

免疫治疗在小细胞肺癌中的研究新进展

乔晓敏^{1*}, 沈存芳^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月7日; 录用日期: 2024年3月13日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

小细胞肺癌(SCLC)被认为是一种危及人类健康的严重疾病, 它的发病率仅为13%~15%, 而5年生存率更低, 仅为7%。此外, SCLC的早期发展表明它的转移潜力很大, 2/3的患者会发现癌细胞早早地蔓延至胸部。因此, 我们必须采取措施来防止SCLC的发展, 并确保人们的健康。因此, 只有一小部分患者适合潜在的治愈性多模式治疗。因此患有这种疾病的患者迫切需要更有效的治疗方法, 组学分析显示, SCLC具有广泛的染色体重排和非常高的突变负荷, 这导致了免疫检查点抑制剂作为单一药物或与化疗联合使用的发展小细胞肺癌的治疗前景正在迅速发展。有研究表明了比较依托泊苷 + 卡铂/安慰剂与依托泊苷 + 卡铂/atezolizumab + 依托泊苷 + 卡铂的一线随机试验(IMpower-133)的结果, 显示接受atezolizumab的患者的无进展生存期和总生存期更长。本文对小细胞肺癌患者免疫治疗的研究进展进行综述。

关键词

小细胞肺癌, 免疫治疗, PD-1抑制剂, 化学治疗, 过继细胞治疗

Research New Progress of Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer

Xiaomin Qiao^{1*}, Cunfang Shen^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 7th, 2024; accepted: Mar. 13th, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC) is considered as a serious disease endangering human health. Its in-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 乔晓敏, 沈存芳. 免疫治疗在小细胞肺癌中的研究新进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 263-271.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.32039

cidence rate is only 13%~15%, while the 5-year survival rate is lower, only 7%. In addition, the early development of SCLC indicates its great potential for metastasis, with two-thirds of patients discovering early spread of cancer cells to the chest. Therefore, we must take measures to prevent the development of SCLC and ensure people's health. Therefore, only a small portion of patients are suitable for potential curative multimodal therapy. Therefore, patients with this disease urgently need more effective treatment methods. Omics analysis shows that SCLC has a wide range of chromosomal rearrangements and a very high mutation load, which leads to the rapid development of immune checkpoint inhibitors as single drugs or in combination with chemotherapy for the treatment of small cell lung cancer. A study has shown that the results of a first-line randomized trial (IMpower-133) comparing etoposide + carboplatin/placebo with etoposide + carboplatin/atezolizumab + etoposide + carboplatin showed that patients receiving atezolizumab had longer progression free survival and overall survival. This article provides a review of the research progress in immunotherapy for small cell lung cancer patients.

Keywords

Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, PD-1 Inhibitor, Chemotherapy, Adoptive Cell Therapy

Copyright © 2024 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. 前言

肺癌已成为全球最普遍的癌症,小细胞肺癌(SCLC)的比例大概为 15% [1]。SCLC 通常出现在抽烟的患者身上,具体表现为:病情严重,病灶广泛,扩散迅速,治疗后 5 年的死亡率不到 7%。尽管 SCLC 最初对化疗高度敏感,首次反应率高达 75%~80%,但耐药的发展基本上是普遍发生的。在过去的十年中,基于异常致癌驱动因素定义的互斥亚型的基因型定向靶向治疗显著改善了非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗结局。然而,由于小细胞肺癌在生物学和临床上与其他类型的肺癌不同,其治疗设备的进展与 NSCLC 形成鲜明对比[2], NSCLC 的治疗随着在 EGFR、ALK、ROS 1 和 NTRK 突变患者中引入几种酪氨酸激酶抑制剂而不断发展,同样,免疫检查点抑制剂(ICIs)也极大地改变了 NSCLC 治疗的前景[3];而 SCLC 进展快,很快发生远处转移,起初对化疗药物敏感,但很快发生耐药,持续数十年仍然是以铂类为基础的化疗。然而,在持续数十年的虚无主义时期之后,我们对小细胞肺癌生物学和肿瘤异质性的理解取得了实质性进展[4],在这几个方面的进展可能会为治疗方案定义新的途径,并为这种难以治疗的疾病患者提供新的希望。

