



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.07
文章编号: 2095-1264(2025)02-0199-08

小细胞肺癌化疗及免疫治疗耐药机制的研究进展^{*}

米克日阿依·艾合买提^{1,2}, 帕提古力·阿尔西丁^{1,2*}, 刘俊远²

(¹新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐, 830063; ²新疆医科大学附属肿瘤医院¹肺内科一病区, 新疆 乌鲁木齐, 830011)

摘要: 小细胞肺癌(SCLC)是一种高级别神经内分泌癌,以快速生长和转移为主要特点。初治 SCLC 患者对化疗高度敏感,以铂类为基础的化疗可显著提高其生存率。然而,大多数患者在化疗后容易产生耐药和复发,导致其预后较差。近年来,免疫治疗通过激活或增强患者自身免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞,为 SCLC 的治疗提供了新的策略,但同样可能产生耐药性。因此,研究化疗及免疫治疗的耐药机制对于理解和克服耐药现象、指导临床个体化治疗依然至关重要。本文将回顾 SCLC 的化疗和免疫治疗及其耐药机制,并总结免疫治疗的最新研究进展,进一步探讨耐药后的治疗策略,以期对 SCLC 的治疗探索更好的干预措施。

关键词: 小细胞肺癌; 化疗; 免疫治疗; 耐药性; 研究进展

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** A

Research progress on the mechanisms of chemotherapy and immunotherapy resistance in small cell lung cancer^{*}

Aihemaiti MIKERI' AYP¹, PATIGULI A' erxiding^{1*}, LIU Junyuan²

(¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Thoracic Oncology, the Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University/Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, 830011, Xinjiang, China)

Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) is an aggressive neuroendocrine carcinoma characterized by rapid growth and metastasis. Initial treatment with chemotherapy has demonstrated high sensitivity in SCLC patients, particularly platinum-based chemotherapy which significantly improves survival rates. However, the development of resistance to chemotherapy in most patients leads to a poor prognosis. In recent years, immunotherapy has emerged as a novel approach for treating SCLC by activating or enhancing the patient's immune system to recognize and target tumor cells. Nevertheless, understanding and overcoming mechanisms of chemoresistance and immunotherapy resistance remain crucial for guiding personalized clinical treatments. This article provides a comprehensive review of the latest research progress on chemical treatment, mechanisms underlying chemoresistance, and immunotherapy in SCLC patients while exploring therapeutic strategies post-resistance development to develop more effective intervention measures for this lethal disease.

Keywords: Small cell lung cancer; Chemotherapy; Immunotherapy; Resistance; Research progress

0 前言

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)在所有肺癌类型中约占 15%^[1],是一种高级别神经内分

泌癌,具有增殖率高、早期转移和不良预后等特征。根据美国退伍军人肺癌协会(Veteran's Administration Lung Cancer Study Group, VALG)分期法,SCLC 可以分为局限期小细胞肺癌(limited stage-small

^{*}基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C294)。

作者简介:米克日阿依·艾合买提,女,硕士研究生,研究方向为肿瘤内科临床研究。

^{*}通信作者:帕提古力·阿尔西丁,女,硕士,主任医师,研究方向为肿瘤内科临床研究。

cell lung cancer, LS-SCLC) 和广泛期小细胞肺癌 (extensive stage-small cell lung cancer, ES-SCLC)。LS-SCLC 患者中位生存期 (median survival time, MST) 约 17 个月, ES-SCLC 患者 MST 为 8~12 个月^[2]。大多数患者在确诊时已经发生远处转移, 脑、骨和肝脏转移较为常见。尽管以依托泊苷+铂类衍生物 (etoposide plus a platinum derivative, EP) 为代表的化疗方案作为 SCLC 的一线治疗已沿用多年, 但目前 ES-SCLC 的一线治疗更倾向于化疗联合免疫治疗, 如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗和阿德贝利单抗等, 而传统的单纯化疗方案使用越来越少^[3]。免疫治疗通过激活或增强患者自身免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞。然而, 与化疗一样, 免疫治疗也可能遇到耐药问题。因此, 研究化疗及免疫治疗的耐药机制对于理解和克服耐药现象、指导临床个体化治疗依然至关重要。本文将综述 SCLC 患者的化疗和免疫治疗及其耐药机制的最新研究进展, 并探讨耐药后的治疗策略。

