

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.014

免疫检查点抑制剂治疗小细胞肺癌疗效及预后生物标志物的研究进展

Research progress in biomarkers for the efficacy of immune checkpoint inhibitors and prognosis in the treatment of small cell lung cancer

韩心怡^a综述; 邵玉^b, 杨燕^c 审阅(蚌埠医科大学 a. 临床医学院; b. 第一附属医院 国家药物临床试验机构; c. 第一附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004)

[摘要] 小细胞肺癌(SCLC)的治疗已经迈入免疫治疗时代,免疫疗法联合化疗的一线治疗新标准得以确立。然而并非所有SCLC患者均能从免疫检查点抑制剂(ICI)中获益,缺乏有效的疗效和患者预后生物标志物在很大程度上限制了其临床应用。目前,肿瘤相关生物标志物PD-L1表达水平在预测SCLC免疫治疗疗效及患者预后中最为常用;肿瘤突变负荷(TMB)、错配修复缺陷(dMMR)和微卫星高度不稳定(MSI-H)也可作为预测ICI治疗疗效及患者预后的潜在生物标志物。而dMMR/MSI-H因在SCLC中的发生频率极低,限制了其应用;外周血免疫相关标志物因其便捷性而在SCLC免疫治疗中受到越来越多的关注;肿瘤微环境相关的生物标志物也有助于识别从ICI治疗中获益的患者。因此,深入了解SCLC的一线免疫治疗现状和预测患者免疫治疗疗效与预后的潜在生物标志物的研究进展,可为SCLC患者免疫治疗优化策略和分层管理提供思路和参考。

[关键词] 小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;疗效;预后;生物标志物

[中图分类号] R734.2;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0632-07

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种高度恶性的神经内分泌肿瘤,约占肺癌总病例数的13%~15%^[1]。尽管SCLC患者对化学治疗反应迅速、对放射治疗敏感,但由于早期治疗耐药,后期常出现局部复发和(或)远处转移,患者5年生存率约5%^[2]。化疗一直是广泛期SCLC(extensive stage-SCLC, ES-SCLC)的标准一线治疗方法。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)打破了这一局面,ICI联合化疗已成为ES-SCLC一线治疗新标准。IMpower133研究^[3]是近30年来使用细胞程序性死亡蛋白-配体1(programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗联合化疗一线治疗ES-SCLC首次取得总生存期(OS)获益的一项双盲III期临床研究。ASTRUM-005试验^[4]提示,程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂斯鲁利单抗联合化疗使ES-SCLC患者OS明显延长。然而并不是所有SCLC患者都能从ICI中获益。因此,免疫治疗在带来新突破的同时也面临着新挑战,即如何筛选出原发耐药患者和优势获益人群、如何优化免疫治疗策略以延长患者生存时间,以及如何建立肿瘤免疫治疗监测体系等,都需要强有力的免疫治疗预测生物标志物来支持。本文主要围绕SCLC一线免疫治疗预测生物标志物的研究进展进行综述,以期临床有效筛选优势人群和预测免疫治疗疗效及患者预后提供参考和帮助。

1 肿瘤相关生物标志物

近年来,在全球范围内开展了多项肿瘤相关生物标志物用于SCLC患者接受ICI治疗疗效及预后预测的相关研究,研究多集中于PD-L1,但其表达能否成为ICI疗效预测生物标志物还不明确;此外,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和微卫星高度不稳定/错配修复缺陷(microsatellite instability-high/mismatch repair deficiency, MSI-H/dMMR)也被认为是具有潜力的预测标志物。

1.1 PD-L1

肿瘤细胞上表达的PD-L1与细胞毒性T淋巴细胞表达的PD-1结合,使得细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫反应被抑制,产生免疫逃逸作用。PD-L1抑制剂多是IgG1抗体,能同时阻断PD-L1与PD-1及PD-L1与B7-1的结合,恢复T细胞免疫杀伤功能。肿瘤细胞表面PD-L1的表达被认为是ICI治疗有效性的一个非常重要的预测因素,目前其对非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗的预测价值已比较明确,一般认为PD-L1表达水平高的NSCLC患者对ICI