SCLC 可以按照退伍军人的肺癌分期标准来划分,其中包括局限性和普遍性两种类型[5]。SCLC 的治疗选择有限。对于局限期 T1-2N0M0,无纵隔或锁骨上受累的患者,肺叶切除术是一种潜在的选择,而对于一开始诊断为小细胞肺癌晚期的一线标准治疗是依托泊苷或伊立替康与铂的组合。在局限期,还需要同时或序贯放射治疗的胸部和纵隔。如果达到完全缓解,则需要预防性脑照射(PCI)以防止随后发生脑转移;在广泛期,化疗是一线治疗的主要手段。然而,胸部放射和 PCI 的价值存在争议,并且不是所有患者都建议[6] [7]。SCLC 患者的中位总生存期(OS)大多只有 10 个月[8] [9],而且大多数情况下,初始治疗会带来轻微的改善,但随着时间的推移,这种改善可能会加剧,甚至可能会出现远处转移[10]。由于通过 PFS 和 OS 率测量的现有常规治疗的疗效适中,因此对更有效治疗方法的追求更加急迫。有研究

表明, 几种免疫检查点抑制剂(ICI)在难治性 SCLC 中具有活性。随后, 一项 III 期随机试验(IMpower-133)证明, 将 ICI atezolizumab 添加至依托泊苷卡铂(EP)可改善无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [11]。这些结果在几十年来首次改变了治疗标准。正在进行的其他一线 ICI 的随机试验可能会导致 ICI 与 EP 的组合成为不久的将来的标准一线治疗。近 10 年, 随着医学治疗水平的不断提升及现代科学技术的进步, 肿瘤免疫治疗作为一种新的诊疗技术在世界范围内取得了广泛的关注, 成为了肿瘤治疗冉冉升起的新星, 免疫检查点抑制剂已被批准用于治疗多种恶性肿瘤。本文对于近年来有关小细胞肺癌免疫治疗的研究新进展作一综述, 重点介绍了小细胞肺癌免疫治疗的最新进展, 以为小细胞肺癌患者的治疗带来新的希望。

2. 小细胞肺癌的细胞起源与分子分型及免疫治疗基础

与非小细胞肺癌(NSCLC)相比, 癌前病变为肺腺癌和鳞状细胞癌的细胞起源提供了有价值的见解, 而小细胞肺癌(SCLC)中的爆炸性肿瘤生长排除了这些病变的检测; 因此, 肿瘤发生仍然知之甚少。然而, 目前认为肿瘤抑制因子 p53 和 RB 的同时失活(分别由 TP 53 和 RB₁ 编码)对于绝大多数患者的肿瘤发生是必需的[12] [13] [14], 这些双重失活事件通常针对表达主要位于较大的肺支气管中的神经内分泌细胞(NE)的 achaete-scute 同系物 1 (ASCL 1), 从而启动肿瘤发展所必需的分子事件。实际上, 有一项全面的临床前研究表明, TP 53 和 RB 1 的缺失将 NE 细胞和 2 型肺泡细胞转化为 SCLC, 尽管后者转化的效率低得多[15]。因此, SCLC 从肺 NE 细胞产生的效率最高, 但也可能从上皮细胞如 2 型肺泡细胞、基底细胞或细支气管外分泌细胞产生[3] [15]。有研究表明, 某些 SCLC 肿瘤具有簇状细胞样基因表达特征[16]。这些肿瘤最有可能起源于呼吸道的化学感觉上皮细胞, 与该疾病的经典 NE 形式相比, 具有广泛不同的形态学特征[16]。未分化干细胞也具有通过抑制 NOTCH 信号传导从而使 hESC 分化为 LP 后诱导 PNEC 样细胞; 通过阻断 RB 肿瘤抑制基因的表达来扩大 PNEC 细胞的比例; 并通过阻断 TP 53 的表达来赋予这些细胞致癌表型, TP 53 是另一种在 SCLC 中通常失活的肿瘤抑制基因。陈等还使用 scRNA-seq 来表征 hESC 衍生的 PNEC 中的基因表达, 揭示了 RB 蛋白水平正常或降低的细胞中的异质性。这些研究揭示了 PNEC 中转录谱的相似性, 其中 RB 的表达降低到早期人类 SCLC 中所报道的那些, 进一步支持了对 hESC 的操作正在产生通向成熟 SCLC 表型的途径上的细胞的想法, 还发现 RB 和 P53 蛋白水平降低的 PNEC 的转录组包括与细胞增殖和三元共聚物抑制相关的基因的表达增强。这些变化可以解释当两种肿瘤抑制基因都被抑制时, SCLC 形成潜力的获得[17]。最后, 尽管不常见, 但表皮生长因子受体(EGFR)驱动、ALK 驱动或 RET 驱动的肺腺癌也可以在用靶向治疗后通过谱系可塑性分化为 SCLC 表型。