1 SCLC 的化疗及免疫治疗

SCLC 因其高度侵袭性及早期转移的特点, 超过 2/3 的患者在诊断时已处于广泛期。一直以来, LS-SCLC 以同步放化疗为主的综合治疗为原则, ES-SCLC 以化疗为主的综合治疗为原则。依托泊苷+EP 化疗已成为 30 多年来 SCLC 一线治疗的标准方案, 尽管患者对初始治疗的反应率高 (60%~70%), 但复发率也很高^[4]。

接受治疗后, LS-SCLC 患者 MST 为 16~24 个月, ES-SCLC 患者仅 6~12 个月^[2]。然而, 发生耐药后 ES-SCLC 的中位总生存期 (overall survival, OS) 为 14 个月, 2 年生存率不超过 7%^[5]。直到程序性死亡受体配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 免疫检查点疗法的出现, EP 与 PD-L1 抑制剂联合治疗的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 50%~70%, 约为非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 的 2 倍^[6]。一项日本的 III 期临床试验比较了以铂类为基础的三联化疗与拓扑替康单药治疗的疗效和安全性, 结果显示, 三联疗法的中位 OS 较拓扑替康单药治疗明显延长 (18.2 个月 *vs.* 12.5 个月, *HR*=50.67, 90% *CI*: 0.51~0.88, *P*=5.007 9), 但因其严重的毒性反应 (尽管采用了预防性集落刺激因子, 仍有 83% 的患者出现 3~4 级中性粒细胞减少, 其中 3~4 级发热性中性粒细胞减少的发生

率为 31%)^[7], 未被采纳为标准治疗方案。

根据指南推荐, 目前, ES-SCLC 的一线治疗可选择阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷, 根据 IMpower133 III 期研究, 与依托泊苷单药治疗相比, 其 OS 和无进展生存期 (progression free survival, PFS) 显著改善^[8]。在 ASTRUM-005 III 期研究中, 斯鲁利单抗联合化疗与单独化疗相比, OS 也有显著改善^[9]。虽然这些方案改善了 ES-SCLC 的预后, 但大多数患者出现疾病进展 (progressive disease, PD), MST 为 12 个月。因此, 研究 SCLC 化疗及免疫治疗的耐药机制对于改善患者预后具有重要意义。

2 SCLC 化疗及免疫治疗的耐药机制

化疗耐药根据发展类型可分为先天性耐药和获得性耐药。先天性耐药指肿瘤细胞先天对化疗药物不敏感, 而获得性耐药是指肿瘤细胞在化疗过程中逐渐对药物产生抵抗。耐药机制的研究对于改善患者预后具有重要意义。近几年, 患者来源的人源性组织异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX) 及患者来源的肿瘤类器官模型 (patient-derived organoid, PDO) 给 SCLC 耐药机制的研究带来了新希望。PDX 模型虽然可以部分模拟体内的情况, 但构建成本高, 周期较长, 相比之下, PDO 模型实现了体外模型保留肿瘤异质性的目的, 可作为最优选的肿瘤筛选工具。PDO 模型的应用主要集中于抗肿瘤药物筛选、药物毒性测定、肿瘤类器官建库、肿瘤发生发展机制研究等^[10]。化疗耐药机制复杂多样, 涉及药物外排泵的上调、DNA 损伤修复机制的激活、肿瘤细胞异质性的增加、自噬过程的调节、肿瘤代谢途径的改变及肿瘤微环境的影响等 (图 1)。免疫治疗耐药可能由多种机制引起, 包括肿瘤微环境的免疫抑制、免疫检查点分子的上调、肿瘤细胞的免疫逃逸等。

