

免疫治疗联合化疗、放疗及靶向药物治疗小细胞肺癌脑转移的研究进展

阙述浩¹, 封巍^{1,2}, 徐裕金^{1,2}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:小细胞肺癌脑转移是一个治疗难题,传统治疗方式存在局限性。免疫治疗与化疗、放疗及靶向药物联合治疗为小细胞肺癌脑转移患者提供了一种新的选择。化疗联合免疫治疗逐渐成为广泛期小细胞肺癌的一线治疗,其对脑转移亚组的疗效也得到一定证实。脑部放射治疗联合免疫治疗是一种思路,尽管指南未明确提及联合方式,但从分子机制及小样本研究来看,其组合方式倾向于推荐同步治疗。抗血管生成药物联合免疫治疗疗效优于单药,不良反应也在可接受范围内。全文主要阐述免疫疗法治疗小细胞肺癌脑转移的最新进展,并进一步探讨其与化疗、放疗以及靶向药物联合治疗所带来的疗效及相关不良反应。

关键词:小细胞肺癌;中枢神经系统转移;免疫疗法;联合治疗;不良反应

中国分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2024)03-0177-09

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B001

Progress on Immunotherapy Combined with Chemotherapy, Radiotherapy and Targeted Therapy for Brain Metastasis of Small Cell Lung Cancer

QUE Shuhao¹, FENG Wei^{1,2}, XU Yujin^{1,2}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine(HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Brain metastasis of small cell lung cancer is a challenge for conventional therapies. However, the combination of immunotherapy with chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy provides a new option for small cell lung cancer patients with brain metastases. Chemotherapy combined with immunotherapy has been a first-line treatment for extensive small cell lung cancer, and its efficacy for brain metastasis patients has been also confirmed. Brain radiation therapy combined with immunotherapy is a new approach, although not explicitly mentioned in clinical guidelines. Based on the molecular mechanism and results of small-sample studies, the combination approach tends to be recommended as a synchronous therapy. The efficacy of anti-angiogenic drugs combined with immunotherapy is better than that of single drug, and the adverse reactions are also within the acceptable range. This paper reviews the recent progress on immunotherapy in the treatment of brain metastases of small cell lung cancer, and further discusses the efficacy and related side effects of immunotherapy combined with chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy.

Subject words: small cell lung cancer; central nervous system metastasis; immunotherapy; combination therapy; adverse reactions

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)分期大致分为局限期与广泛期。局限期 SCLC 中位总生存期(median overall survival, mOS)为 15~20 个月,广泛期小细胞肺癌(extensive stage small cell lung,

ES-SCLC)mOS 为 8~13 个月。ES-SCLC 的主要治疗方式为化疗。根据临床需要,化疗可以与免疫治疗或巩固性胸部放射治疗联合^[1-4]。

中枢神经系统是 SCLC 最常见的远处转移部位,常常伴有认知衰退。肺癌脑转移因血脑屏障存在导致的系统治疗渗透不良,疾病进展快和恶病质发

基金项目:2021 年浙江省卫生健康新技术产品研发项目(2021PY038)

通信作者:封巍, E-mail: fengwei@zjcc.org.cn

收稿日期:2023-09-15; **修回日期:**2023-11-16

生率高等。由于 SCLC 有很高的扩散倾向,即使部分患者被确诊为孤立性脑转移,整个大脑其他部位发生微转移的可能性也不容忽视。即使在预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)后,仍有 15%~48% 的 SCLC 患者可能发生脑转移^[5-7]。未经治疗的 SCLC 脑转移患者生存期小于 3 个月,而经治疗的脑转移患者生存期为 3.7~8.5 个月^[8]。中枢神经系统转移常用的治疗方法是化疗、全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)、WBRT 加局灶性放疗[包括立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)]和最佳支持治疗等。单一实体瘤或脑转移负荷有限的患者可以考虑手术切除,但该方法仍受到极大限制,因此不作为首选。

近年来免疫治疗逐渐兴起,免疫治疗与化疗的联合治疗方式已成为 ES-SCLC 的一线治疗方法。然而,免疫治疗对 SCLC 脑转移灶的疗效尚未完全明确。本文将对免疫治疗及其与化疗、放疗、靶向治疗联合治疗在 SCLC 脑转移治疗中的研究进展进行综述。

