

免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌脑转移患者中的疗效分析及列线图的构建

毛文卓, 胡伟国, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 评估免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 在接受标准放化疗 (chemoradiotherapy, CRT) 的小细胞肺癌脑转移患者中的疗效与临床获益, 并构建生存预后列线图。[方法] 回顾性分析 2017 年 10 月至 2022 年 10 月确诊为小细胞肺癌脑转移并接受标准 CRT 治疗的 131 例患者的临床病历资料。根据是否联合 ICIs 治疗分为标准治疗组 (A 组) 和免疫治疗组 (B 组), A 组 87 例患者, 仅接受针对脑转移的标准 CRT 治疗, B 组 44 例, 在 CRT 基础上联合了至少 4 个周期 ICIs 治疗。使用 Kaplan-Meier 法评估患者脑转移后总生存期和颅内无进展生存期。采用 Cox 比例风险回归模型对影响小细胞肺癌脑转移患者预后的相关因素进行单因素和多因素分析, 通过最优子集回归和 Lasso 回归辅助筛选变量后使用 C 指数构建列线图及 ROC 曲线。[结果] 随访日期截止至 2022 年 12 月 31 日, A、B 两组的中位总生存期分别为 12.6 个月和 20.1 个月 ($HR=0.63, 95\%CI:0.42\sim0.96, P<0.001$), 颅内中位无进展生存期分别为 7.4 个月和 10.8 个月 ($HR=0.69, 95\%CI:0.46\sim1.01, P<0.001$), 颅内疾病客观缓解率分别为 70.1% 和 88.6% ($P=0.018$), 颅内疾病控制率分别为 90.8% 和 95.4% ($P=0.550$)。多因素分析显示免疫治疗是独立预后因素。根据 Cox 比例风险回归、最优子集回归、Lasso 回归结果, 以患者年龄、ECOG 评分、脑转移灶数量、脑转移发生时序、颅外转移、胸部放疗、免疫治疗为预测因子, 构建列线图, 模型预测 C 指数为 0.788 ($95\%CI:0.726\sim0.800$), 经内部验证显示模型预测能力及校准性较好。[结论] 免疫治疗联合 CRT 对小细胞肺癌脑转移患者有显著疗效。基于上述指标建立的列线图模型可作为小细胞肺癌脑转移患者预后的预测模型, 为更多研究提供参考。

关键词: 小细胞肺癌; 脑转移; 免疫检查点抑制剂; 列线图

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X (2023) 04-0300-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B008

Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Therapy in Small-Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases Undergoing Chemoradiotherapy and Construction of Prognostic Nomogram

MAO Wen-zhuo, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy in small cell lung cancer brain metastases (SCLC-BM) patients with standard chemoradiotherapy (CRT), and to construct a survival prediction nomogram. [Methods] The clinical data of 131 SCLC-BM patients received CRT from October 2017 to October 2022 were retrospectively reviewed, including 87 cases receiving CRT only (group A) and 44 cases receiving at least four cycles of additional ICIs therapy (group B). Overall survival (OS) and intracranial progression-free survival (IPFS) were assessed by Kaplan-Meier analysis. The relevant factors affecting the prognosis of SCLC-BM patients were analyzed with univariate and multivariate Cox proportional hazards regression. Best subsets regression and Lasso regression were used to screen variables, then a prognosis nomogram was constructed and evaluated with C-index and ROC curve. [Results] Patients were followed-up until December 31, 2022, the median OS was 12.6 months and 20.1 months ($HR=0.63, 95\%CI:0.42\sim0.96, P<0.001$), the median IPFS was 7.4 months and 10.8 months ($HR=0.69, 95\%CI:0.46\sim1.01, P<0.001$), the intracranial objective response rate was 70.1% and 88.6% ($P=0.018$), the intracranial disease control rate was 90.8% and 95.4% ($P=0.550$), in group A and group B, respectively. Multivariate analyses showed that immunotherapy was an independent prognostic factor. According to the results of the Cox proportional hazards regression, best subsets regression and Lasso regression, the age, ECOG grade, number of BM, time sequence of BM, extracranial metastases, chest radiation and immunotherapy were taken as predictive factors, a prognostic nomogram was constructed, the C-index was 0.788 ($95\%CI:0.726\sim0.800$),

通信作者: 宋启斌, E-mail: qibinsong@whu.edu.cn

胡伟国, E-mail: hwg74@163.com

收稿日期: 2023-03-03; 修回日期: 2023-04-02

through robustness test, the model showed nice predictive ability and have good calibrability. [Conclusion] Immunotherapy plus CRT showed promising efficacy for SCLC-BM patients. The nomogram model based on the above indicators can be used as a prediction model for the prognosis of SCLC-BM patients.