[基金项目] 安徽省卫健委卫生健康科研重点项目(No. AHWJ2022a010);安徽省自然科学基金面上项目(No. 2008085MH238);安徽省大学生创新创业训练计划项目(No. S202210367063)

[作者简介] 韩心怡(2002—),女,本科生,主要从事肺癌的临床及基础研究。E-mail: hxy020305@outlook.com

[通信作者] 杨燕, E-mail: qiannianhupo@163.com

的治疗反应率高、预后好^[5], 然而PD-L1 表达对ICI 治疗SCLC的预测价值尚存在争议。

IMpower 133 研究^[6]中患者OS 和PD-L1 亚组分析数据在2021年更新, 结果显示, 所有一线接受阿替利珠单抗联合化疗方案的ES-SCLC 患者获益是一致的, 与PD-L1(肿瘤细胞阳性比例分数和/或免疫细胞阳性比例分数)水平无明显相关性。2019年ESMO 年会更新的CASPIAN 临床研究^[7]数据显示, 约22% 的SCLC 患者免疫细胞PD-L1 表达 $\geq 1\%$, 约5% 的患者肿瘤细胞PD-L1 表达 $\geq 1\%$, 肿瘤细胞和免疫细胞中PD-L1 的表达较低且不能作为预测度伐利尤单抗联合化疗治疗ES-SCLC 患者的疗效及预后生物标志物。联合阳性分数(combined positive score, CPS) 定义为每100 个肿瘤细胞中PD-L1 染色的肿瘤细胞和肿瘤相关的免疫细胞数之和, 被认为能更加准确地评价PD-L1 的表达情况。一项多中心单臂II 期临床研究^[8]显示, 在接受帕博利珠单抗联合化疗的SCLC 患者中, PD-L1-CPS 评分 $\geq 1\%$ 的患者($n=19$) 比PD-L1-CPS 评分 $< 1\%$ 或无法评估的患者($n=6$) 有更高的客观缓解率(ORR: 58% vs 33%) 及更长的中位无进展生存期(mPFS) [4.4 vs 3.0 个月; $HR=0.73$, 95% $CI(0.25, 1.91)$]。然而RUDIN 等^[9]研究发现, PD-L1-CPS 阳性($\geq 1\%$) 和阴性($< 1\%$) 的ES-SCLC 患者在接受帕博利珠单抗联合化疗后的PFS 和OS 无显著差异。目前, PD-L1 是SCLC 患者免疫治疗最常应用的标志物, 但由于肿瘤的异质性以及病理科医师对于PD-L1 的表达评估的局限性, PD-L1 的表达能否成为ICI 疗效预测生物标志物, 以及预测的临床治疗情景还需进一步探索, 未来借助人工智能模型对PD-L1 表达进行更精确的评估将有望强化PD-L1 作为评估免疫治疗疗效及患者预后生物标志物的作用。

1.2 TMB

TMB 是衡量肿瘤基因组序列中每兆碱基细胞突变数的指标, 其可预测包括肺癌在内的多种肿瘤对ICI 的治疗应答^[10]。SCLC 是恶性肿瘤中体细胞突变数量最多的肿瘤之一, 被认为与长期吸烟所致慢性炎症以及烟雾中化学物质引起基因变化有关^[11]。一般来说, 突变量较高的肿瘤更有可能产生特异性新抗原, 从而激活免疫系统反应。

根据RICCIUTI 等^[12]研究发现, 接受免疫治疗的SCLC 患者, 肿瘤组织中TMB 高的患者其mPFS 和mOS 显著长于TMB 低患者[mPFS: 3.3 vs 1.2 个月, $HR=0.37$, 95% $CI(0.20, 0.69)$, $P<0.01$]; mOS: 10.4 vs 2.5 个月, $HR=0.38$, 95% $CI(0.19, 0.77)$, $P<0.01$]。针对CheckMate 032 研究^[11]入组人群的进一步分析发