1 SCLC 脑转移免疫治疗联合化疗

1.1 SCLC 脑转移免疫治疗联合化疗机制

免疫抑制检查点 PD-1/PD-L1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (recombinant cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 是免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 作用的两类主要靶点^[9]。PD-1 在活化的 B 细胞、T 细胞和巨噬细胞表面表达,PD-L1 在抗原提呈细胞和肿瘤细胞表面表达,是后期 T 细胞激活的关键调节因子^[10]。在脑转移的情况下,颅内免疫微环境发生改变,其中最显著的是活化淋巴细胞的广泛渗透以及单核细胞的大量浸润。T 细胞是免疫微环境的重要组成部分。研究表明,颅内 T 细胞(主要是 CD8⁺T 细胞)进入中枢神经系统发挥杀伤作用是肿瘤疗效提升的主要原因,颅内浸润淋巴细胞数量增加所带来的疗效提升反而不占主流^[11-12]。这为针对 PD-1 或 PD-L1 治疗提供了理论基础。CTLA-4,也称为 CD152,是 T 细胞上的跨膜受体,它通过与 T 细胞上 CD28 共有的 B7 分子结合来抑制 T 细胞的活化,从而形成免疫系统的负调节^[13]。CTLA-4 ICIs 正是通过抑制 CTLA-4,促进 T 细胞活化以达到治疗的目的。综上所述,以上

两大类常见的 ICIs 都是通过激活 T 细胞以达到抑制肿瘤细胞的目的。

SCLC 脑转移是一个复杂的多阶段过程。这个过程分为几个有序的阶段:局部入侵,循环系统中的生存,脑屏障的入侵,最后在大脑中定植和生长。SCLC 脑转移显示出独特的免疫微环境(75%样本 PD-L1 表达)。ICIs 通过阻断配体和免疫检查点的结合来激活宿主免疫以抑制肿瘤细胞^[14]。最近的研究发现了连接中枢神经系统和颈深淋巴结的淋巴管,这改变了大脑是一个“免疫豁免”区域的传统观点^[15-16]。这些颅内免疫细胞来自于那些与淋巴管相通的特殊淋巴结,并可以被 ICIs 激活。这些来自特殊部位的免疫细胞是 ICIs 抑瘤疗效的重要支持。

从分子层面上来说,SCLC 根据以下表达分为 4 种亚型:无节段同源物 1 (achaete scute homologue 1, ASCL1)、神经源分化因子 1 (neurogenic differentiation factor 1, NeuroD1)、POU 2 类同源盒 3 (POU class 2 homeobox 3, POU2F3) 和 YES 相关蛋白 1 (YES-associated protein-1, YAP-1),命名为 SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P 和 SCLC-Y^[17]。

YAP-1 可作为 T 细胞诱导炎症反应较有潜力的预后标志物。YAP1 与 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的激活和分化呈负相关,通过转录增强关联结构域(transcriptional enhanced associate domain, TEAD)的转录调节来改变 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)的敏感性来调节的^[18]。这些发现在 ES-SCLC 的免疫治疗中具有巨大的潜力。

SCLC-1 炎症是 SCLC-Y 发现前对 SCLC-A、SCLC-N 及 SCLC-P 三种亚型的补充,其特点是 AC-SL1、NeuroD1 和 POU2F3 表达降低以及炎症表型。SCLC-1 炎症具有上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫细胞浸润和抗原呈递能力增加的趋势。这种 SCLC 亚型对免疫治疗和化学联合免疫治疗相对更敏感。这为 ES-SCLC 的治疗提供一定理论依据。化疗与免疫治疗结合可以增强肿瘤细胞对 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂的敏感性,并减少化疗引起的免疫抑制^[19]。

综上所述,颅内具有独特的免疫微环境。由于部分淋巴管连接中枢神经系统,ICIs 与化疗联合对 SCLC 脑转移可以起到一定抑制作用。特殊亚型的 SCLC 可能对化疗联合免疫治疗相较于其他亚型的

SCLC 更敏感。

1.2 SCLC 脑转移免疫治疗联合化疗的研究进展

免疫治疗在治疗 SCLC 中枢神经系统转移中具有潜在作用。化疗联合免疫治疗目前已成为 ES-SCLC 一线治疗方式。

度伐利尤单抗在治疗 SCLC 中枢神经系统转移中可能具有一定疗效。CASPIAN 是一项Ⅲ期一线试验^[2],评估了铂类联合依托泊苷加或不加度伐利尤单抗在治疗 ES-SCLC 中的疗效。入组患者包含了中枢神经系统转移的患者(度伐利尤单抗组为 10.4%,安慰剂组为 10.0%)。研究发现,基线中枢神经系统转移,度伐利尤单抗组和安慰剂组中位无进展生存期(median progression free survival,mPFS)分别为 4.7 个月和 4.5 个月,mOS 分别为 11.7 个月和 8.8 个月。mPFS 和 mOS 均有改善。度伐利尤单抗是为数不多的与化疗联用可同时延长 OS 和客观缓解率(objective response rate,ORR)的药物。基于此研究,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南推荐度伐利尤单抗联合依托泊苷加顺铂(etoposide plus cisplatin,EP)化疗方案,作为 ES-SCLC 成人患者一线优选治疗方案。