Subject words: brain metastases; immune checkpoint inhibitors; small cell lung cancer; nomogram

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)作为肺癌的一种特殊类型,具有倍增时间短、增殖指数高、侵袭能力强的生物学特性,约占所有肺癌的15%^[1]。超过50%的SCLC患者会在整个疾病进程中发生中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移,初诊时发生脑转移(brain metastases, BM)的比例高于10%,预后差,未经治疗的SCLC脑转移患者的生存期通常小于3个月^[2]。

在SCLC脑转移患者的管理中,全脑放射治疗(whole brain radiotherapy, WBRT)是目前大多数SCLC脑转移患者的标准治疗方式,中位总生存期(overall survival, OS)为5.6~8.7个月,在BM数量及体积有限的情况下可考虑采用立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)治疗^[3]。

基于CASPIAN^[4]和IMpower133^[5]两项大型Ⅲ期临床试验结果,度伐利尤单抗或阿替利珠单抗联合含铂双药化疗被纳入广泛期小细胞肺癌(extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC)的一线治疗方案,SCLC自此正式步入免疫治疗时代。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在SCLC脑转移患者中的应用除联合化疗外,也有研究展示了ICIs的其他联合疗法。安罗替尼作为抗血管生成药物的代表,可显著改善SCLC脑转移患者的预后。ICIs与安罗替尼的联合使用对经过大量预处理的晚期SCLC脑转移患者有良好的CNS疗效^[6]。此外,山东省肿瘤医院的张燕教授团队评估了ICIs联合标准化疗及脑部放疗在SCLC脑转移中的疗效^[7],联合免疫治疗组的中位OS与中位颅内无进展生存期(intracranial progression-free survival, IPFS)都显著延长,并有更高的颅内客观控制率。

在CASPIAN和IMpower133两项试验中,入组时存在脑转移的患者在度伐利尤单抗和阿替利珠单抗治疗中未明显获益。此外,KEYNOTE-604^[8]和来自中国的新型PD-L1抑制剂阿得贝利单抗(SHR-

1316)的CAPSTONE-1^[9]研究也均未能证明脑转移患者在免疫疗法中的获益。

SCLC脑转移患者病程极短,在未证明免疫疗法的实际获益前,脑部放疗仍是SCLC脑转移患者的标准治疗选择。值得注意的是,免疫联合标准放化疗(chemoradiotherapy, CRT)的研究^[7]结果显示出极好的生存预后,所以本研究拟探索接受标准CRT治疗的SCLC脑转移患者联合或不联合免疫治疗的生存差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年10月至2022年10月期间武汉大学人民医院确诊SCLC脑转移并接受CRT患者的临床病历资料。纳入标准:①经病理学检测确诊的SCLC;②经MRI证实的脑转移;③接受针对脑转移的CRT,联合(不少于4个周期)或不联合免疫治疗,加入ICIs的治疗线不做限制;④ECOG活动状态评分较好(0~2分);⑤病历资料完整。排除标准:①免疫治疗不足4个周期;②未完成完整放疗计划;③病历资料不完整。根据是否接受免疫治疗分为两组,A组为标准治疗组,仅接受针对脑转移的CRT,B组为免疫治疗组,在CRT基础上联合了至少4个周期的ICIs。

采集的患者一般信息包括年龄、性别、ECOG评分、初诊疾病分期、脑转移出现时序(同步或随后)、脑转移灶数量、脑转移是否有症状、是否伴有颅外转移、是否进行了预防性颅脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)、胸部放疗、神经外科手术切除、抗血管生成靶向治疗及化疗、免疫治疗方案。

1.2 研究终点

本研究设置的主要终点是患者脑转移后的OS,

定义为从确诊脑转移到因任何原因死亡或末次随访的时间,而非以确诊 SCLC 时间为起点。IPFS 为次要终点,定义为从确诊脑转移到颅内疾病客观进展或因任何原因死亡或者末次随访的时间。本研究随访日期截止至 2022 年 12 月 31 日。

1.3 疗效评价

患者每 2 个治疗周期后复查,颅外病变通过 CT 检测,根据 RECIST 1.1 标准评估客观反应,颅内病灶进行 MRI 检测,根据 RANO 标准评估颅内病灶客观反应。根据脑部放疗后颅内病灶的缓解情况计算颅内客观缓解率(intracranial objective response rate,IORR)及控制率(intracranial disease control rate,IDCR)。IORR 定义为脑部放疗后至少一次就诊时颅内完全缓解(complete response,CR)和部分缓解(partial response,PR)的患者比例,IDCR 定义为脑部放疗后至少一次就诊时颅内疾病 CR、PR 和稳定(stable disease,SD)的患者比例。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 和 R4.0.5 软件对数据进行统计分析。组间患者基线特征差异的单因素分析采用卡方检验。使用 Graph Pad Prism 8.0.2 绘制 Kaplan-Meier 曲线,用于描述和比较不同治疗组之间的 OS 和 IPFS。OS 差异使用对数秩检验。使用 Cox 比例风险回归模型的单因素和多因素分析描述影响 SCLC 脑转移患者 OS 的基线特征及治疗因素。通过最优子集回归(Best subsets regression,BSR)和 Lasso 回归辅助筛选变量,使用 R Studio(内嵌 R4.0.5)构建预测模型,计算 C 指数,绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线并绘制校准曲线进行内部验证。*P* 值均为双侧检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