现, 纳武利尤单抗联合/不联合伊匹木单抗在高TMB 的SCLC 患者中有更好的临床获益。KEYNOTE 158 研究^[13]结果显示, 肿瘤组织中高TMB(≥ 10 mut/Mb) 的患者使用帕博利珠单抗免疫治疗疗效更佳。然而, IMpower 133 研究及其后续更新的数据中, 基于外周血TMB(blood-based TMB, bTMB) 的检测^[3, 6]发现, 无论高或者低bTMB 组的ES-SCLC 患者均可从接受一线阿替利珠单抗免疫联合化疗中获益, 但bTMB 并不是预测ES-SCLC 患者免疫治疗的生物标志物。

TMB 检测必须获得足够的肿瘤组织, 理想情况下是通过组织活检技术获取, 但临床上存在采用细胞学方法诊断SCLC 的情况, 这可能导致TMB 含量检测在一定程度上受限。此外, 与PD-L1 类似, TMB 的检测方法目前仍然不统一, 以及患者血液标本中的TMB 频率也会受多种因素的影响。全外显子组测序传统上被用来评估TMB, 但高昂的成本限制了它的广泛应用。尽管研究中诸如“低TMB” 和“高TMB” 这样的术语被广泛使用, 但仍缺乏明确的截断值来评价其高或低水平。临床中是否能将TMB 作为SCLC 的生物标志物推广应用尚需要更大规模的临床研究, 以验证其可靠的检测方法及其最佳截断值。

1.3 MSI-H/dMMR

人类错配修复基因经转录翻译后可表达相应的错配修复蛋白。错配修复蛋白可在DNA 复制过程中修复错配的碱基从而保证人类遗传的保守性和稳定性。任一错配修复蛋白的表达出了问题可造成细胞的修复功能缺陷, 从而对DNA 复制过程中的错配碱基不能校正或纠错, 导致微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI) 的发生。错配修复包括dMMR 和错配修复完整(mismatch repair proficient, pMMR)。MSI 可分为MSI-H、低度不稳定和稳定。dMMR 等同于MSI-H, pMMR 则等同于微卫星低度不稳定或微卫星稳定。

近期中国国家药品监督管理局基于全球II 期临床试验KEYNOTE-164^[14] 和KEYNOTE-158^[15-16] 的数据, 批准PD-1 抑制剂帕博利珠单抗用于不可切除或转移性MSI-H 或dMMR 成人晚期实体瘤患者, 其中包括既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后疾病进展的结直肠癌患者以及既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗方案的其他实体瘤。但ZANG 等^[17] 研究表明, 肺癌中MSI-H 发生的频率仅为0.4%。TIAN 等^[18] 研究发现, 在筛查的12 484 例肺癌患者中, 66 例为MSI-H, 比例低至0.5%。上述KEYNOTE-158 临床试验中MSI-H/dMMR 的SCLC

患者也仅有4例,因此MSI-H/dMMR作为生物标志物对SCLC免疫治疗疗效及患者预后的预测价值仍需进一步研究以获得更多数据的支持。

2 宿主相关生物标志物

2.1 外周血免疫相关标志物

外周血易获取,安全无创,并且还可以实现反复多次的动态随访。因此,外周血中某些指标在免疫治疗中的价值受到越来越多的关注。

2.1.1 细胞因子

细胞因子通常是相对分子质量低于30 000的多肽或糖蛋白,其在免疫反应信号转导中起着至关重要的作用。有些细胞因子通过直接的抗增殖或促凋亡活性,或通过刺激免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性,间接地抑制肿瘤细胞生长。