帕博利珠单抗可能使部分 SCLC 脑转移患者获益。帕博利珠单抗是高度选择性的靶向 PD-L1 单克隆抗体,KEYNOTE-158 和 KEYNOTE-028 汇总分析 13 例基线 SCLC 脑转移患者,其中 2 例达到缓解,脑转移亚组 ORR 为 15.4%。该研究结果体现出帕博利珠单抗对 SCLC 脑转移瘤具有一定疗效。研究显示,在脑转移亚组中,ES-SCLC 患者 EP 方案后给予帕博利珠单抗维持治疗总 ORR 为 11.1%,mPFS 为 1.4 个月,mOS 为 9.6 个月,提示帕博利珠单抗维持治疗也可使部分脑转移患者受益^[20]。KEYNOTE-604 研究比较帕博利珠单抗联合 EP 组与安慰剂联合 EP 组治疗初诊 ES-SCLC 的疗效差异,帕博利珠单抗联合 EP 组 ORR 为 70.6%,显著性改善了 PFS,延长了 OS。但脑转移亚组疗效有限,相比较于安慰剂联合 EP 组,帕博利珠单抗联合 EP 组 OS (HR=1.32,95%CI:0.72~2.42) 和 PFS (HR=1.07,95%CI:0.60~1.91)未见明显改善^[21]。研究提示,帕博利珠单抗是否能适用于 SCLC 中枢神经系统转移还需扩大

样本进行研究。

阿替利珠单抗对 SCLC 中枢神经系统转移患者的益处也尚不明确。Impower133 试验在 403 例 ES-SCLC 患者中评估了一线铂类联合依托泊苷加或不加阿替利珠单抗的疗效,其中 35 例(8.7%)参加试验的患者有基线中枢神经系统转移,该试验没有得出阿替利珠单抗对这些患者有益处的结论 (HR=1.07,95%CI:0.47~2.43),这可能是由于患者数量较少^[22]。值得注意的是,该试验亚型分布为 51.7%SCLC-A、22.5%SCLC-N、18.1%SCLC-I 炎症和 7.7%SCLC-P。尽管 SCLC-P 亚型的样本量很小,但该亚型与其他三种亚型相比较,中位生存时间较短(mOS:使用阿替利珠单抗治疗 9.6 个月 vs 安慰剂治疗 6.0 个月),表明 SCLC-P 亚型可能提示预后不良^[23]。

斯鲁利单抗作为一种通过 DNA 重组技术从中国仓鼠卵巢细胞制得的重组抗 PD-1 人源化单克隆抗体,在 SCLC 脑转移治疗过程中可能具有一定疗效。ASTRUM-005 亚组分析中,使用 PD-1 抑制剂斯鲁利单抗治疗的脑转移患者生存率提高 (HR=0.61,95%CI:0.33~1.13)^[24]。

阿德布雷单抗是一种新型的人源化 IgG₄ 抗 PD-L1 单克隆抗体。目前获取的阿德布雷单抗对脑转移患者的治疗结果并不理想。研究表明,相比较于单纯化疗患者,阿德布雷单抗与卡铂和依托泊苷的联合治疗使 ES-SCLC 患者的总体生存率显著性提高 2.5 个月,但因脑转移患者样本量不足,未得出其对这些患者有益的结论^[25]。基线 SCLC 伴脑转移患者 ICIs 联合化疗与单独化疗对比,荟萃分析未见联合治疗组 OS 明显获益(HR=1.14,95%CI:0.87~1.50,P=0.34)^[26-27]。

以上结论可能与基线时脑转移患者的比例较低(2%)有关,也可能因为 PD-L1 及主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)抗原的低表达、免疫治疗耐药、活化的 T 淋巴细胞进入大脑能力较弱及免疫原性 T 细胞分布较低有关;甚至可能因为细胞毒性暴露造成新抗原的亚克隆性质,导致 SCLC 的抗癌免疫效果较非小细胞肺癌稍差,即使联合化疗都可能无法完全克服这种免疫表型^[28]。

ICIs 的免疫相关不良事件 (immune-related adverse events,IrAE)通常是因为免疫检查点的过度激活或过度抑制。过度激活或抑制免疫检查点会导致

免疫反应失衡, 从而引起机体对癌症过度的炎症反应。IrAE 通常包括中枢及周围神经系统的自身免疫性脑炎、重症肌无力、格林-巴利综合征、周围神经病、脑炎、间质性肺炎、心肌炎、肝炎、胰腺炎、甲状腺炎、严重皮肤症状等。ICIs 联合化疗所带来的不良反应也得到了广泛研究。一项研究显示, 度伐利尤单抗联合依托泊苷加奈达铂组的不良反应发生率为 32%, 依托泊苷加奈达铂组的不良事件发生率为 36%。这可能与 ICIs 与化疗联合能减轻化疗引起的免疫抑制有关^[19, 29]。一项荟萃分析利用累积排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 对多种免疫药物不良反应进行统计分析。除与度伐利尤单抗 (SUCRA=32.7%) 联合外, 化疗联合纳武利尤单抗 (SUCRA=86.9%)、帕博利珠单抗 (SUCRA=49.4%)、阿替利珠单抗 (SUCRA=42.3%) 与单纯化疗 (SUCRA=37.4%) 相比, 通常显示出更高的 3~4 级不良反应发生概率^[30]。