共有 131 例接受 CRT 的 SCLC 脑转移患者纳入研究。A 组 87 例,中位随访时间

12.1(3.1~27.9)个月;B 组 44 例,中位随访时间 17.9(3.0~52.8)个月。诊断脑转移时患者年龄 36~81 岁,中位年龄 60 岁,平均年龄(60.4±9.1)岁。纳入患者中,男性居多。约 2/3 的患者初诊时即处于广泛期。大部分脑转移患者没有出现相关的神经系统症状。有 9 例患者进行了 PCI,A 组 2 例,B 组 7 例,两组进行脑转移外科手术切除的患者都极少(Table 1)。

全身化疗以依托泊苷联合铂类药物方案为主,在非基线脑转移患者中,存在发生脑转移后更换化

Table 1 Clinicopathological features of patients in group A and B[n(%)]

Feature	N	Group A (n=87)	Group B (n=44)	χ ²	P
Age(years old)					
≤60	67(51.1)	47(54.0)	20(45.5)	0.859	0.354
>60	64(48.9)	40(46.0)	24(54.5)		
Gender					
Male	115(87.8)	75(86.2)	40(90.9)	0.603	0.438
Female	16(12.2)	12(13.8)	4(9.1)		
ECOG status					
0~1	68(51.9)	43(49.4)	25(56.8)	0.640	0.424
2	63(48.1)	44(50.6)	19(43.2)		
Stage at diagnose					
Extensive stage	94(71.8)	64(73.6)	30(68.2)	0.418	0.518
Limited stage	37(28.2)	23(26.4)	14(31.8)		
Time sequence of BM					
Subsequently	51(38.9)	38(43.7)	13(29.5)	2.455	0.117
Synchronous	80(61.1)	49(56.3)	31(70.5)		
Number of BM					
1~3	71(54.2)	44(50.6)	27(61.4)	1.370	0.242
≥4	60(45.8)	43(49.4)	17(38.6)		
Symptomatic BM					
No	98(74.8)	65(74.7)	33(75.0)	0.001	0.971
Yes	33(25.2)	22(25.3)	11(25.0)		
ECM					
No	71(54.2)	46(52.9)	25(56.8)	0.183	0.669
Yes	60(45.8)	41(47.1)	19(43.2)		
PCI					
No	122(93.1)	85(97.7)	37(84.1)	6.467	0.011
Yes	9(6.9)	2(2.3)	7(15.9)		
Chest radiation					
No	73(55.7)	52(59.8)	21(47.7)	1.718	0.190
Yes	58(44.3)	35(40.2)	23(52.3)		
Resection of BM					
No	127(96.9)	84(96.6)	43(97.7)	0.000	1.000
Yes	4(3.1)	3(3.4)	1(2.3)		
Antiangiogenic therapy					
No	100(76.3)	69(79.3)	31(70.5)	1.269	0.260
Yes	31(23.7)	18(20.7)	13(29.5)		
Chemotherapy					
EP	97(74.0)	62(71.3)	35(79.5)	1.043	0.594
IP	19(14.5)	14(16.1)	5(11.4)		
Other	15(11.5)	11(12.7)	4(9.1)		

Notes:BM;brain metastases,ECM;extracranial metastases,PCI:prophylactic cranial irradiation,EP:Etoposide+Cisplatin,IP:Irinotecan+ Cisplatin

疗方案的情况(Table 2)。B 组在脑部放疗期间联合应用了 9 种不同的 ICIs(Table 3), 包括度伐利尤单抗(9 例)和阿替利珠单抗(4 例)2 种 PD-L1 抑制剂, 以及以卡瑞利珠单抗(9 例)、信迪利单抗(8 例)、替雷利珠单抗(6 例)为主的其他 7 种 PD-1 抑制剂。

2.2 OS 和 IPFS 分析

A、B 两组的中位 OS 分别为 12.6 个月和 20.1 个月 (HR=0.63, 95% CI:0.42~0.96, $P<0.001$), 12 个月的总生存率分别为 51.7% 和 77.3% ($P<0.001$)(Figure 1)。

A 组的中位 IPFS 为 7.4 个月, B 组为 10.8 个月 (HR=0.69, 95% CI:0.46~1.01, $P<0.001$)。A、B 组 6 个月的 IPFS 分别为 60.9% 和 95.4%, 12 个月的 IPFS 分别为 17.2% 和 25.0% ($P<0.001$)(Figure 2)。

2.3 IORR 和 IDCR 分析

依据 RANO 标准评估颅内病灶客观反应, A 组 87 例患者中, 26 例未达到 CR 或 PR, 8 例疾病进展 (progressive disease, PD); B 组 44 例患者中, 有 5 例未达到 CR 或 PR, 2 例 PD。A、B 两组的 IORR 分别 70.1% 和 88.6% ($P=0.018$), IDCR 分别为 90.8% 和 95.4% ($P=0.550$)(Table 4)。

2.4 预后影响因素分析

使用 Cox 比例风险回归模型对与 SCLC 脑转移患者 OS 相关的影响因素进行单因素和多因素分析。单因素分析结果提示体力状态评分较差、初诊时疾病分期更晚、脑转移出现时序