人体的免疫系统拥有多种复杂的功能, 它们不仅能够抑制恶性肿瘤的生长, 还能够激活和清除这些癌细胞, 从而保护我们免受疾病的侵害。肿瘤的免疫编辑学说强调了免疫系统在防止肿瘤发生发展的同时又塑造肿瘤免疫原性方面的双重作用, 并描述了肿瘤发展经历的三个阶段: 一、清除阶段: 一些癌细胞在发生基因突变后克隆性增殖, 我们机体强大的免疫力可以把发生病变的这一部分癌细胞或者比较微小的癌清除; 二、平衡阶段: 机体无法完全清除癌细胞, 癌细胞对机体不构成巨大威胁从而进入平衡期; 三、逃逸阶段: 癌细胞发生发展的势力超过了平衡阶段的势力逃过了我们免疫系统或者免疫力对于它的抑制作用从而继续发生发展。T 细胞作为一种重要的机构, 其参与的免疫反应可以有效地抵御癌症, 因此, 它们被认为是抵御癌症的“主力军团”。为了达到最佳的抵御癌症的作用, T 细胞的激活程度及其数量必须处理好激活与控制的关系, 激活的抗体可以激励机器去行动, 而控制的抗体则可以起到调节机器的作用。通过免疫检测, 我们可以控制 T 细胞的数量, 从而维护身体的健康状态。这些分子的存在, 可以控制癌细胞的成长, 并且可以改变病人的预后[18]。因此, 研究如何通过控制 PD-1/PD-L1 的合成来改变癌症的预后, 已经成为当今医学界的重要课题。PD-1 单抗和 PD-L1 单抗被广泛应用于抗击恶性肿瘤, 它们可以阻止 T 细胞的增殖, 减少它们对抗击恶性淋巴瘤组织的作用, 并且能够有效地促使 T 细胞的增殖,

以及控制其对抗恶性淋巴组织的作用。当人体形成了有益的抵御癌症的免疫系统时, 它将会对人体造成长期的保护。在临床上, PD-1/PD-L1 的抗体在大量肿瘤如黑色素瘤、淋巴瘤和错配修复缺陷型肿瘤中显示出显著的客观应答和持久缓解, 并具有可接受的毒性特征[19]。PD-1/PD-L1 的抑制作用为癌症免疫治疗带来了革命性的变革, 这一变革不仅在实验室中取得了成功, 也在临床上取得了成功。毫无疑问, 未来几十年将见证免疫疗法的复兴。

3. 免疫检查点抑制剂

3.1. PD-1/PD-L1

PD-1 在活化和耗尽的 T 细胞上上调, 也限制了针对病原体和癌细胞的有效免疫反应。PD-1 信号传导在其配体 PD-1 配体-1 (PD-L1) 和 PD-1 配体-2 (PD-L2) 结合后被诱导。PD-L2 的表达主要限于专职抗原呈递细胞(APC), 如巨噬细胞和树突状细胞(DC), 而 PD-L1 也在非造血组织中表达, 因此可被视为主要的 PD-1 配体。重要的是, PD-L1 也在肿瘤微环境中上调, 并在多种肿瘤细胞中发现。肿瘤浸润淋巴细胞经常表达 PD-1, 这为治疗性破坏 PD-1/PD-L1 相互作用以改善抗肿瘤反应提供了理论基础。目前, 几种 PD-1 和 PD-L1 抗体在临床上用于治疗各种实体癌和淋巴瘤, 并且阻断 PD-1 途径显示出在广泛的肿瘤类型中诱导令人印象深刻的应答率[19]。PD-1 与 PD-L1 免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌的治疗上获得了令人满意的疗效, 经过多次的医学实验, PD-1 与 PD-L1 结合能够控制癌细胞的活力, 使其无法被 T 细胞发觉, 从而阻止其发挥作用。研究者还对患者的整体生存期、客观有效性以及中等无进展性的生活质量做出了详尽的分析。IMpower-133 实验比较了 EP 与 EP + atezolizumab。对照组给予 4 个周期的 EP 化疗, 每 21 天给药一次。第 1 天以曲线下面积给予卡铂, 第 1~3 天以 100 mg/m² 予以依托泊苷。实验组行化疗联合免疫, 化疗药物同对照组, 第 1 天予以 Atezolizumab 1200 mg, 每 21 天给药一次。在 4 个周期的诱导治疗后, 无疾病进展的患者继续每 3 周接受一次 atezolizumab 或安慰剂作为维持治疗, 直至疾病进展或出现不可接受的毒性。实验组(诱导期和维持期) atezolizumab 的中位周期数为 7 个, 11.6% 的患者接受 atezolizumab 治疗 > 12 个月(即>17 个周期)。本试验允许进行预防性颅骨放疗, 但未强制要求。不允许进行胸部巩固放疗。每个研究组中有 22 名患者(约 11%)接受了预防性头颅放疗。研究发现, 接受 atezolizumab 治疗的患者总生存期比未接受免疫治疗的患者长[11]。尽管免疫联合化疗能够延长患者的生命, 但在实际应用中, 一些患者的免疫治疗效果并不理想。因此, 我们需要寻找一种预测生物性标志物来决定是否需要使用 PD-1/PD-L1 治疗, 以减轻患者的经济负担。