化疗联合免疫的治疗方式在 ES-SCLC 的治疗中已被广泛认可, 部分临床试验的脑转移亚组也提示了这种治疗方式的有效性与安全性。但依旧有一部分临床试验脑转移亚组得出的是阴性结论。尽管这可能与样本量不足、免疫药物种类不同等因素关联, 但也从侧面提示了化疗联合免疫治疗要展现出更好的疗效可能需要辅以其他的治疗方式。

2 SCLC 脑转移免疫治疗联合颅内放疗

2.1 SCLC 脑转移免疫治疗联合颅内放疗治疗机制

放射治疗, 在颅内的治疗方式主要包括 WBRT 和 SRT, 这可能是增强免疫治疗临床效果的主要局部治疗方法。免疫治疗联合放疗可能会提高 ES-SCLC 患者的整体疗效。放射治疗可能通过不同的机制促进抗肿瘤免疫, 从而提高免疫治疗的抗肿瘤作用。首先, 放疗会导致肿瘤抗原和炎症信号的释放; 其次, 离子辐射可以促进树突状细胞向 T 细胞交叉呈递肿瘤衍生抗原, 从而产生抗癌反应, 并提升细胞毒性 T 淋巴细胞的活性, 尤其是 CD8⁺ T 细胞^[31]。T 细胞向肿瘤部位的募集和激活是免疫治疗的关键步骤^[19, 32]。此外, 使用更高剂量的 SRT 可能会破坏血脑屏障, 从而促进全身药物向中枢神经系统的扩散并同时促进免疫细胞浸润。大分割放疗也可能通过

促进机体免疫反应来提升 ICIs 的疗效^[32-33]。另一方面, 免疫治疗可能有增强放射治疗的作用。免疫治疗一定程度上可以调节肿瘤微环境, 使肿瘤血管正常化, 缓解肿瘤内缺氧, 提高放射敏感性^[34]。此外, 在应用免疫治疗时, 可以利用辐射的免疫刺激减轻 ICIs 部分免疫抑制作用。总之, 放疗可以加强宿主体内的抗原提呈作用, 改变肿瘤微环境, 调整宿主体内的细胞因子, 改善免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击性。这为颅内放疗联合 ICIs 治疗恶性肿瘤提供了一定的可行性和理论依据。

研究显示放射治疗诱导肿瘤细胞死亡的效应一般在给予放射治疗后 8 h 内开始, 在 24 h 达到峰值, 并持续至少 7 d。在照射 18 h 后, 肿瘤相关抗原和 MHC I 类相关肽也会一定程度增加, 这种作用将持续 10 d。而作为一种抗原依赖性的激活效果, 辐射上调 PD-L1 表达的作用将在放射治疗后 12 h 开始, 并持续很长时间^[35]。因此推荐, 放射治疗与免疫治疗的联合方式为同步或者放射治疗在免疫治疗前, 这对免疫与放射治疗在临床治疗过程中的联合方式起到一定指导作用。

2.2 SCLC 脑转移免疫治疗联合颅内放疗的研究现状

关于 SCLC 脑转移免疫治疗联合放疗的研究较少, 目前未得到明显阳性结论。一项放化疗联合免疫治疗 SCLC 脑转移的回顾性研究显示, 放射治疗联合免疫治疗组与一线 ICIs、放射治疗及化疗联合治疗组相比, 两组 ORR (73.33% vs 77.42%, $P=0.95$)、颅内 ORR (53.33% vs 70.97%, $P=0.24$)、颅内疾病控制率 (73.33% vs 80.65%, $P=0.86$) 等指标未见显著性差异。但值得注意的是, 尽管这些指标差异尚无统计学意义, 但 ICIs 组部分指标展现出一定优势, 且该组 2 年 OS 率 (21.90% vs 74.67%) 体现出明显优势, 这可能与免疫治疗与放疗的相互促进作用存在关联^[36]。小样本试验无法完全证明联合放射治疗对 SCLC 脑转移灶的作用, 其对 SCLC 脑转移灶的作用有待进一步挖掘。

放疗与免疫的最佳联合方式也值得讨论。大量研究证明, 在非 SCLC 脑转移治疗中, 相较序贯治疗, 同步放疗 (放疗免疫的时间间隔选择在 4 周或 1 个月内) 免疫模型可能是最佳选择。因为其在获得了较好疗效的同时, 中枢系统不良反应发生率也控制