Table 2 Chemotherapy regimens before/after brain metastases [n(%)]

Index	Total(n=131)	Sub(n=51)	Syn(n=80)	χ^2	<i>P</i>
First-line					
EP	107(81.7)	40(78.4)	67(83.8)	4.800	0.091
IP	10(7.6)	7(13.7)	3(3.8)		
Other	14(10.7)	4(7.8)	10(12.5)		
After BM					
EP	97(74.0)	40(78.4)	57(71.3)	1.201	0.549
IP	19(14.5)	7(13.7)	12(15.0)		
Other	15(11.5)	4(7.8)	11(13.8)		

Notes: EP; Etoposide+Cisplatin, IP; Irinotecan+ Cisplatin, Sub; BM diagnosed subsequently with SCLC(baseline-BM); Syn; BM diagnosed synchronously with SCLC

Table 3 ICIs applied in group B

Type	Drug	Dose (mg)	Frequency (weeks)	Number
PD-L1	Durvalumab	1000	3	7
		1500	3	1
		1500	4	1
	Atezolizumab	1200	3	4
	Camrelizumab	200	3	9
PD-1	Sintilimab	200	3	8
	Tislelizumab	200	3	6
	Pembrolizumab	200	3	2
	Penpulimab	200	3	2
	Toripalimab	240	3	1
	Serplulimab	300	3	1

Table 4 Response evaluation based on RANO [n(%)]

Index	Group A (n=87)	Group B (n=44)
CR/PR	61 (70.1)	39 (88.6)
SD	18 (20.7)	3 (6.8)
PD	8 (9.2)	2 (4.6)
IORR	61 (70.1)	39 (88.6)
IDCR	79 (90.8)	42 (95.4)

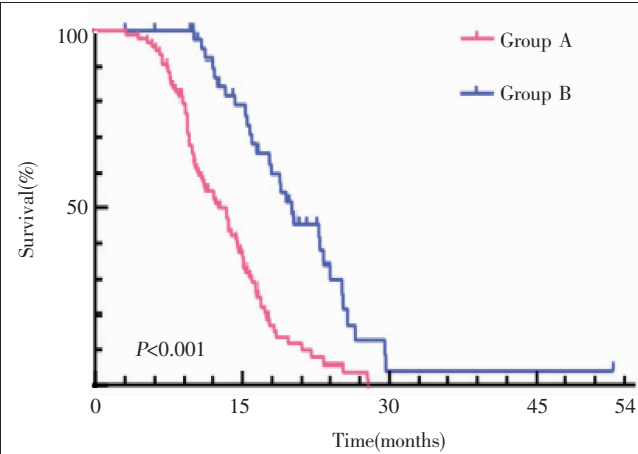


Figure 1 Kaplan-Meier curves of OS for group A and B

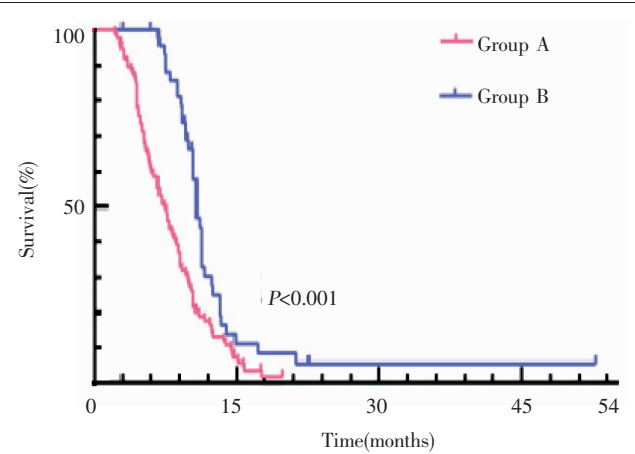


Figure 2 Kaplan-Meier curves of IPFS for group A and B

较早且转移数量较多，以及未采取其他治疗手段进行疾病管理的患者 OS 较差。多因素分析结果显示，患者 ECM 状态、脑转移出现时序、胸部巩固放疗和免疫治疗是 SCLC 脑转移患者的独立预后影响因素 (P 均 <0.05)(Table 5)。

2.5 最优子集回归及 Lasso 回归分析

筛选出对本研究中采集的所有可能对患者 OS 产生影响的变量分别进行 BSR 分析 (Figure 3) 及 Lasso 回归分析 (Figure 4)。根据结果,BSR 筛选出的重要变量包括年龄、性别、ECOG 评分、初诊时分期、脑转移发生时序、是否进行了胸部放疗、外科切除或免疫治疗; Lasso 回归筛选出的重要变量包括 ECOG 评分、BM 发生时序、是否进行了胸部放疗、外科切除或免疫治疗。

2.6 列线图的构建和验证

将单因素分析、BSR 分析、Lasso 回归筛选出的变量进行 Cox 多因素分析,逐步向后回归再次进行因素剔除,由于采取外科切除的患者样本量过少而剔除此变量。另外,结合多因素 Cox 分析结果,并考虑各因素的临床意义,脑转移数目及颅外转移状态被认为是 SCLC 脑转移患者的重要