3.1.1. Pembrolizumab

Pembrolizumab 是一种人源化单克隆抗体, 可与 PD-1 受体结合, 能有效阻断 PD-1 与其配体之间相互诱导的负信号传导。KEYNOTE-028 是一项 Ib 期试验, 该研究以 24 例 PD-L1 受体复发性 SCLC 病例为研究对象, 对 pembrolizumab 的药物使用情况进行了系统的研究, 以确定它的有效性。G3-5 治疗的副作用包括: 身体虚弱、精神恍惚、呼吸困难。只有 2 例患者出现了与 G3-5 治疗有关 AE。8 例患者记录到客观缓解, ORR 为 33%。根据 KEYNOTE-028 的研究结果, 派姆单抗在 SCLC 治疗中的安全性与其他肿瘤类型的治疗相当, 而且它还具有较高的抗肿瘤活性, 可以为预防和治疗 SCLC 提供有效的支持。在 24 例患者中的 16 例(66.7%)中观察到治疗相关 AE。在 2 例患者中, 有一例出现了与 G3-5 治疗有关的 AE 症状: 其中一例出现了 G3。超过 10% 的受试者未发生 G3-5 治疗相关 AE [20]。一项更大规模的 II 期研究在复发性 SCLC 患者中测试了 pembrolizumab, 无论 PD-L1 状态如何。在这个研究小组里, ORR 的比例高达 18.7%, 而 PD-L1 阳性的癌症病人的比例则高达 35.7%。两个小组的中位 PFS 都是 2.0 个月, 而 OS 则是 9.1 个月。其中, PD-L1 阳性的病人的中位 PFS 只有 2.1, 而 OS 则有所提高, 达到了 14.6。

同时, 我们对 PD-L1 阴性的癌症患者进行了评估, 结果显示, 他们的 PFS 中位为 1.9 个月, OS 中位值 7.7 个月。此外, 有 59% 的病人出现了与治疗有关的 AE, 其中 4 例因此而停止服用, 1 例因此而死亡。整体来看, ORR 的平均值是 18.7%, PD-L1 阳性癌症的平均值是 35.7%, PD-L1 阴性癌症的平均值是 6.0%。在这些患者中, 所有中位的 PFS 是 2.0, 而对于那些 PD-L1 检测呈阳性的病人, 则是 2.1, 对于那些 PD-L1 检测呈阴性的病人, 则是 1.9。整个中位 OS 是 9.1, 对于那些 PD-L1 检测呈阳性的病人为 14.6 个月, 对于那些 PD-L1 检测呈阴性的病人为 7.7 个月[21]。KEYNOTE-028 和 KEYNOTE-158 的最新数据来自 2019 年 AACR 年会。经过综合评估, 有 83 例患者满足了治愈标准(ORR)为 19.3%, 这些患者中, 有 2 例患有完全缓解, 另外有 14 例部分缓解。在 16 名应答者中, 9 名应答持续至少 18 个月。在 7.7 个月的中位随访后, 中位 PFS 的数值达到了 2 个月, 而中位 OS 的数值则达到了 7.7 个月。当到 12 个月时, PFS 数值达到了 17%, 而 OS 的数值达到了 34%, 而在 24 个月的时候, PFS 数值又降至 13%, OS 的数值则降至 21% [22]。Pembrolizumab 也被测试作为维持疗法用于在完成一线化疗后没有进展的广泛期 SCLC 患者。总体而言, pembrolizumab 对复发性 SCLC 表现出有希望的疗效, 特别是在 PD-L1 阳性肿瘤患者中。

3.1.2. Nivolumab

Nivolumab 被认为是一种高灵敏度的抗 PD-1 免疫检查点抑制剂, 它可以被用于治疗 SCLC 患者[23] [24]。研究发现, 将 PD-1 与 CTLA-4 结合起来, 可以显著提高抗癌能力, 而且这种结合方案对多种恶性肿瘤都能产生长期的疗效。CheckMate-032 是一项篮式 I/II 期临床试验, 旨在检验单独使用纳武利尤单抗或与伊匹木单抗联合抑制多种癌症的治疗效果。共入组 216 例患者, 213 例接受治疗。先前铂类化疗失败的 SCLC 患者用单药 nivolumab 或不同剂量的 nivolumab 和 ipilimumab 的组合治疗。研究发现, 当使用单一的纳武单抗(3 mg/kg) ORR 为 10%, 纳武单抗(1 mg/kg)与伊匹单抗(3 mg/kg)进行组合时, ORR 达到了 23%, 但是, 当使用纳武单抗(3 mg/kg)和伊匹单抗(1 mg/kg)进行组合时, 其 ORR 仅为 19%。在单次使用纳武单抗、将其与 1 mg/kg 的伊匹单抗联合治疗或 1 mg/kg 的纳武利尤单抗 + 3 mg/kg 的伊匹木单抗, 患者的中位 PFS 达到了 1.4、1.4 和 2.6 个月。同样, OS 分别为 4.4、6.0 和 7.7 个月。在安全性方面, 最常见的 G3-4 不良事件是脂肪酶升高和腹泻[25]。研究表明, 在 10% 的受试者中, 使用纳武单抗(1 mg/kg)和伊匹单抗(3 mg/kg)的混合治疗可以明显改善 SCLC, 因此, 它被美国药物局认可, 被纳入美国病人的临床指南, 以期能够拯救更多的病人。