2.1 药物外排及多重耐药

SCLC 细胞耐药蛋白的上调是化疗耐药的关键之一。多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 表现为肿瘤细胞对特定抗肿瘤药物耐药后, 还会对结构和机制各异的其他药物展现出交叉耐药性, 致使化疗疗效降低。MDR 蛋白主要包括细胞膜上的 MDR 蛋白家族成员, 如 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、MDR 相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 等^[11], 可通过 ATP 依赖机制将化疗药物泵出细胞外, 减少药物在细胞内积累, 降低药物对

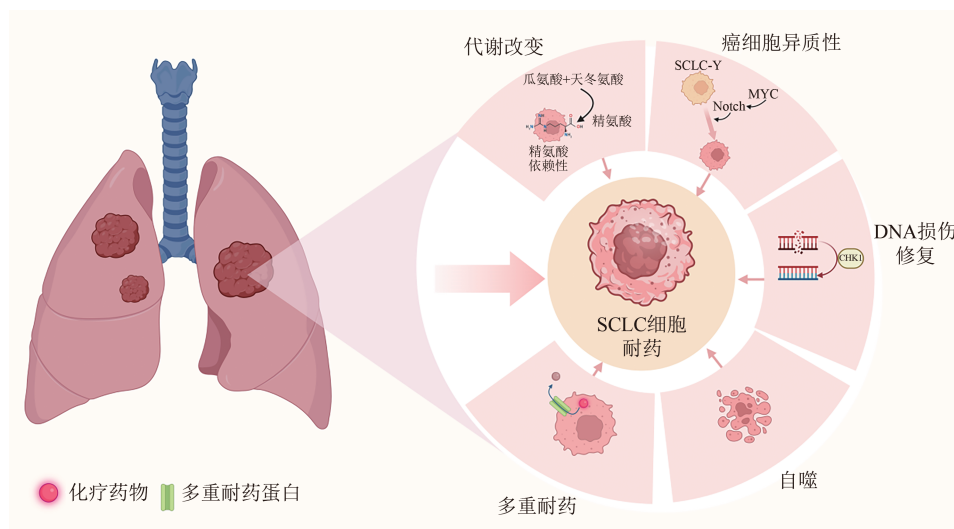


图1 SCLC化疗耐药特征及潜在机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the characteristics and potential mechanisms of chemotherapy resistance in SCLC

肿瘤细胞的杀伤作用。特别是MRP蛋白,与铂类药物的耐药性密切相关,其外排的主要是谷胱甘肽结合型药物^[12]。在H69AR耐药SCLC细胞系中,MRP1编码基因ABCC1的扩增与耐药性增强有关^[13]。此外,miR-134低表达与MRP1表达上调相关,提示了表观遗传调控在MDR蛋白表达中的作用^[14]。体内外研究均提示,ABCC1扩增及MRP1或P-gp表达上调与化疗耐药相关;为探索耐药性是否可逆,该研究还进行了MRP1药物敏感性恢复试验,经MRP1特异性抑制剂处理后,部分耐药细胞的药物敏感性恢复,表明针对MDR蛋白的抑制策略可能有助于克服耐药、增强化疗疗效^[14]。

2.2 肿瘤细胞异质性

SCLC小鼠PDX模型研究发现,SCLC表现出显著异质性,其异质性可能由肿瘤干细胞亚型和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中的突变引起。研究者基于转录调控因子表达提出四种SCLC亚型:SCLC-A型、SCLC-N型、SCLC-Y型、SCLC-P型^[15]。其中ASCL1和NeuroD1是SCLC的关键标志物和维持因子,对缺口信号通路有抑制作用^[16];而神经内分泌细胞进一步控制细胞的增殖、迁移、EMT和化疗耐药^[17]。单细胞RNA-Seq分析显示,治疗前肿瘤在分子层面较为一致,但肿瘤复发与分子异质性、EMT相关基因表达上调和治疗靶点突变相关^[18]。在其他肺癌亚型中,钙黏蛋白13甲基化可影响顺铂耐药;SCLC-Y亚型中KRAS或Notch路径的激活可导致从肿瘤神经内分泌表型转变为非神经内分泌表型,进而促进化疗