预后因素。综合以上结果最终选择了年龄、ECOG 评分 (0~1 分或 2 分)、脑转移出现时序 (与 SCLC 诊断同步或随后)、脑转移数目 (1~3 个或 ≥ 4 个)、是否胸部放疗、是否免疫治疗、是否存在颅外转移 7 个变量作为预测因子构建生存预测列线图 (Figure 5),并绘制 ROC 曲线 (Figure 6),预测 C 指数为 0.788(95% CI:0.726~0.800),提示该模型预测能力较好。同时,使

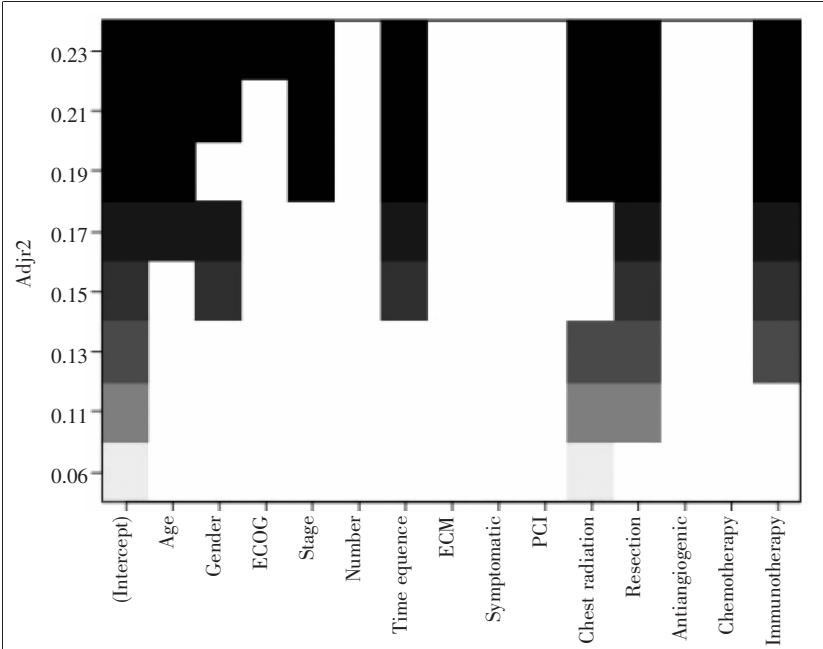


Figure 3 Best subsets regression for variable selection

Table 5 Univariate and multivariate analysis of OS

Variable	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age(≤60 years old / >60 years old)	1.02	0.99~1.04	0.165	1.02	0.99~1.05	0.190
Gender(Male/Female)	1.25	0.73~2.13	0.414	1.04	0.54~1.98	0.909
ECOG status(0~1/2)	2.04	1.38~2.99	<0.001	1.61	0.97~2.68	0.066
Stage at diagnosis(Limited/Extensive)	2.07	1.34~3.21	0.001	1.11	0.64~1.93	0.719
Time sequence of BM (Synchronous/Subsequently)	0.38	0.26~0.57	<0.001	0.47	0.29~0.77	0.003
Number of BM(1~3/≥4)	1.66	1.13~2.44	0.010	1.43	0.92~2.27	0.112
Symptomatic BM(No/Yes)	1.53	1.00~2.36	0.052	1.05	0.64~1.72	0.850
ECM (No/Yes)	1.36	0.93~2.00	0.115	1.72	1.10~2.70	0.018
PCI(No/Yes)	0.18	0.05~1.08	0.004	0.65	0.19~2.25	0.850
Chest radiation (No/Yes)	0.38	0.25~0.57	<0.001	0.46	0.27~0.78	0.004
Resection of BM(No/Yes)	0.12	0.02~0.84	0.033	0.13	0.02~1.10	0.061
Antiangiogenic therapy (No/Yes)	0.61	0.39~0.96	0.034	0.71	0.42~1.22	0.217
Immunotherapy (No/Yes)	0.33	0.21~0.52	<0.001	0.19	0.11~0.33	<0.001
Chemotherapy(after BM)						
(EP/EI)	0.98	0.59~1.63	0.930	1.14	0.65~2.00	0.643
(EP/other)	0.85	0.44~1.65	0.625	0.40	0.18~0.93	0.032

Notes: BM: brain metastases, ECM: extracranial metastases, PCI: prophylactic cranial irradiation, EP: Etoposide+ Cisplatin, IP: Irinotecan+ Cisplatin