3.1.3. Durvalumab

Durvalumab 是另一种靶向程序性死亡配体 1 (PD-L1)的人源化单克隆抗体。关于 durvalumab 治疗 SCLC 的研究很少。在 2017 年, 一项 I 期研究发现, durvalumab 与 tremelimumab 联用可能会有更好的治疗效果。在本研究中, 30 例患者在扩展阶段接受治疗, 20 例患者报告了超过 1 起治疗相关 AE; 最常见的是疲乏(n = 7)和瘙痒(n = 7)。7 例患者发生 G3/4 治疗相关 AE。没有一例病人因出现 AE 而停止服用, 也没有一例病人出现与此有关的死亡。ORR 比率高达 13.3% (2 例 CR, 2 例 PR), 其中还有 3 例铂类抗生素耐受性病例。中位 PFS 在 1.8 个月(95% CI 1.0~1.9), 中位 OS 为 7.9 个月(95% CI 3.2~15.8), 在 12 个月内, OS 率达到 41.7% (95% CI 23.3~59.2)。经过本次研究, 杜伐鲁单抗与曲美木单抗的结合应用能够提供良好的 ED-SCLC 效果且具备较高的安全性[26]。但在 SCLC 中关于 durvalumab 的其他研究正在继续。

3.1.4. CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 可以通过调节 T 淋巴细胞的功能来影响机体的免疫反应。当它被表达于 CD8+ 或 CD4+ T 细胞时, 它会通过阻断 CD28、CD80、CD86 等蛋白质的结合来阻断这些蛋白质的功效, 进而降低 CD8+ T cell 的抗性。此外, CTLA-4 也可以通过调节 T-reg cell 细胞的功能来增强其对 CD8+ T cell 的抗性, 尽管

目前尚不清楚其具体机理。CTLA4 抗体可以有效地抵消 T-reg 细胞对 CD8+ T cell 的毒性, 因此已被广泛认可为有效的抗肿瘤治疗手段[27] [28]。在早期临床试验中, 伊匹木单抗在多种肿瘤类型中显示出持久的抑制作用[29] [30]。根据先前的临床实践, 我们进行的 II 期实验分析对伊匹木单抗联合卡铂和依托泊苷治疗 SCLC 病人进行了详细的分析, 结论表明, 免疫联合化疗的治疗方案能够有效改善病情。进行的另一项 II 期研究以测试伊匹单抗与紫杉醇和卡铂的组合。本研究入组 130 例患者, 128 例患者接受治疗。以 1:1:1 的比例随机组合紫杉醇 + 卡铂 + 安慰剂(对照)、伊匹单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 + 安慰剂(实验组)或安慰剂 + 紫杉醇 + 卡铂(分期接受伊匹单抗)。对照组、同期组和分期组的最佳总体缓解率(BORR)分别为 49%、32%和 57%, 免疫相关 BORR 分别为 53%、49%和 71%。对照组、同期治疗组和分期治疗组的 PFS 分别为 5.2、3.9 和 5.2 个月, 免疫相关 PFS 分别为 5.3、5.7 和 6.4 个月(HR = 0.75、0.64; P = 0.11、0.03)。这三个队列的中位 OS 分别为 9.9、9.1 和 12.9 个月(HR = 0.95, 0.75; P = 0.41, 0.13), 通过对三组 II 期研究的中位 OS 的比较, 我们发现伊匹单抗与其他抗生素的联用有助于提高 SCLC 患者的预后, 尤其是那些没有接受过任何治疗的 SCLC 患者。进行了一项伊匹单抗、依托泊苷和铂与安慰剂、依托泊苷和铂的确证性 III 期临床试验。共入组 1132 例患者, 954 例接受治疗。两个队列的 BORR 相同, 均为 62%。经过研究, 伊匹单抗组的平均 PFS 较安慰剂组高出 4.4 个月(HR, 0.85, P = 0.016), 然而, 在 11.0 个月和 10.9 个月(HR, 0.94, P = 0.38), 两组之间的平均 OS 没有明显的变化[31]。该研究提示免疫联合化疗的患者 PFS 较单用化疗的患者高, 这也就提示对于小细胞肺癌这样恶性程度高并容易发生耐药性的患者能够预测出是否可以加用免疫治疗的生物性标志物的重要性。