耐药^[19]。此外,肿瘤干细胞可能通过促进肿瘤细胞的自我更新和多向分化潜能,增强肿瘤的异质性和耐药性。研究显示,CD133与多种肿瘤的耐药性相关,其中,CD133 β SCLC细胞具备肿瘤干细胞特性,并可在免疫缺陷小鼠中形成肿瘤,对依托泊苷耐药^[20]。另有研究指出,AKT激酶参与了SCLC的发生,CD133 β 细胞中AKT活性增强可能导致其对依托泊苷耐药^[21]。

2.3 DNA损伤修复机制

在化疗过程中,SCLC细胞的致死机制主要依赖于药物诱导的DNA单、双链断裂及碱基损伤^[22],而细胞内DNA损伤修复系统能够维持基因组的稳定。研究显示,SCLC细胞中的DNA修复蛋白,如PARP1、ATM、CHK1和EZH2的表达水平显著高于NSCLC细胞,这种差异可能提高SCLC细胞对化疗药物的抗药性^[23]。多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]的自我修饰是DNA解离和后续修复所必需的,由于肿瘤细胞中缺乏同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)途径,使得PARP途径成为DNA修复的首选机制^[24]。既往研究指出,化疗敏感模型中SLFN11是下调最多的基因之一^[25],SCLC化疗后复发是通过EZH2-SLFN11轴进行的,EZH2介导的表观遗传修饰导致SCLC Twist1上调和SLFN11下调,从而使其对顺铂和CE产生耐药性^[26]。SLFN11抑制可致细胞死亡,而ATR/CHK1通路能修复DNA损伤并促进细胞存活^[27]。ATR/CHK1作为细胞周期S期复制检查点成员之一,在磷酸化激活后稳定复制叉,克服复

制应激。还有研究表明,调整细胞代谢路径也能影响 SCLC 细胞的化疗耐药性^[28]。例如,丝氨酸脱氢酶(SHMT2)过表达与甲氨蝶呤耐药相关。SHMT2 通过参与甲基化代谢调节核苷酸的合成和代谢,进而影响 DNA 损伤修复。因此,针对 SHMT2 等代谢酶的小分子抑制剂的研发也为克服 SCLC 化疗耐药提供了新的思路。

2.4 自噬

自噬是细胞清除受损蛋白的重要机制^[29],自噬具有双重作用:既可以通过介导多重耐药形成保护保护肿瘤细胞免受化疗药物损伤,也可选择性杀死凋亡途径中不活跃的耐药肿瘤细胞。自噬解除管制是一种细胞生存策略,通过在治疗期诱导休眠,维持耐药肿瘤细胞的生存^[30]。N6-腺苷酸甲基化(N6-adenylate methylation, m6A)修饰参与调控肿瘤自噬及耐药性^[31]。Sun 等^[32]研究发现,m6A 甲基转移酶 METTL3 通过靶向 DCP2 调控 Pink1-Parkin 通路介导的 SCLC 细胞自噬和线粒体损伤,最终促进 SCLC 化疗耐药。Ma 等^[33]分析了顺铂耐药 H446/CDDP 肿瘤细胞与亲本 H446 细胞的基因表达差异,发现 H446/CDDP 细胞自噬更为活跃,抑制自噬可作为耐药 SCLC 的潜在治疗策略。

2.5 肿瘤代谢改变

SCLC 化疗耐药与其代谢适应性密切相关,Kern 等^[34]指出,SCLC 耐药细胞对 mTOR 信号和精氨酸的依赖度升高;生长因子通过 PI3K/AKT 途径或包括精氨酸、亮氨酸和谷氨酰胺在内的氨基酸刺激 mTOR^[35],精氨酸供应不足时耐药细胞存活率降低。Wang 等^[36]发现,顺铂耐药肺癌细胞内硫氧还蛋白 1(thioredoxin, TRX-1)表达下调,可导致线粒体耗氧量增加、相关酶的 mRNA 表达上调;而 TRX-1 表达上调可减弱线粒体呼吸强度,缓解耐药性,但线粒体代谢调节耐药性的具体分子机制尚未完全阐明。Lü 等^[37]报道,线粒体生物合成相关基因在 SCLC 耐药细胞中频繁突变,从而影响线粒体构造与功能,进一步促进耐药。还有研究显示,SCLC 耐药细胞线粒体 DNA 含量升高,呼吸链复合体活性增强^[38],改变了细胞能量合成途径和表观遗传学调控,特别是 miRNA 模式的调整,有助于稳定耐药基因的表达。