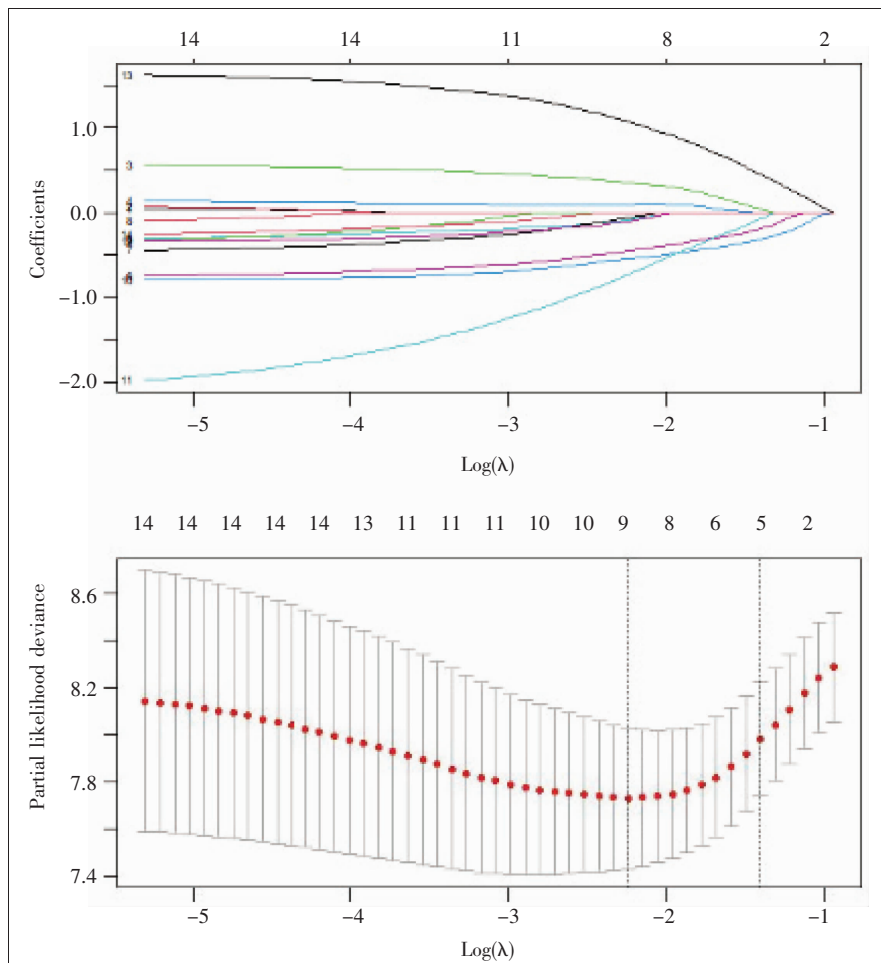


Figure 4 Lasso regression for variable selection

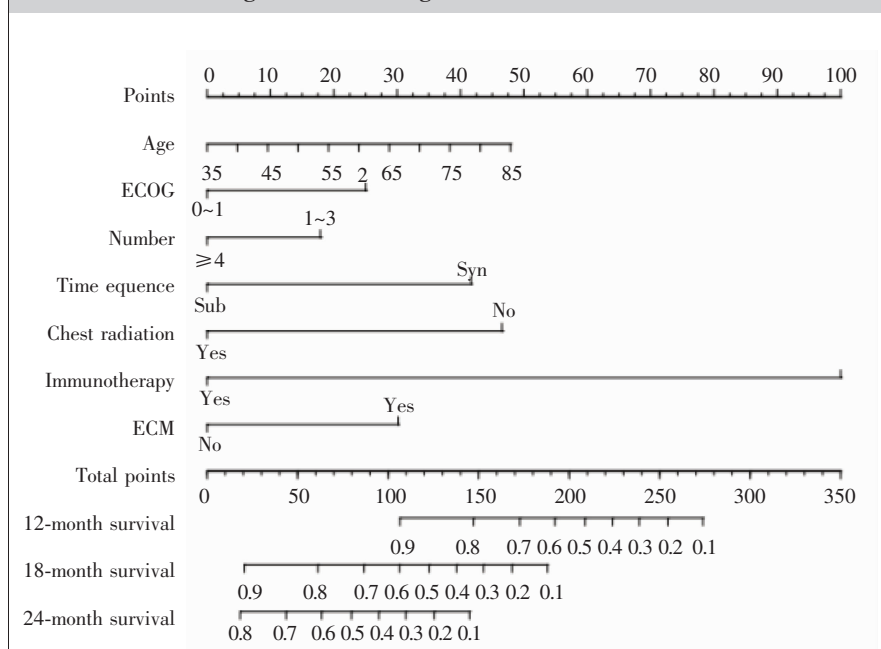


Figure 5 Nomogram for predicting survival of SCLC brain metastases patients

用 Bootstrap 抽样方法, 重复抽样 1 000 次, 绘制校准曲线(图 7) 进行内部验证, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 ($\chi^2=4.3403, P=0.8252$) 提示模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学意义, 模型具有较好地校准能力。