HARDY-WERBIN等^[19]研究发现,接受伊匹木单抗免疫联合化疗与单纯化疗的SCLC患者相比,联合组患者所有被检测的细胞因子(IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、Mip-1 α 及GM-CSF等)在治疗后均增加。联合治疗组基线IL-2<1.65 pg/mL的患者与IL-2 \geq 1.65 pg/mL的患者相比,前者预后较差(OS: 8.0 vs 30.5个月, $P=0.015$);基线IL-6<3.85 pg/mL与IL-6 \geq 3.85 pg/mL的患者相比,前者预后较好(OS: 18.5 vs 9.5个月, $P=0.026$);基线TNF- α <4.44 pg/mL与TNF- α \geq 4.44 pg/mL的患者相比,前者预后较好(OS: 18.5 vs 7.8个月, $P=0.004$)。而接受单纯化疗的患者中,IL-2、IL-6和TNF- α 高、低表达组OS均未见明显统计学差异。该研究结果支持某些细胞因子可作为伊匹木单抗免疫治疗SCLC的潜在生物标志物。

2.1.2 复合指标

有学者^[20]构建了新的评分方式,称为肺免疫预后指数(lung immune prognostic index, LIPI)。它由衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比率(derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR)即[中性粒细胞数/(白细胞数-中性粒细胞数)]比率和乳酸脱氢酶(LDH)组成。LI等^[21]将SCLC患者的LIPI分为2组(良好组和中等/不良组),dNLR<4.0和LDH<283 U/L者评价为LIPI良好组,dNLR<4.0和LDH \geq 283 U/L或dNLR \geq 4.0和LDH<283 U/L评价为LIPI中等组,dNLR \geq 4.0和LDH \geq 283 U/L评价为LIPI不良组。结果表明,LIPI良好组患者的mPFS及mOS均优于LIPI中等/不良组(mPFS: 8.4 vs 4.7个月, $P=0.02$; mOS: 23.8 vs 13.3个月, $P=0.0006$)。多因素COX回归分析显示,治疗前LIPI可作为接受一线PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗治疗的ES-SCLC患者OS的独立预

后指标。

在接受ICI联合化疗治疗的ES-SCLC患者人群中,也有研究探索了其他复合指标的预测价值。有学者通过多因素COX回归分析^[22]发现,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil/Lymphocyte ratio, NLR)是患者PFS的独立预测因素[$HR=0.45$, 95% $CI(0.22, 0.92)$, $P=0.028$];淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)是患者OS的独立预测因素[$HR=0.54$, 95% $CI(0.30, 0.99)$, $P=0.049$];而LIPI、系统免疫炎症指数(systemic-inflammatory index, SII)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、全系统炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)及预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)不是ES-SCLC患者PFS及OS的独立预测因素。QI等^[23]发现,在接受一线阿替利珠单抗联合化疗的ES-SCLC患者中,基线PLR>119.23的患者OS明显短于PLR \leq 119.23的患者,多因素分析表明PLR是患者OS的唯一独立预后因素[$HR=4.63$, 95% $CI(1.00, 21.46)$, $P=0.05$],而LMR、NLR、PNI、SII和SIRI不是ES-SCLC患者PFS及OS的独立预测因素。因此,作者认为治疗前PLR可作为ES-SCLC患者接受一线免疫联合化疗的预后预测指标。

2.1.3 自身抗体

SCLC自身抗体是免疫系统针对肿瘤产生的特异性抗体。在一项关于伊匹木单抗联合卡铂和依托泊苷治疗ES-SCLC患者的II期临床研究^[24]中,研究者检测了患者自身抗体(抗SOX2、抗Hu、抗YO、抗VGCCA、抗VGPCA、抗核抗体及抗中性粒细胞胞质抗体)的表达,结果显示,在基线时检测到自身抗体阳性的患者免疫相关mPFS较阴性患者明显延长(8.8 vs 7.3个月, $P=0.036$),自身抗体阳性的患者较阴性患者显示出mOS延长的趋势(18.5 vs 17个月, $P=0.144$)。但自身抗体能否成为SCLC患者免疫治疗的预测生物标志物,目前研究尚不充分。

2.1.4 人类白细胞抗原(HLA)