2.6 肿瘤细胞凋亡逃逸及免疫逃逸

SCLC 细胞能够逃避化疗药物诱导的细胞凋亡^[39],这一特性可能与细胞内凋亡信号通路的异常

调节及抗凋亡蛋白如 Bcl-2 家族成员和 IAP 家族成员过表达有关^[40]。TP53 和 RB1 的普遍缺失导致细胞周期调控失常,使得 SCLC 细胞处于持续增殖状态,凋亡过程被抑制^[41]。此外,肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)可能通过维持静止状态降低对化疗药物的敏感性,从而介导治疗耐受性^[42]。

SCLC 细胞能够通过下调主要组织相容性复合体 I 类分子(major histocompatibility complex- I, MHC- I)来逃避免疫系统的识别和攻击,可能利用肿瘤和释放的肿瘤细胞片段作为免疫效应细胞的诱饵,促进免疫逃逸^[43]。此外,SCLC 细胞能够调控肿瘤微环境中的免疫监视,包括通过分泌免疫抑制性细胞因子,如 TGF- β 和 IL-10,抑制效应 T 细胞的活性和增殖,干扰免疫细胞介导的抗肿瘤反应^[44]。SCLC 细胞还能够促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的聚集和激活,从而增强免疫抑制环境,有助于肿瘤的生长和扩散。在逃避宿主免疫监视的过程中,SCLC 细胞不仅通过遗传和表观遗传机制调整自身表型,还可影响周围非肿瘤细胞,例如成纤维细胞和内皮细胞,使其分泌多种细胞因子,共同构建有利于肿瘤生长的微环境^[45]。这一过程体现了肿瘤与宿主之间复杂的相互作用,进一步揭示了 SCLC 免疫调节网络及其机制的复杂性,为开发新的免疫治疗策略提供了可能的靶点。

2.7 肿瘤微环境的影响

SCLC 化疗耐药机制的研究已经扩展到肿瘤细胞微环境,尤其是肿瘤微环境中细胞因子与细胞间的相互作用^[46-47]。COL11A1 是复发性 SCLC 中最常突变的基因之一,其编码的 X I 型胶原的 α I 链为关键细胞外基质蛋白,与铂类耐药相关^[48]。研究还发现,Notch 的激活可诱导 SCLC 细胞去分化为非神经内分泌型,进而导致化疗耐药性增强,并促进肿瘤微环境中其他肿瘤细胞的生存^[49]。此外,从细胞微环境角度考量,相关细胞趋化因子如 CXCL12/CXCR4 轴的活化也被视为 SCLC 化疗耐药的重要机制之一。CXCR4 受体在肿瘤的生物行为中扮演着关键角色,尤其在肿瘤细胞侵袭与迁移中起到关键作用。CXCL12 能够显著上调 SCLC 细胞中 CXCR4 的表达,进而激活多条与细胞生存和增殖相关的信号通路,最终导致肿瘤细胞对化疗药物产生较高的耐受性^[50]。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI),如 PD-1/PD-L1 抑制剂和细胞毒性 T 淋巴