3 讨论

ICIs 联合含铂双药化疗可延长 ES-SCLC 患者的 OS 而被纳入一线化疗方案, 主要应用于无局部症状和未发生脑转移的 ES-SCLC 患者。但在这些临床试验中^[4-5,8-9], 脑转移患者的招募率极低(2%~12%), 且亚组分析均未显示出 SCLC 脑转移患者在免疫治疗中的明显获益。张燕教授团队的单中心研究明确了 ICIs 在接受标准 CRT 治疗的 SCLC 脑转移患者中的显著疗效^[7]。该研究区分了患者脑部放疗的方式, 但未纳入患者化疗及靶向治疗的情况, 尽管这些因素似乎都未引起患者的生存差异。另一方面, 研究中显示免疫治疗组和标准治疗组的中位 OS 分别为 33.4 个月和 13.3 个月, 12 个月总生存率分别为 82.6%和 54.1%, 对比本研究 20.6 个月和 12.1 个月的中位 OS 以及 77.3%和 51.7%的 12 个月总生存率, 虽然生存数据有差异, 但整体趋势保持一致, 这提示 ICIs 加入可能给接受标准 CRT 治疗的 SCLC 脑转移患者带来生存获益。此外, 颅外转移状态对患者生存预后有显著影响, 本研究中根据其临

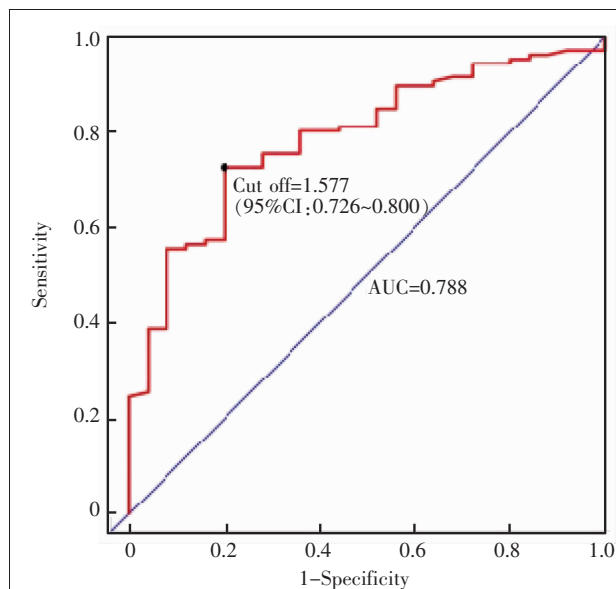


Figure 6 Receiver operator characteristic curve

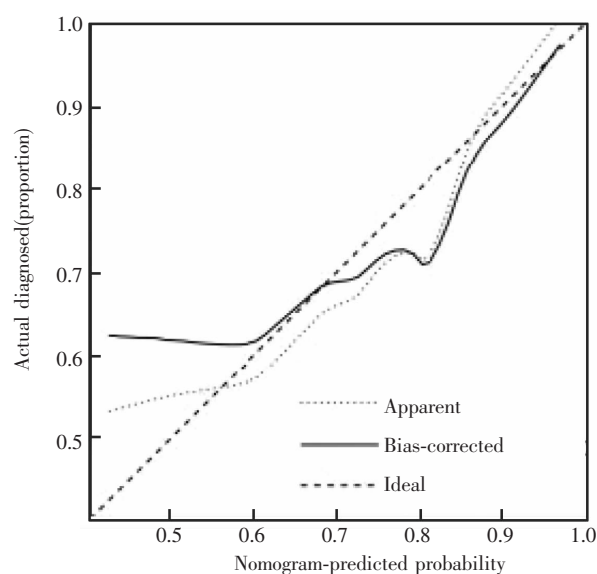


Figure 7 Calibration curve for nomogram

床意义及 Cox 多因素分析结果中表现出的差异也将其纳入了最后的预测模型中。

肿瘤细胞通过表达 PD-L1 与 T 细胞上表达的 PD-1 相结合来下调免疫反应并促进免疫耐受, PD-1/PD-L1 抑制剂可以通过阻断这种相互作用的方式刺激免疫细胞正常反应, 达到抗肿瘤效果。CASPIAN^[4] 和 IMpower133^[5] 试验中度伐利尤单抗和阿替利珠单抗这两种 PD-L1 抑制剂分别将 SCLC 患者中的 2 年生存率提高了 23% 和 19%, 同时 KEYNOTE-604^[8] 等试验也显示了帕博利珠单抗为代表的 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性。有回顾性研究表示 PD-L1/PD-1 抑制剂在 ES-SCLC 患者中疗效相当^[10]。本研究中联合免疫治疗的 SCLC 脑转移患者共 44 例, 13 例在治疗期间接受了 PD-L1 抑制剂治疗, 31 例接受了 PD-1 抑制剂治疗, 均显示了良好的 OS 获益。

ICIs 的抗肿瘤作用不仅取决于 PD-L1 的表达, 还取决于免疫微环境, 尤其是 T 细胞的亚群和比例^[11]。放疗通过影响免疫系统, 与肿瘤细胞之间的相互作用, 产生募集抗肿瘤免疫细胞的细胞因子, 促进肿瘤抗原的释放。通过抗原呈递细胞, 肿瘤抗原进入病灶, 启动肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞参与免疫介导的肿瘤杀伤^[12]。放疗可能会增强免疫治疗的疗效, 探索放疗联合免疫治疗的临床研究已显示了在包括 SCLC 在内的多种肿瘤中的远隔效应^[13-14]。本研究结果显示免疫治疗组的 IORR 及 IDCR 都较标准治