4. 过继细胞治疗

用于治疗实体瘤的用肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的免疫细胞疗法(ACT)涉及患者肿瘤组织的直接手术切除和剖切以及 TIL 的离体扩增, 其通过改善肿瘤微环境中的表型、功能性和肿瘤细胞反应特性[32] [33]。因为 TIL 直接从患者的肿瘤组织的一部分获得, 它们与嵌合抗原受体(CAR) T 细胞疗法的区别在于它们的多克隆性和识别并靶向大量患者的能力, 肿瘤特异性肿瘤新抗原介导肿瘤细胞溶解[34]。国家癌症研究所(NCI)的外科分支在 20 世纪 80 年代开始了 TIL 细胞疗法的开创性研究工作。非清髓性淋巴细胞清除治疗转移性黑色素瘤患者的研究(NMA-ILLMD)、TIL 和白细胞介素- γ 2 (IL- γ 2)证实了临床安全性, 并显示出显著的疗效, 高达 55%的患者的客观肿瘤消退[35] [36]。来自 NCI 和其他团体的几项研究旨在优化转移性黑色素瘤患者的治疗方案[37] [38]。随着集中生产的采用而增加, 增加了可提供这种治疗的地点的数量。目前的试验累积了多种肿瘤类型。Lifileucel 是美国食品与药物管理局(FDA)批准的第一个自体冷冻保存的 TIL 细胞治疗产品, 经过独立评审委员中位随访的 36.5 个月其客观缓解率为 31.4%, 远低于预期的中位缓解持续时间。最近在荷兰和丹麦进行的一项 3 期研究显示, 无进展生存期显著改善(7.2 vs 3.1 个月; HR 0.50 (95% CI 0.35~0.72); $p < 0.001$)和显著更高的 ORR (49%对 21%)在既往接受过最多 1 线全身化疗的不可切除或转移性黑色素瘤患者中, 与伊匹木单抗相比, TIL 的 ORR 明显更高[39]。在预防治疗患者中观察到的 TIL 细胞疗法的稳健功效表明在一线 ICI 疗法失败后不久这种方法的潜在益处。晚期或转移性非小细胞肺癌, 复发性、转移性或持续性宫颈癌, 头颈部鳞状细胞癌, 乳腺癌患者的早期数据是有希望的[40]-[45]。虽然 TIL 细胞疗法和相关结果的进步为需要新选择的患者提供了一个充满希望的前景, 但需要利用 TIL 工作组等团队的知识 and 经验来解决与患者护理和管理相关的独特挑战。对医生进行方案管理和毒性管理的教育对于确保患者从治疗中获得最佳获益至关重要。