在可接受范围。最新 NCCN 指南推荐,对于有脑转移症状的 SCLC 脑转移患者,除非有立即进行系统治疗指证,建议在系统治疗前进行颅内放疗。对于无脑转移症状患者则可以在全身系统治疗后进行颅内放疗,指南未明确提及同步治疗。

帕博利珠单抗同步 PCI (帕博利珠单抗在 PCI 21 d 内给药) 治疗局限期 SCLC 的 I/II 期试验发现,相较未接受 PCI 的患者,接受 ICI 同步 PCI 患者的 mOS 明显延长 (39.5 个月 vs 30.0 个月, $P<0.05$), 而部分非同步 PCI 联合免疫治疗的临床试验则大多得出阴性结论^[37]。目前结论大多依赖于 Impower133、CASPIAN、KEYNOTE-604 等经典试验的亚组分析,未见大型前瞻性临床研究得出较为确切的结论,有待于进一步探索。

就目前研究来看,免疫治疗不会对伴有脑转移 SCLC 患者产生更严重的毒性。一项回顾性研究表明,与 PCI/WBRT 相比,PCI/WBRT+阿替利珠单抗不会增加神经毒性的发生^[38]。一项放疗联合免疫治疗 SCLC 脑转移的回顾性研究显示:ICI 联合放疗治疗组的血液学不良反应发生率为 100%, 放疗治疗组为 93.55%, ≥ 3 级血液学不良反应发生率分别为 53.33% 和 51.61%。两组胃肠道不良反应发生率分别为 53.33% 和 32.23%。ICI 联合放疗治疗组中只有 1 例患者出现 3 级胃肠道不良反应。在放疗治疗组中,1 例患者因血液学毒性而停药,1 例患者死于不良反应引起的严重肺炎。两组共有 31 例患者在随访期间有合格的 MRI 图像用于评估放射性白质脑病。两组放射性白质脑病的发生率相似 (55.65% vs 54.54%), 3 级不良反应的发生率相似 (22.22% vs 27.27%)^[36]。Impower133 允许患者在同步化疗免疫治疗完成后的维持阶段进行 PCI,在每个研究组中接受 PCI 患者比例均为 11%^[22]。KEYNOTE-604 研究中,在治疗 4 个周期后有一定疗效的患者可以根据研究人员的判断,分 10 次接受高达 25 Gy PCI^[21]。最终帕博利珠单抗+EP 组有 27 例患者 (11.8%) 接受了 PCI。Impower133 和 KEYNOTE-604 试验均未发现接受 PCI 联合免疫治疗的患者存在安全问题。大量研究表明,在非小细胞肺癌脑转移中联合治疗耐受性良好。研究显示,非小细胞肺癌脑转移颅内放疗联合 ICI 最常见的神经系统不良反应是发热、恶心、癫痫发作和疲劳^[39];联合治疗报告

的不良反应主要为 1~2 级,很少 3~4 级,无 5 级。此结论是否可以推及 SCLC 脑转移患者,仍需要未来的前瞻性随机对照试验来验证。

颅内放疗与免疫治疗联合方式的安全性也更依赖于非小细胞肺癌脑转移的研究,一项临床试验分析了联合治疗的间隔时间是否影响治疗的安全性^[32],无论同步治疗 (SRT 和 ICI 时间间隔 ≤ 7 d) 或序贯治疗 (SRT 和 ICI 时间间隔 > 7 d), 均未见大于 3 级的严重神经毒性,且神经毒性发生率差异也无统计学意义 (21.11% vs 10.00%, $P=0.68$)。大量回顾性研究呈现相似研究结论。因此推测,同步治疗相较于序贯治疗不会提升神经毒性的频率或严重程度^[40]。然而 SCLC 脑转移相关临床试验大多未提及放疗免疫具体联合方式,指南中未推荐免疫颅内放疗同步治疗可能与其毒副反应有关。

部分临床试验显示放射治疗的加入未能明显提升脑转移患者 OS 及 PFS。脑转移亚组样本量较少、放射治疗与 ICI 联合方式未明确分层可能是导致该阴性结论的重要原因。因此,在安全性得到一定证实的情况下,对于部分耐受患者则推荐在免疫治疗中加入放射治疗。

3 SCLC 脑转移免疫治疗联合靶向治疗

在 SCLC 中,大多数 SCLC 肿瘤组织表现出血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 阳性表达,抗血管生成靶向药物在 ES-SCLC 的治疗中显示出潜在的抗癌活性^[41]。许多抗血管生成靶向药物具有血脑屏障穿透性,使其对有血脑屏障隔离的脑转移灶也有一定治疗作用。

