbeling H, Yeap BY, et al. Improved overall survival and locoregional disease control with concurrent PD-1 pathway inhibitors and stereotactic radiosurgery for lung cancer patients with brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol, 2018, 101(3): 624-629.
- [33] Ahmed KA, 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 Neuro Oncol, 2017, 133(2): 331-338.
- [34] Li J, Wang Y, Tang C, et al. Concurrent nivolumab and ipilimumab with brain stereotactic radiosurgery for brain metastases from non-small cell lung cancer: a phase I trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15\_suppl): 2531.
- [35] Khattab A, Patruni S, Abel S, et al. Long-term outcomes by response to neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation in patients with resected pancreatic adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(5): 918-927.
- [36] Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1123-1124.
- [37] Berardi R. KEYNOTE-024: goodbye to chemotherapy? [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(suppl 3): S428-S432.
- [38] Zhou C, Chen G, Huang Y, et al. OA04.03 A randomized phase 3 study of camrelizumab plus chemotherapy as 1st line therapy for advanced/metastatic non-squamous non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S215-S216.
- [39] 杨善茹,郇日升,王庚,等.免疫检查点抑制剂治疗带来的问题——免疫相关不良反应 irAEs[J].中国免疫学杂志,2022,38(16):2026-2030,2036.
- Yang SR, Tai RS, Wang G, et al. Problems associated with immune checkpoint inhibitor therapy—immune related adverse reactions irAEs [J]. Chin J Immunol, 2022, 38(16): 2026-2030, 2036.
- [40] Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. Curr Opin Cardiol, 2019, 34(3): 303-306.
- [41] Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(6): 385-403.
- [42] 蒋一玲,张传领,陈承,等.贝伐珠单抗联合靶向治疗对EGFR突变型非小细胞肺癌患者的疗效观察[J].中华全科医学,2021,19(8):1306-1309.
- Jiang YL, Zhang CL, Chen C, et al. Observation of curative effect of bevacizumab combined with targeted treatment of EGFR mutant lung cancer[J]. Chin J Gen Pract, 2021, 19(8): 1306-1309.
- [43] 顾峰,杨磊,严琳,等.抗血管生成药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].甘肃医药,2022,41(1):1-3,12.
- Gu F, Yang L, Yan L, et al. Research progress of antivascular drugs in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Gansu Med J, 2022, 41(1): 1-3, 12.
- [44] Pircher A, Wolf D, Heidenreich A, et al. Synergies of targeting tumor angiogenesis and immune checkpoints in non-small cell lung cancer and renal cell cancer: from basic concepts to clinical reality [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): E2291.
- [45] Cappuzzo F, Reck M, Socinski MA, et al. IMpower150: Exploratory analysis of brain metastases development[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15\_suppl): 9587.
- [46] Lee JS, Sugawara S, Kang JH, et al. LBA54 Randomized phase III trial of nivolumab in combination with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced or recurrent non-squamous NSCLC [J]. Ann Oncol, 2020, 31: S1184-S1185.
- [47] Wang LY, Ma QX, Yao RX, et al. Current status and development of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for lung cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106088.
- [48] 史红锦,袁双虎.免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌脑转移患者中联合应用的研究进展[J].中华医学杂志,2022,102(28):2226-2230.
- Shi HJ, Yuan SH. Advances in the combination of immune checkpoint inhibitors in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Natl Med J China, 2022,102(28): 2226-2230.
- [49] Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(4): 465-469.
- [50] 张语涵,李姗姗,刘浩.非小细胞肺癌脑转移靶向治疗及免疫治疗进展[J].中国免疫学杂志,2022,38(14):1788-1794.
- Zhang YH, Li SS, Liu H. Progress of targeted therapy and immunotherapy for brain metastasis of nonsmall cell lung cancer[J]. Chin J Immunol, 2022, 38(14): 1788-1794.
- [51] 宗春燕,沈键锋.免疫治疗能否治愈肿瘤? [J].上海交通大学学报,2021,55(S1):53-54.
- Zong CY, Shen JF. Can immunotherapy cure cancer? [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ, 2021, 55(S1): 53-54.
- [52] Chen XR, Hou X, Dinglin XX, et al. Treatment patterns and survival outcomes of non-small cell lung cancer patients initially diagnosed with brain metastases in real-world clinical practice[J]. Front Oncol, 2020, 10: 581729.