细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂,已在 SCLC 中显示出一定的疗效。然而,原发性耐药和获得性耐药限制了其临床应用。原发性耐药可能与肿瘤微环境中免疫细胞浸润不足有关,而获得性耐药可能与肿瘤细胞表面 PD-L1 表达下调或免疫微环境改变有关。在免疫耐药性的形成中,肿瘤微环境起到了关键作用^[51]。肿瘤微环境中存在免疫抑制细胞,如 Treg 细胞和髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC),可通过分泌免疫抑制因子 (如 IL-10 和 TGF- β) 抑制免疫应答^[52]。SCLC 与吸烟有关,其特征为高度肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB),然而 PD-L1 和 MHC 抗原表达水平较低,免疫细胞的浸润程度有限,快速进展的肿瘤似乎局限了抗肿瘤免疫的效益。近年来,针对 SCLC 耐药性机制的研究着眼于细胞内信号转导途径的变化、突变负荷的异质性及染色质重塑等。有研究指出,通过整合生物信息学与系统生物学分析,可以发现多条与耐药相关的信号通路,其中包括 PI3K/AKT 通路、MAPK 通路和 Wnt 通路等^[21]。随着肿瘤的进展,肿瘤区域出现无血管化,这些区域的免疫抑制效应限制了淋巴细胞与抗体的接触^[53]。

2.8 免疫检查点分子表达上调

免疫调控分子 PD-1 和 PD-L1 在抑制 T 细胞活性、助力肿瘤逃避免疫攻击方面发挥着重要作用。研究表明,MYC 激活会损害细胞内源性 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 信号转导,并导致细胞对 PD-1/PD-L1 抑制剂产生耐药性。具体来说,MYC 激活通过影响肿瘤细胞的代谢和信号通路,使得肿瘤细胞逃避免疫系统的监视,从而对抗 PD-1/PD-L1 治疗产生耐药性,进一步揭示了细胞微环境与肿瘤免疫逃逸机制之间的相互调控关系^[54]。部分 SCLC 亚型微环境中存在高水平的免疫细胞浸润和突变负荷,可能影响免疫治疗敏感性。特别是 SCLC-I 亚型,其特征表现为肿瘤微环境中细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞及巨噬细胞的显著浸润,并伴随着 TMB 升高、抗原呈递相关分子 (如 HLA 家族基因) 高表达,以及 IFN- γ 信号通路的持续激活。这些免疫炎症特征提示该亚型患者可能对免疫检查点抑制剂 (ICIs) 具有更强的治疗响应和更显著的临床获益^[55-56]。未来的研究重点在于开发新型 ICIs,并制定针对具体患者的个体化免疫治疗策略,特别是对 PD-L1 表达水平较低、

免疫细胞水平较高的 SCLC 患者,结合其他免疫调节因子的辅助性治疗手段可能成为提高免疫治疗效果的潜在方案。

3 SCLC 耐药后治疗

对于化疗耐药患者,主要预后因素和决定因素依然与一线治疗相关。铂类+依托泊苷一线治疗结束后的无进展间隔期 (progression free interval, PFI) >90 天被认为是“铂敏感”,最初从化疗中获益但 PFI <90 天被认为是“铂耐药”,而化疗后进展被认为是“铂难治”^[57]。铂敏感患者复发性 SCLC 的标准治疗方案依然是铂类+依托泊苷,可延长 PFS (4.7 个月 vs. 2.7 个月, $HR=0.57$, $P=0.004$)^[58]。新兴的免疫疗法可以在一定程度上改善预后,例如 ICIs 已被批准用于 ES-SCLC 或复发性 SCLC 患者。近年来,随着免疫治疗的发展,ES-SCLC 的治疗困境逐步改变。IMpower133 是 ES-SCLC 领域的里程碑式研究,采用阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷一线治疗 ES-SCLC,取得了 OS 和 PFS 的双重获益:中位随访 13.9 个月时,阿替利珠单抗组和安慰剂组中位 OS 分别为 12.3 个月和 10.3 个月 ($HR=0.70$, 95% CI : 0.54~0.91, $P=0.007$),中位 PFS 分别为 5.2 个月和 4.3 个月 ($HR=0.77$, 95% CI : 0.62~0.96, $P=0.02$)^[59]。由于疗效好,OS 和 PFS 在中期分析时已经达到阳性结果,研究提前终止。