荟萃分析显示:安罗替尼可以提高疗效,延长 SCLC 患者的生存期,且不良事件在可接受范围^[42]。因其可抑制血管内皮生长因子受体 1~3 (vascular endothelial growth factor receptor 1~3, VEGFR1~3)、成纤维细胞生长因子受体 1~4 (fibroblast growth factor receptor 1~4, FGFR1~4)、血小板衍生生长因子受体 α - β (platelet-derived growth factor receptor α - β , PDGFR α - β)、干细胞因子受体 (stem cell factor receptor, SCFR) 和网膜母细胞瘤易感基因 (retinoblastoma susceptibility gene, Ret), 且显著性改善 PFS (3.8 个月 vs 0.8 个月, $P=0.001$) 和 OS (6.1 个月 vs

2.6个月, $P=0.006$)。安罗替尼于2019年被中国国家食品药品监督管理局批准为ES-SCLC患者的标准三线方案^[43]。安罗替尼还可以通过下调血管内皮细胞上PD-L1的表达,促进先天免疫细胞的浸润,改变肿瘤免疫微环境,从而具有与ICIs协同作用的潜力^[44-46]。

ICIs联合安罗替尼颅内疗效显著^[47]。安罗替尼能增加免疫细胞的浸润,促进血管正常化,限制肿瘤细胞的生长,并具有调节肿瘤免疫微环境的优势,从而重新编程免疫抑制性肿瘤微环境,最终增强ICIs的疗效。研究显示^[48],在应用ICIs联合安罗替尼后,近1/3(29.2%)的可测量脑转移病灶患者有明显的颅内改善,mOS为13.4个月。尽管接受的ICIs不一致及小部分患者同时接受颅内放疗,研究结果提示联合用药疗效优于单独使用任何一种药物。ALTER 1202试验^[49]亚组分析也证明了安罗替尼联合ICIs对脑转移患者的疗效,结果显示,脑转移患者PFS延长了3个月(3.8个月 vs 0.8个月, $HR=0.15$), OS延长了3.7个月(6.3个月 vs 2.6个月, $HR=0.23$)。另一项II期临床试验纳入了11例ES-SCLC患者,在用铂类化疗控制疾病后,使用特瑞普利单抗加安罗替尼作为维持治疗。所有患者均达到部分缓解或病情稳定。但由于随访时间短(4.6个月),未达到mPFS^[50]。在另一项针对16例ES-SCLC患者的II期研究中,一线特瑞普利单抗联合依托泊苷、卡铂/顺铂和安罗替尼治疗,16例患者均达到了客观缓解(1例完全缓解和15例部分缓解),mPFS为13.3个月^[50]。

研究显示ICIs联合安罗替尼在临床上的安全性是可控的。常见不良反应包括甲状腺功能障碍、高血压和白细胞减少症。常见3~4级不良反应是高血压、甲状腺功能障碍、白细胞减少和肝功能障碍。总不良反应的总发生率为75.8%,3~4级不良反应为19.7%,其他研究也得出相似结论^[48,51-52]。然而也有研究提示,相比较于单靶向治疗,甲状腺功能减退和免疫相关肺炎在安罗替尼联合ICIs治疗下会升高,但未发生与治疗相关的死亡。总体来说,ICIs联合靶向治疗尤其安罗替尼,安全性较好且可耐受。

索凡替尼作为一种VEGFR1-3、FGFR-1和集落刺激因子-1受体(colony-stimulating factor-1 receptor, CSF-1R)的抑制剂,其与免疫治疗联合应用也被证明具有一定疗效。一项研究对19例一线全身化

疗失败的晚期SCLC患者进行特瑞普利单抗与索凡替尼联合治疗,ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为10.5%和94.7%。mPFS为3.0个月,mOS为10.9个月^[50]。尽管样本量较小,但也提示了免疫治疗与靶向治疗联合值得进一步研究探索。

总之,部分研究显示抗血管生成靶向药物联合免疫治疗对SCLC脑转移患者具有一定的疗效,且大部分优于单药。尽管联合治疗不良反应发生率较高,但相较于传统化疗,对于身体情况不佳的患者,抗血管生成药物联合免疫治疗可以成为一种新的选择。