HLA在免疫系统与癌症细胞的相互作用中起着至关重要的功能。GARASSINO等^[25]对CASPIAN临床试验中的HLA基因型和生存率进行了探索性分析。在参与该研究的805例患者中,414例患者的HLA-I/II基因型可评估。度伐利尤单抗联合曲美木单抗加化疗组中特定等位基因即HLA-DQB1*03:01阳性的患者OS较阴性患者延长[14.9 vs 10.5个月, $HR=0.59$, 95% $CI(0.39, 0.88)$]。

外周血因其取材方便、检测简单而成为分子标

志物的理想来源。但由于其检测试剂盒及检测方法不同,最佳截断值选取未能统一,研究结果不尽相同,需要在接受免疫治疗的SCLC患者中进行大规模前瞻性的临床试验以验证其作为生物标志物的可靠性,并尽可能使用复合指标或建立有效的预测模型来提高预测灵敏度和准确性。

2.2 irAE

2019年世界肺癌大会上,有研究团队^[26]报告单独接受PD-1/PD-L1抑制剂或联合应用CTLA-4抑制剂治疗的SCLC患者中,发生irAE的患者具有更好的ORR(26.3% vs 3.3%, $P<0.001$)、更长的mPFS[4.1 vs 1.3个月, $HR=0.30, 95\%CI(0.20, 0.43)$, $P<0.001$]和mOS[14.1 vs 2.9个月, $HR=0.32, 95\%CI(0.21, 0.48)$, $P<0.001$],且在治疗6、9和12周后患者治疗的有效比例比未发生irAE的患者更高(6周:89.5% vs 69.5%, $P=0.01$;9周:71.1% vs 40%, $P=0.001$;12周:65.8% vs 31.6%, $P<0.001$)。该研究表明接受免疫治疗的SCLC患者中,早期irAE的发生与预后存在相关性。irAE跟免疫治疗疗效可能有一定的相关性,但并不呈正相关,并且仅跟某些不良反应有关,所以irAE与疗效之间的关系还需要更多的临床试验验证。

3 与肿瘤微环境(TME)相关的生物标志物

TME由围绕肿瘤细胞的免疫细胞、成纤维细胞、血管和淋巴组织组成。一项研究^[27]根据肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)和PD-L1的表达情况将TME分为I~IV四种不同类型,发现不同TME类型的患者ORR和PFS明显不同(ORR和mPFS:I型为64%、14.5个月;II型为12%、2.1个月;III型为24%、3.6个月;IV型为41%、10.8个月)。有研究^[28]已明确TME有助于确定哪些NSCLC患者将从ICI中受益更多,但TME作为SCLC免疫生物标志物的研究尚需进一步探索。

3.1 TIL

TIL是从肿瘤组织中分离出的浸润淋巴细胞,为TME中的重要组成部分之一。TIL细胞表型具有异质性,一般来说,TIL中绝大多数细胞为CD3⁺T细胞。不同肿瘤来源的TIL中,CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的比例有所差异。TIL在实体瘤治疗中对免疫治疗药物的应答及其预测患者预后的价值已被证实^[29-30]。一项对泛癌的研究^[31]显示,TIL可作为预测泛癌患者预后的生物标志物,用于评估使用ICI治疗的患者存活率,而SCLC患者中TIL的研究有限。

ZHAO等^[32]研究发现,SCLC患者手术标本中TIL表面生物标志物CD3、CD20和CD45表达水平高

的患者mOS较其表达水平低的患者明显延长[CD3:未达到 vs 31个月, $P=0.002$;CD20:80 vs 32个月, $P=0.033$;CD45:69 vs 28个月, $P=0.004$],其中CD3可作为患者OS的独立预测因素。另一研究^[33]也表明,CD3⁺TIL高表达组SCLC患者5年生存期较长,而未发现CD8⁺或CD20⁺TIL与患者生存期的相关性。