拓扑替康是唯一被批准用于二线治疗的拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOP1) 抑制剂,但伊立替康、替莫唑胺、安柔比星、吉西他滨、长春瑞滨和紫杉烷类药物与其疗效相似。Thomas 等^[60]报道了一项针对多种实体瘤患者的 I 期临床试验,在铂耐药 SCLC 患者中,3/5 的患者使用拓扑替康联合 Berzosertib 可获得持久的临床获益。一项拓扑替康联合 Berzosertib 治疗 SCLC 患者的 II 期单臂研究结果显示,在复发性 SCLC 患者中,Berzosertib 联合拓扑替康的 ORR 为 36%,铂敏感患者 (60.0%) 和铂类耐药患者 (30.0%) 均观察到缓解^[61]。这种 ATR 抑制剂+拓扑替康的组合为缺乏有效治疗方案的患者提供了一种有希望的新方法。

继拓扑替康后,SCLC 的治疗再次迎来新药。芦比替定 (Lurbinectedin) 是海鞘素衍生物,为 RNA 聚合酶 II 抑制剂。在复发性 SCLC 患者中,芦比替定显示出显著的治疗效果。根据 ATLANTIS III 期临床试验结果,相较于医生选择的化疗方案,芦比替定

联合多柔比星显著提高了患者的 ORR 和 OS。具体而言,芦比替定在化疗敏感性复发患者中的 ORR 为 45%,中位 OS 达到 11.9 个月,而在化疗耐药复发患者中,ORR 为 22.2%,中位 OS 为 5 个月。此外,芦比替定单药治疗在复发性 SCLC 患者中也表现出良好的疗效,ORR 为 35.2%。基于这些结果,芦比替定有望成为 SCLC 二线治疗标准方案,并获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的“孤儿药”称号^[62]。

近几年的 SCLC 研究中,抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)为传统药物的缺陷提供了一种潜在解决方案。ADC 由单克隆抗体、连接体和有效载荷组成,其中抗体专门针对与细胞毒性药物相关的肿瘤抗原,可将药物直接输送至肿瘤细胞中,最大限度地减少脱靶毒性,提高了治疗指数。2023 年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)报道了 Ifinatamab deruxtecan(I-DXd, 代号 DS-7300)治疗难治性 SCLC 的研究数据,I-DXd 的 ORR 达 52.4%,中位 PFS 为 5.6 个月,中位 OS 达 12.2 个月;长达 1 年的 OS 虽然显示出良好的潜力,但不良反应导致 22.7% 的患者终止治疗,其中部分患者出现药物相关间质性肺病^[63]。因此,临床迫切需要更好的评估 ADC 的有效性和安全性,以重塑 SCLC 的治疗格局。

最近一项研究表明,耐药 SCLC 的代谢重编程依赖于甲羟戊酸(mevalonic acid, MVA)-香叶基香叶基二磷酸(geranylgeranyl diphosphate, GGPP)通路,可以使用临床批准的他汀类药物靶向治疗^[64]。在机制上,他汀类药物主要通过抑制 MVA 合成来抑制化疗耐药细胞的生长。在不同的 GGPS1 高表达 SCLC PDX 模型中,他汀类药物克服了 SCLC 对化疗的内在耐药性和获得性耐药。此外,研究人员发现,GGPS1 表达水平与 SCLC 患者的生存期呈负相关^[65],而他汀类药物联合化疗对 3 例一线化疗复发的 SCLC 患者产生了持久的疗效。这些数据揭示了 MVA-GGPP 通路在 SCLC 中的代谢脆弱性,并证实他汀类药物是一种克服化疗耐药性的潜在有效治疗方法。

对于局部进展或原发灶疾病进展(progressive disease, PD)的患者,除了药物治疗,局部治疗手段如放疗,以及化疗联合抗血管生成药物或 PARP 抑制剂等也是可行的治疗选择,可能对克服或延缓耐药性发展具有潜在价值。