4 总结与展望

改善SCLC疗效的临床试验正在进行中,这些临床试验是为了更好地阻止中枢转移灶的进展,优化SCLC脑转移患者的结局。治疗性癌症疫苗是新兴的研究方向之一,癌症疫苗诱导免疫系统对癌细胞进行特异性免疫并产生癌细胞相关抗体来抑制癌症^[53]。目前,治疗性疫苗包括合成肽/蛋白质疫苗、细胞疫苗、树突状细胞疫苗和基因工程疫苗,约90% SCLC患者有P53突变。突变型P53靶向树突状细胞疫苗INGN-225也在研究中^[54-55]。中药如虫草素也显示了相关前景。在SCLC中虫草素通过调节维生素D代谢、脂质转运和细胞蛋白分解代谢过程中的蛋白水解,并参与调节关键基因如cyp24a1、APOA1a、CTSL的表达来介导抗SCLC脑转移作用。在斑马鱼脑转移异种移植模型中,与常规化疗药物相比,中药毒性小,安全性高,并显示出了与依托泊苷、顺铂和安罗替尼相当的抗SCLC脑转移疗效,且对SCLC脑微环境具有重要的调节作用^[56]。

在SCLC脑转移的最佳治疗和预防方面仍有许多未回答的问题,应考虑对符合相应条件的SCLC脑转移患者进行前瞻性试验。

在非SCLC脑转移治疗中,免疫治疗的作用已被广泛认可。在SCLC脑转移的治疗中,尽管传统治疗依然占据主流,但是免疫治疗的作用仍然不能忽视。免疫治疗与化疗联合治疗的疗效在ES-SCLC中已基本明确,脑转移亚组分析也显示这种联合治疗方式存在一定可行性,但仍有待大样本研究。免疫治疗及颅内放疗的联合在非SCLC脑转移中的良好疗效让我们看到其应用于SCLC脑转移中的可能性。

近年来部分研究也佐证这一观点,其最佳联合方式仍需要进一步探索。关于免疫治疗与靶向联合治疗方面的探索也展现出显著成效,但是目前仍有许多问题尚未解答,有待于进一步进行前瞻性临床试验。

参考文献:

- [1] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZESNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220–2229.
- [2] CHEN Y, PAZ-ARES L, REINMUTH N, et al. Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage sclc(CASPIAN): a brief report[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(6): 100330.
- [3] RITTBERG R, GREEN S, AQUIN T, et al. Effect of hospitalization during first chemotherapy and performance status on small-cell lung cancer outcomes[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2020, 21(5): e388–e404.
- [4] ELEGBEDE AA, GIBSON AJ, FU H, et al. Real-world adherence to guideline-recommended treatment for small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(4): 236–242.
- [5] TAKAHASHI T, YAMANAKA T, SETO T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 663–671.
- [6] ZENG H, LI R, HU C, et al. Association of twice-daily radiotherapy with subsequent brain metastases in adults with small cell lung cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e190103.
- [7] AUPÉRIN A, ARRIAGADA R, PIGNON J P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(7): 476–484.
- [8] RITTBERG R, BANERJI S, KIM J O, et al. Treatment and prevention of brain metastases in small cell lung cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(12): 629–638.
- [9] EL SAYED R, BLAIS N. Immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(5): 4093–4108.
- [10] YU Y, MA X, ZHANG Y, et al. Changes in expression of multiple checkpoint molecules and infiltration of tumor immune cells after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(12): 2754–2763.
- [11] BERGHOFF A S, FUCHS E, RICKEN G, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1057388.
- [12] WEI J, CHEN P, GUPTA P, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications[J]. *Neuro-Oncology*, 2020, 22(2): 180–194.
- [13] SZNOL M, MELERO I. Revisiting anti-CTLA-4 antibodies in combination with PD-1 blockade for cancer immunotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 295–297.
- [14] LI K, ZHANG A, LI X, et al. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188615.
- [15] LOUVEAU A, HARRIS T H, KIPNIS J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 569–577.
- [16] LOUREAU A, SMIRNOV I, KEYES T, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337–341.
- [17] RUDIN C M, POIRIER J T, BYERS L A, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(5): 289–297.
- [18] STAMPOULOGLOU E, CHENG N, FEDERICO A, et al. Yap suppresses T-cell function and infiltration in the tumor microenvironment[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(1): e3000591.
- [19] ZHU Y, CUI Y, ZHENG X, et al. Small-cell lung cancer brain metastasis: from molecular mechanisms to diagnosis and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12): 166557.
- [20] CHUNG H C, PIHA-PAUL S A, LOPEZ-MARTIN J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 618–627.
- [21] RUDIN C M, AWAD M M, NAVARRO A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2369–2379.
- [22] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZESNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220–2229.