FOXP3是调节性T细胞的标志性分子。FOXP3不仅能作为CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的标志分子,还是决定CD4⁺CD25⁺调节性T细胞功能的关键基因。研究^[34-35]表明,FOXP3可以在多种肿瘤中作为预测患者预后的生物标志物。但关于FOXP3-TIL在SCLC中的临床预测价值还有许多相互矛盾的结果。有研究^[36]显示,FOXP3-TIL对I~III期SCLC有独立的积极预后作用[$HR=0.37, 95\%CI(0.17, 0.81)$, $P=0.013$]。JIANG等^[37]发现,FOXP3高表达组患者无复发生存期较FOXP3低表达组患者明显延长(41.20 vs 14.0个月, $P=0.008$),FOXP3水平可作为SCLC患者预后的独立预测因素。然而,在一项对32例SCLC脑转移患者的回顾性研究^[38]中,FOXP3-TIL虽在47%的病例中存在,但并未观察到FOXP3-TIL阳性对患者预后的影响。

3.2 T细胞炎性基因表达谱(gene expression profile, GEP)

T细胞炎性GEP是由与抗原呈递、趋化因子表达及细胞毒活性等功能相关的基因组成,可以较为全面地反映TME的免疫状况。KEYNOTE 028研究^[39]发现,接受帕博利珠单抗联合化疗的ES-SCLC患者中,高表达T细胞炎性GEP的患者显示出更高的ORR和更长的PFS,并且T细胞炎性GEP、PD-L1及TMB三者之间的联合指标更能有助于识别从ICI治疗中获益的患者。整体而言,对于T细胞炎性GEP是否能作为免疫治疗的生物标志物大多是针对泛癌的研究^[39-41],其中SCLC所占比例较少,尚需大规模的研究来探究其在SCLC患者免疫治疗中的价值。

3.3 巨噬细胞

巨噬细胞作为肿瘤基质细胞的重要组成部分,可以聚集在血管周围,诱导血管生成,促进肿瘤侵袭。EEROLA等^[42]评估了56例SCLC患者的手术标本,根据微血管密度的测量,肿瘤组织内巨噬细胞的数量越多,肿瘤分期和血管生成越低,巨噬细胞数量是预测SCLC患者的预后指标。在另一项研究^[43]中,SCLC生存期>4年的患者CD68⁺/CD3⁺在肿瘤间质和肿瘤-非肿瘤组织交界处的表达显著降低($P=0.0077$ 和 $P=0.047$)。

上述关于TME相关指标作为标志物的研究大多集中在早期SCLC患者中并且病理科医师对于TME相关指标表达评估存在主观性,关于其是否能成为预测ES-SCLC患者免疫治疗疗效及预后的标志物尚需进一步研究。

4 小结

尽管SCLC治疗迈入了免疫治疗时代,但免疫治疗带来的改变有限。如何提高SCLC患者免疫治疗效果,寻找预测疗效和患者预后的生物标志物至关重要。一些在NSCLC免疫治疗中有效的生物标志物在SCLC中并未达到预期结果。SCLC免疫治疗生物标志物的研究前景仍然面临着诸多挑战。首先,目前的研究多为回顾性研究,需要进行大样本前瞻性研究加以验证,以有效应用于临床实践中;其次,从目前研究结果来看,似乎很难有一个单一的指标来很好地预测ICI的疗效,未来通过研究复合指标或建立有效的预测模型来提高预测灵敏度和准确性,并有效捕获机体的免疫状态,可能有助于促进精准免疫治疗的进程。随着对肿瘤免疫治疗机制的不断深入探索和长期大规模的临床试验研究的开展,未来SCLC免疫治疗生物标志物的探寻将有迹可循,SCLC免疫精准治疗将逐步实现。

[参考文献]