5. 总结

小细胞肺癌是一种很难治疗的疾病, 进展快, 复发率高, 用药后很快发生耐药, 幸运的是, 对于一

线治疗有了新的选择, 在其标准化疗中联合免疫治疗, 以及一线全身治疗进展后患者的几种新兴治疗方法。本文通过对小细胞肺癌(SCLC)的细胞起源、分子分型及免疫治疗基础以及各种免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌中的各项临床实验总结提供了临床医生在应对这种高度顽固的疾病时所面临的最重要挑战的全面展望。此外, 研究可能没有对 SCLC 的治疗方法进行深入的讨论和评估。研究展望: 根据这项研究, 后续可能的研究方向包括但不限于以下几个方面: 首先, 可以进一步研究 SCLC 的发病机制, 探索新的治疗靶点和方法。其次, 可以开展更多的流行病学研究, 了解 SCLC 的发病规律和风险因素。此外, 可以进一步改进 SCLC 的诊断和筛查方法, 提高早期诊断率和治疗效果。研究意义: 本研究的理论意义在于提供了对 SCLC 的全面了解, 为临床医生提供了应对这种疾病的重要参考。实践意义在于通过对 SCLC 的研究, 可以促进 SCLC 的早期诊断和治疗, 提高患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Rudin, C.M., Poirier, J.T., Byers, L.A., *et al.* (2019) Molecular Subtypes of Small Cell Lung Cancer: A Synthesis of Human and Mouse Model Data. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 289-297. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0133-9>
- [3] Drapkin, B.J. and Rudin, C.M. (2021) Advances in Small-Cell Lung Cancer (SCLC) Translational Research. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **11**, a038240. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038240>
- [4] Bernhardt, E.B. and Jalal, S.I. (2016) Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treatment and Research*, **170**, 301-322. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40389-2_14
- [5] Waqar, S.N. and Morgensztern, D. (2017) Treatment Advances in Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Pharmacology & Therapeutics*, **180**, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.06.002>
- [6] Stinchcombe, T.E. (2017) Current Treatments for Surgically Resectable, Limited-Stage, and Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*, **22**, 1510-1517. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0204>
- [7] Lara, P.N., Natale, R., Crowley, J., Lenz, H.J., Redman, M.W., Carleton, J.E., *et al.* (2009) Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared with Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results from SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2530-2535. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1061>
- [8] Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P., Rudd, R.M., Okamoto, H., Skarlos, D.V., *et al.* (2012) Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 1692-1698. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4905>
- [9] Ito, T., Kudoh, S., Ichimura, T., Fujino, K., Hassan, W.A. and Udaka, N. (2017) Small Cell Lung Cancer, an Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)-Like Cancer: Significance of Inactive Notch Signaling and Expression of Achaete-Scute Complex Homologue 1. *Human Cell*, **30**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s13577-016-0149-3>
- [10] Gazdar Adi, F., Bunn Paul, A. and Minna John, D. (2017) Small-Cell Lung Cancer: What We Know, What We Need to Know and the Path Forward. *Nature Reviews Cancer*, **17**, Article No. 765. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.106>
- [11] Horn, L., Mansfield, A.S., Szczesna, A., *et al.* (2018) First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2220-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
- [12] George, J., Lim, J.S., Jang, S.J., *et al.* (2015) Comprehensive Genomic Profiles of Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **524**, 47-53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>
- [13] Harbour, J.W., Lai, S.L., Whang-Peng, J., Gazdar, A.F., Minna, J.D. and Kaye, F.J. (1988) Abnormalities in Structure and Expression of the Human Retino-Blastoma Gene in SCLC. *Science*, **241**, 353-357. <https://doi.org/10.1126/science.2838909>
- [14] Takahashi, T., Nau, M.M., Chiba, I., *et al.* (1989) P53: A Frequent Target For Genetic Abnormalities in Lung Cancer. *Science*, **246**, 491-494. <https://doi.org/10.1126/science.2554494>
- [15] Sutherland, K.D., Proost, N., Brouns, I., Adriaensen, D., Song, J.Y. and Berns, A. (2011) Cell of Origin of Small Cell Lung Cancer: Inactivation of Trp53 And Rb1 in Distinct Cell Types of Adult Mouse Lung. *Cancer Cell*, **19**, 754-764. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.04.019>
- [16] Huang, Y.H., Klingbeil, O., He, X.Y., *et al.* (2018) POU2F3 Is a Master Regulator of a Tuft Cell-Like Variant of Small Cell Lung Cancer. *Genes & Development*, **32**, 915-928. <https://doi.org/10.1101/gad.314815.118>