- 2220–2229.
- [23] GAY C M, STEWART C A, PARK E M, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 346–360.e7.
- [24] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Effect of first-line serplumab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(12): 1223–1232.
- [25] WANG J, ZHOU C, YAO W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739–747.
- [26] ZHOU F, ZHAO W, GONG X, et al. Immune-checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001300.
- [27] LANDRE T, CHOUAHNIA K, DES GUETZ G, et al. First-line immunecheckpint inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone for extensive-stage small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920977137.
- [28] MEIJER J J, LEONETTI A, AIRÒ G, et al. Small cell lung cancer: novel treatments beyond immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 376–385.
- [29] GOLDMAN J W, DVORKIN M, CHEN Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 51–65.
- [30] CHEN H L, TU Y K, CHANG H M, et al. Systematic review and network meta-analysis of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line therapy for extensive-stage small cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3629.
- [31] TSIROUPROU I, ZAHARIAS A, SPYRATOS D. The role of immunotherapy in extensive stage small-cell lung cancer: a review of the literature[J]. *Can Respir J*, 2019, 2019: 6860432.
- [32] SCOCCIANTI S, OLMETTO E, PINZI V, et al. Immunotherapy in association with stereotactic radiotherapy for non-small cell lung cancer brain metastases: results from a multicentric retrospective study on behalf of AIRO [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(10): 1750–1764.
- [33] SHARABI A B, LIM M, DEWEESE T L, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): e498–e509.
- [34] WANG Y, LIU Z G, YUAN H, et al. The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1709–1717.
- [35] GUAN H, ZHOU Z, HOU X, et al. Safety and potential increased risk of toxicity of radiotherapy combined immunotherapy strategy[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(1): 35–50.
- [36] MA J, TIAN Y, HAO S, et al. Outcomes of first-line anti-PD-L1 blockades combined with brain radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer with brain metastasis[J]. *J Neuro Oncol*, 2022, 159(3): 685–693.
- [37] WELSH J W, HEYMACH J V, GUO C, et al. Phase 1/2 trial of pembrolizumab and concurrent chemoradiation therapy for limited-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1919–1927.
- [38] TIAN Y, MA J, JING X, et al. Radiation therapy for extensive-stage small-cell lung cancer in the era of immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2022, 541: 215719.
- [39] YANG Y, DENG L, YANG Y, et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(2): 95–107.
- [40] SUWINSKI R. Combination of immunotherapy and radiotherapy in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(5): 3315–3322.
- [41] LI Y, SUN Z, SUN W, et al. Effectiveness and safety of anlotinib monotherapy for patients with extensive-stage small-cell lung cancer who progressed to chemotherapy: a real-world exploratory study [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549211067184.
- [42] XU H, CAO D, JIE F, et al. The efficacy and safety of anlotinib for subsequent line treatment of small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Tumori*, 2023, 109(2): 203–214.
- [43] SONG P F, XU N, LI Q. Efficacy and safety of anlotinib for elderly patients with previously treated extensive-stage selc and the prognostic significance of common adverse reactions[J]. *Cancer Manage Res*, 2020, 12: 11133–11143.

- [44] YANG Y, LI L, JIANG Z, et al. Anlotinib optimizes anti-tumor innate immunity to potentiate the therapeutic effect of PD-1 blockade in lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(12):2523–2532.
- [45] XIE C, WAN X, QUAN H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):1207–1219.
- [46] LIU S, QIN T, LIU Z, et al. Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5):309.
- [47] WU Y, ZHANG T, LIU Y, et al. Anlotinib combined with durvalumab in a patient with recurrent multifocal brain metastases of small cell lung cancer after definitive concurrent chemoradiotherapy and palliative radiotherapy of the lung and brain: a case report [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2):2379–2386.
- [48] ZHOU S, REN F, LI C, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors plus anlotinib in small cell lung cancer with brain metastases: a retrospective, multi-centre study[J]. *J Neuro Oncol*, 2022, 160(3):631–642.
- [49] CHENG Y, WANG Q, LI K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3):366–371.
- [50] HUANG F, TANG J, LOU J, et al. Intracranial complete response to toripalimab and anlotinib in a patient with recurrent brain metastases of small cell lung cancer after failure of second-line maintenance therapy: a case report [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(9):3337–3342.
- [51] SHI Y, JI M, JIANG Y, et al. A cohort study of the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors plus anlotinib versus immune checkpoint inhibitors alone as the treatment of advanced non-small cell lung cancer in the real world[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(6):1051–1068.
- [52] FENG Y, TANG L, WANG H, et al. Immune checkpoint inhibitors combined with angiogenic inhibitors in the treatment of locally advanced or metastatic lung adenocarcinoma patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(2):449–459.
- [53] WATSON H A, DURAIRAJ R R P, OHME J, et al. L-selectin enhanced T cells improve the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1321.
- [54] CHIAPPORI A A, WILLIAMS C C, GRAY J E, et al. Randomized-controlled phase II trial of salvage chemotherapy after immunization with a TP53-transfected dendritic cell-based vaccine (Ad.p53-DC) in patients with recurrent small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3):517–527.
- [55] DRENO B, THOMPSON J F, SMITHERS B M, et al. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):916–929.
- [56] ZHANG S R, PAN M, GAO Y B, et al. Efficacy and mechanism study of cordycepin against brain metastases of small cell lung cancer based on zebrafish [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109:154613.