- [1] YU L, LAI Q H, GOU L T, *et al.* Opportunities and obstacles of targeted therapy and immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *J Drug Target*, 2021, 29(1): 1-11. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1797050.
- [2] DUMOULIN D W, DINGEMANS A M C, AERTS J G J V, *et al.* Immunotherapy in small cell lung cancer: one step at a time: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2970-2987. DOI: 10.21037/tlcr-20-630.
- [3] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, *et al.* First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [4] CHENG Y, HAN L, WU L, *et al.* Effect of first-line serplulimab 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. DOI: 10.1001/jama.2022.16464.
- [5] ALESSI J V, ELKRIEF A, RICCIUTI B, *et al.* Clinicopathologic and genomic factors impacting efficacy of first-line chemioimmunotherapy in advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(6): 731-743. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.01.091.
- [6] LIU S V, RECK M, MANSFIELD A S, *et al.* Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6): 619-630. DOI: 10.1200/JCO.20.01055.
- [7] PAZ-ARES L, GOLDMAN J W, GARASSINO M C, *et al.* PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v928-v929[2024-01-05]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.089>. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.089.
- [8] AKAMATSU H, TERAOKA S, HAYASHI H, *et al.* Pembrolizumab plus amrubicin in patients with relapsed SCLC: multi-institutional, single-arm phase 2 study[J/OL]. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(7): 100184[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34590034/>. DOI: 10.1016/j.jto.2021.100184.
- [9] 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. DOI: 10.1200/JCO.20.00793.
- [10] MERINO D M, MCSHANE L M, FABRIZIO D, *et al.* Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the friends of cancer research TMB harmonization project[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000147[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217756/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000147.
- [11] HELLMANN M D, CALLAHAN M K, AWAD M M, *et al.* Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 35(2): 329[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753829/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.011.
- [12] RICCIUTI B, KRAVETS S, DAHLBERG S E, *et al.* Use of targeted next generation sequencing to characterize tumor mutational burden and efficacy of immune checkpoint inhibition in small cell lung cancer[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 87[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922388/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0572-6.
- [13] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [14] LE D T, DIAZ L A Jr, KIM T W, *et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2023, 186: 185-195[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37141828/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.016.
- [15] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, *et al.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [16] MAIO M, ASCIERTO P A, MANZYUK L, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *Ann*