- [17] Chen, H.J., Poran, A., Unni, A.M., *et al.* (2019) Generation of Pulmonary Neuro-Endocrine Cells and SCLC-Like Tumors from Human Embryonic Stem Cells. *Journal of Experimental Medicine*, **216**, 674-687. <https://doi.org/10.1084/jem.20181155>
- [18] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [19] De Sousa Linares, A., Battin, C., Jutz, S., *et al.* (2019) Therapeutic PD-L1 Antibodies Are More Effective than PD-1 Antibodies in Blocking PD-1/PD-L1 Signaling. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 11472. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47910-1>
- [20] Kwok, G., Yau, T.C., Chiu, J.W., Tse, E. and Kwong, Y.L. (2016) Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **12**, 2777-2789. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310>
- [21] Chung, H.C., Lopez-Martin, J.A., Kao, S.C.H., Miller, W.H., Ros, W. and Gao, B. (2018) Phase 2 Study of Pembrolizumab in Advanced Small-Cell Lung Cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *Journal of Clinical Oncology*, **15**, 8506. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8506
- [22] Chung, H.C., Piha-Paul, S.A., Lopez-Martin, J., Schellens, J.H.M., Kao, S., Miller Jr., W.H., *et al.* (2019) Pembrolizumab after Two or More Lines of Priortherapy in Patients with Advanced Small-Cell Lung Cancer (SCLC): Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *Cancer Research*, **79**, CT073. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT073>
- [23] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D.R., Steins, M., Ready, N.E., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
- [24] Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P., Crino, L., Eberhardt, W.E., Poddubskaya, E., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [25] Yang, S., Zhang, Z. and Wang, Q. (2019) Emerging Therapies for Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0736-3>
- [26] Cho, D.C., Mahipal, A., Dowlati, A., Chow, W.A., Segal, N.H., Chung, K.Y., *et al.* (2018) Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Combination with Tremelimumab in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (ED-SCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 8517. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8517
- [27] Walunas, T.L., Lenschow, D.J., Bakker, C.Y., Linsley, P.S., Freeman, G.J., Green, J.M., *et al.* (1994) Ctla-4 Can Function as a Negative Regulator of T-Cell Activation. *Immunity*, **1**, 405-413. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90071-X](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90071-X)
- [28] Page, D.B., Yuan, J. and Wolchok, J.D. (2010) Targeting Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 in Immunotherapies for Melanoma and Other Cancers. *Immunotherapy*, **2**, 367-379. <https://doi.org/10.2217/imt.10.21>
- [29] Small, E.J., Tchekmedyan, N.S., Rini, B.I., Fong, L., Lowy, I. and Allison, J.P. (2007) A Pilot Trial of CTLA-4 Blockade with Human Anti-CTLA-4 in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1810-1815. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2318>
- [30] Hodi, F.S., Butler, M., Oble, D.A., Seiden, M.V., Haluska, F.G., Kruse, A., *et al.* (2008) Immunologic and Clinical Effects of Antibody Blockade of Cytotoxic Tlymphocyte-Associated Antigen 4 in Previously Vaccinated Cancer Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 3005-3010. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712237105>
- [31] Ott, P.A., Elez, E., Hiret, S., Kim, D.W., Morosky, A., Saraf, S., *et al.* (2017) Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3823-3829. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5069>
- [32] Simpson-Abelson, M.R., D'Arigo, K., Hilton, F., *et al.* (2020) 1053P Iovance Generation-2 Tumour-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Product Is Reinvigorated during the Manufacturing Process. *Annals of Oncology*, **31**, S720. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1173>
- [33] Owens, G.L., Price, M.J., Cheadle, E.J., *et al.* (2018) *Ex Vivo* Expanded Tumour-Infiltrating Lymphocytes from Ovarian Cancer Patients Release Anti-Tumour Cytokines in Response to Autologous Primary Ovarian Cancer Cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **67**, 1519-1531. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2211-3>
- [34] Wang, S., Sun, J., Chen, K., *et al.* (2021) Perspectives of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Treatment in Solid Tumors. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02006-4>
- [35] Rosenberg, S.A., Packard, B.S., Aebersold, P.M., *et al.* (1988) Use of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 in the Immunotherapy of Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **319**, 1676-1680. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>
- [36] Topalian, S.L., Solomon, D., Avis, F.P., *et al.* (1988) Immunotherapy of Patients with Advanced Cancer Using Tu-

- mor-Infiltrating Lymphocytes and Recombinant Interleukin-2: A Pilot Study. *Journal of Clinical Oncology*, **6**, 839-853. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.5.839>
- [37] Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Yang, J.C., *et al.* (2005) Adoptive Cell Transfer Therapy Following Non-Myeloablative but Lymphodepleting Chemotherapy for the Treatment of Patients with Refractory Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2346-2357. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.240>
- [38] Rosenberg, S.A., Yannelli, J.R., Yang, J.C., *et al.* (1994) Treatment of Patients with Metastatic Melanoma with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin 2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **86**, 1159-1166. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.15.1159>
- [39] Rohaan, M.W., Borch, T.H., Van Den Berg, J.H., *et al.* (2022) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 2113-2125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210233>
- [40] Schoenfeld, A., Lee, S., Paz-Ares, L., *et al.* (2021) 458 First Phase 2 Results of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL; LN-145) Monotherapy in Patients with Advanced, Immune Checkpoint Inhibitor-Treated, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, A486-A487. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.458>
- [41] Creelan, B.C., Wang, C., Teer, J.K., *et al.* (2021) Tumor-Infiltrating Lymphocyte Treatment for Anti-PD-1-Resistant Metastatic Lung Cancer: A Phase 1 Trial. *Nature Medicine*, **27**, 1410-1418. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01462-y>
- [42] Jazaeri, A.A., Zsiros, E., Amaria, R.N., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Adoptive Cell Transfer Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) for Treatment of Recurrent, Metastatic, or Persistent Cervical Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2538. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2538
- [43] O'Malley, D., Lee, S.M., Psyrrri, A., *et al.* (2021) Phase 2 Efficacy and Safety of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Cell Therapy in Combination with Pembrolizumab in Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve Patients with Advanced Cancers. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, A523-A524.
- [44] Jimeno, A., Papa, S., Haigentz, M., *et al.* (2020) 353 Safety and Efficacy of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL, LN-145) in Combination with Pembrolizumab for Advanced, Recurrent or Metastatic HNSCC. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, A215-A216. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-SITC2020.0353>
- [45] Zacharakis, N., Chinnasamy, H., Black, M., *et al.* (2018) Immune Recognition of Somatic Mutations Leading to Complete Durable Regression in Metastatic Breast Cancer. *Nature Medicine*, **24**, 724-730. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0040-8>