疗组患者有所提高, 显示出 ICIs 与放疗良好的协同作用。提示 ICIs 可能可提高 SCLC 脑转移患者对脑部放疗的应答率并延缓其颅内病灶的进展速度, 由此改善此类患者的生存预后。

研究显示, 与 SCLC 患者 OS 相关的主要预后因素包括体能状态、颅内疾病出现的时间(同步与异时)、对化疗的初始反应和更高的递归分区分析(recursive partitioning analysis, RPA)等级^[15]。除 RPA 外, 用于评估脑转移患者预后的预测系统还包括诊断特异性分级预后评估(diagnosis-specific graded prognostic assessment, DS-GPA)、脑转移基本评分(basic score for brain metastases, BSBM)。预后独立影响因素通常包括 KPS 评分、脑转移灶数量、颅外转移状态、脑转移前是否接受过治疗^[16]。本研究根据 Cox 风险比例回归模型、BSR 分析、Lasso 回归结果以及各因素临床意义的综合考量, 构建的预测模型中包含的影响因子包括患者年龄、ECOG 评分、脑转移出现的时序、脑转移灶数量、颅外转移状态、胸部放疗及免疫治疗。其中, 脑转移出现的时序在一定程度上也表明了脑转移前是否接受过治疗, 提示对此类患者早期干预治疗的重要性。

影像学在 SCLC 脑转移的筛查、检测及对治疗反应的评估中起重要作用, 正确识别脑转移对指导治疗及判断预后非常重要。在诊断时, 10%~18% 的患者通过 CT 发现脑转移且均存在症状, 而 24% 的

患者通过 MRI 发现病灶且仅 11% 出现症状^[17]。因此, MRI 在检测脑转移方面优于 CT。本研究中所有患者均采用 MRI 进行脑转移的诊断及随访, 减少了对较小的或无症状的脑转移漏诊的情况。

本研究的其他优势在于所有入组患者的临床资料及病理资料信息较为完整, 因此研究结果的可靠性更高。入组患者的化疗方案及 ICI 的种类较为多样, 因此对不同方案的患者均具有适用性。此外, 预测模型包含的指标不会额外增加患者的经济负担。但本研究作为一项单中心的回顾性研究, 纳入的样本量有限, 变量年龄、ECOG 评分、脑转移出现时序、脑转移灶数量、颅外转移状态、胸部放疗和免疫治疗的预测作用及模型的预测能力仍需在更大的样本量中进一步验证。

综上, 免疫治疗联合放化疗对 SCLC 脑转移患者 OS 及 IPFS 都有显著改善。与标准治疗组相比, 免疫治疗组 SCLC 脑转移患者颅内病灶的缓解率和控制率也有所提高。本研究发现 ECOG 评分 0~1 分、脑转移在整个疾病进程中发生时间较晚、接受胸部放疗、联合免疫治疗的 SCLC 脑转移患者具有更好的生存预后。基于本研究的结果及综合变量筛选, 我们建立了一个可以预测接受标准 CRT 治疗的 SCLC 脑转移患者生存结局的预测模型, 并通过列线图展示, 该模型具有良好的区分度和校准度, 但其预测能力仍需在更大样本的研究中进一步验证和优化。

参考文献:

- [1] Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, et al. Small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):3.
- [2] Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(9):1447-1456.
- [3] Stokes M, Berfeld N, Gayle A, et al. A systematic literature review of real-world treatment outcomes of small cell lung cancer[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(26):e29783.
- [4] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 394(10212):1929-1939.
- [5] Horn L, Mansfield AS, Szczesna 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.
- [6] 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, multicentre study[J]. J Neurooncol, 2022, 160(3):631-642.
- [7] Chang J, Jing X, Hua Y, et al. Programmed cell death 1 pathway inhibitors improve the overall survival of small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(5):1825-1833.
- [8] Rudin CM, Awad MM, 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.
- [9] 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.
- [10] Yu H, Chen P, Cai X, et al. Efficacy and safety of PD-L1 inhibitors versus PD-1 inhibitors in first-line treatment with chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(3):637-644.
- [11] Pio R, Ajona D, Ortiz-Espinosa S, et al. Complementing the cancer-immunity cycle[J]. Front Immunol, 2019, 10:774.
- [12] Bang A, Schoenfeld JD. Immunotherapy and radiotherapy for metastatic cancers[J]. Ann Palliat Med, 2019, 8(3):312-325.
- [13] Bitran J. The abscopal effect exists in non-small cell lung cancer: a case report and review of the literature [J]. Cureus, 2019, 11(2):e4118.
- [14] Wang W, Li L, Wu S, et al. Abscopal effect of radiation therapy and nivolumab in a patient with combined small-cell lung cancer: a case report[J]. Immunotherapy, 2022, 14(12):909-914.
- [15] Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D, et al. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1):388.
- [16] Hou R, Li H, Cao J, et al. Validation of a novel prognostic index: BMS-score for patients with brain metastases of small cell lung cancer[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1):29-36.
- [17] Seute T, Leffers P, ten Velde G P, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI)[J]. Cancer, 2008, 112(8):1827-1834.