- Oncol, 2022, 33(9): 929-938. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- [17] ZANG Y S, DAI C, XU X M, *et al.* Comprehensive analysis of potential immunotherapy genomic biomarkers in 1000 Chinese patients with cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4699-4708. DOI: 10.1002/cam4.2381.
- [18] TIAN J, WANG H D, LU C H, *et al.* Genomic characteristics and prognosis of lung cancer patients with MSI-H: a cohort study[J/OL]. *Lung Cancer*, 2023, 181: 107255[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37244039/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107255.
- [19] HARDY-WERBIN M, ROCHA P, ARPI O, *et al.* Serum cytokine levels as predictive biomarkers of benefit from ipilimumab in small cell lung cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(6): e1593810[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069160/>. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1593810.
- [20] MEZQUITA L, AUCLIN E, FERRARA R, *et al.* Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 351-357. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- [21] LI L L, PI C H, YAN X, *et al.* Prognostic value of the pretreatment lung immune prognostic index in advanced small cell lung cancer patients treated with first-line PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 697865[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34692478/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.697865.
- [22] XIE J, CHEN M, HAN H, *et al.* Clinical impact of first-line PD-1 or PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer patients: a real-world multicenter propensity score-matched study[J]. *Thorac Cancer* 2023, 14(15): 1327-1338. DOI: 10.1111/1759-7714.14874.
- [23] QI W X, XIANG Y, ZHAO S G, *et al.* Assessment of systematic inflammatory and nutritional indexes in extensive-stage small-cell lung cancer treated with first-line chemotherapy and atezolizumab [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3199-3206. DOI: 10.1007/s00262-021-02926-3.
- [24] ARRIOLA E, WHEATER M, GALEA I, *et al.* Outcome and biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1511-1521. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.028.
- [25] GARASSINO M C, SHRESTHA Y, XIE M, *et al.* MA16.06 durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in 1L ES-SCLC: exploratory analysis of HLA genotype and survival in CASPIAN [J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(10): S939[2024-02-07]. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02621-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02621-6/fulltext). DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.198.
- [26] RICCIUTI B, NAQASH A R, HENICK B, *et al.* OA03.07 immune-related adverse events and clinical outcome to anti PD-1 axis inhibition in SCLC: a multicenter retrospective analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): S213-S214. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.422.
- [27] SHIRASAWA M, YOSHIDA T, SHIMODA Y, *et al.* Differential immune-related microenvironment determines programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1 blockade efficacy in patients with advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2078-2090. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.027.
- [28] OFEK E, BAR J, ZER A, *et al.* Predicting response to pembrolizumab in non-small cell lung cancer, by analyzing the spatial arrangement of tumor infiltrating lymphocytes using deep learning[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 9045-9045[2024-02-07]. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9045. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9045.
- [29] LIPP J J, WANG L M, YANG H T, *et al.* Functional and molecular characterization of PD1⁺ tumor-infiltrating lymphocytes from lung cancer patients[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2019466 [2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35154905/>. DOI: 10.1080/2162402X.2021.2019466.
- [30] 张静涛, 徐飞. 评估免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌预后生物标志物[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(05): 489-496. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.015.
- [31] BALLOT E, LADOIRE S, ROUTHY B, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes signature as a new pan-cancer predictive biomarker of anti PD-1/PD-L1 efficacy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2418[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858956/>. DOI: 10.3390/cancers12092418.
- [32] ZHAO X L, KALLAKURY B, CHAHINE J J, *et al.* Surgical resection of SCLC: prognostic factors and the tumor microenvironment[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 914-923. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.01.019.
- [33] CARVAJAL-HAUSDORF D, ALTAN M, VELCHETI V, *et al.* Expression and clinical significance of PD-L1, B7-H3, B7-H4 and TILs in human small cell lung Cancer (SCLC) [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 65[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850021/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0540-1.
- [34] LI J P, ZHANG X M, LIU B C, *et al.* The expression landscape of FOXP3 and its prognostic value in breast cancer[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(14): 801[2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35965804/>. DOI: 10.21037/atm-22-3080.
- [35] FEI Y C, CAO Y F, GU Y, *et al.* Intratumoral Foxp3⁺ RORγt⁺ T cell infiltration determines poor prognosis and immunoevasive contexture in gastric cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1): 1-11. DOI: 10.1007/s00262-021-02950-3.
- [36] BONANNO L, PAVAN A, DIECI M V, *et al.* The role of immune microenvironment in small-cell lung cancer: distribution of PD-L1 expression and prognostic role of FOXP3-positive tumour infiltrating lymphocytes[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2018, 101: 191-200 [2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077124/>. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.023.
- [37] JIANG M L, WU C Y, ZHANG L P, *et al.* FOXP3-based immune risk model for recurrence prediction in small-cell lung cancer at stages I - III [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002339 [2024-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006632/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002339.
- [38] BERGHOFF A S, RICKEN G, WILHELM D, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in brain metastases of small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Neurooncol*, 2016, 130(1): 19-29. DOI: 10.1007/s11060-016-2216-8.
- [39] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, *et al.* T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: keynote-028[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318-327. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276.
- [40] WANG Y J, WENG W X, LIANG R M, *et al.* Predicting T cell-inflamed gene expression profile in hepatocellular carcinoma based on dynamic

- contrast-enhanced ultrasound radiomics[J/OL]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 2291-2303[2024-02-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10742767/>. DOI: 10.2147/JHC.S437415.
- [41] YIN H, HARRISON T A, THOMAS S S, *et al.* T cell-inflamed gene expression profile is associated with favorable disease-specific survival in non-hypermutated microsatellite-stable colorectal cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(6): 6583-6593. DOI: 10.1002/cam4.5429.
- [42] EEROLA A K, SOINI Y, PÄÄKKÖ P. A high number of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with a small tumor size, low tumor stage, and a favorable prognosis in operated small cell lung carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1875-1881. DOI: 10.1159/000007283.
- [43] MUPPA P, PARRILHA TERRA S B S, SHARMA A, *et al.* Immune cell infiltration may be a key determinant of long-term survival in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1286-1295. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.028.
- [收稿日期] 2024-01-08 [修回日期] 2024-04-20
[本文编辑] 阮芳铭, 黄静怡