4 结语

近年来,在 SCLC 治疗研究领域,化疗虽然一直是核心治疗方法,但免疫治疗的飞速进展,为 SCLC 治疗开辟了新途径,标志着治疗策略的重大转变。然而,耐药性依然是当前 SCLC 治疗面临的严峻挑战。本文分析了许多 SCLC 化疗及免疫治疗耐药的机制,但由于肿瘤耐药是多基因、多步骤、多通路复杂调控的结果,所以其发生机制仍有待进一步探索。特别是免疫治疗,虽然为 SCLC 患者提供了新的治疗选择,但其耐药机制的复杂性要求研究者有必要进行更深入的研究。未来的治疗策略需要综合考虑化疗、免疫治疗及其他新兴治疗方法,以期 SCLC 患者提供更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] RUDIN C M, BRAMBILLA E, FAIVRE-FINN C, et al. Small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 3. DOI: 10.1038/s41572-020-00235-0.
- [3] RECK M, MOK T S K, MANSFIELD A, et al. Brief report: exploratory analysis of maintenance therapy in patients with extensive-stage SCLC treated first line with atezolizumab plus carboplatin and etoposide [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9): 1122-1129. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.05.016.
- [4] REGUART N, MARIN E, REMON J, et al. In search of the long-desired ‘copernican therapeutic revolution’ in small-cell lung cancer [J]. Drugs, 2020, 80(3): 241-262. DOI: 10.1007/s40265-019-01240-8.
- [5] JON Z, LUIS P. Extensive-stage small-cell lung cancer: first-line and second-line treatment options [J]. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 2022, 40(6): JCO2101881.
- [6] RUDIN C M, LIU S V, SOO R A, et al. SKYSCRAPER-02: tiragolumab in combination with atezolizumab plus chemotherapy in untreated extensive-stage small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(3): 324-335. DOI: 10.1200/jco.23.01363.
- [7] GOTO K, OHE Y, SHIBATA T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): 1147-1157. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30104-8.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] YUAN J, LI X Y, YU S J. Cancer organoid co-culture model system: Novel approach to guide precision medicine [J].

- Front Immunol, 2023, 13: 1061388. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1061388.
- [11] EMRAN T B, SHAHRIAR A, MAHMUD A R, et al. Multidrug resistance in cancer: understanding molecular mechanisms, immunoprevention and therapeutic approaches [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 891652. DOI: 10.3389/fonc.2022.891652.
- [12] WANG J Q, YANG Y Q, CAI C Y, et al. Multidrug resistance proteins (MRPs): structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100743. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100743.
- [13] HANSEN K M, HABER M, FLETCHER J I. Targeting multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)-expressing cancers: Beyond pharmacological inhibition [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100795. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100795.
- [14] LI F, MAO C Q, YEH S, et al. MRP1-targeted near infrared photoimmunotherapy for drug resistant small cell lung cancer [J]. *Int J Pharm*, 2021, 604: 120760. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120760.
- [15] CAESER R, EGGER J V, CHAVAN S, et al. Genomic and transcriptomic analysis of a library of small cell lung cancer patient-derived xenografts [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2144. DOI: 10.1038/s41467-022-29794-4.
- [16] SIVAKUMAR S, MOORE J A, MONTESION M, et al. Integrative analysis of a large real-world cohort of small cell lung cancer identifies distinct genetic subtypes and insights into histologic transformation [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(7): 1572–1591. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0620.
- [17] QU S, FETSCH P, THOMAS A, et al. Molecular subtypes of primary SCLC tumors and their associations with neuroendocrine and therapeutic markers [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 141–153. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.763.
- [18] ALLISON STEWART C, GAY C M, XI Y X, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1: 423–436. DOI: 10.1038/s43018-019-0020-z.
- [19] MEGYESFALVI Z, GAY C M, POPPER H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(6): 620–652. DOI: 10.3322/caac.21785.
- [20] SARVI S, MACKINNON A C, AVLONITIS N, et al. CD133⁺ cancer stem-like cells in small cell lung cancer are highly tumorigenic and chemoresistant but sensitive to a novel neuropeptide antagonist [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1554–1565. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1541.
- [21] JIN Y, CHEN Y M, TANG H R, et al. Activation of PI3K/AKT pathway is a potential mechanism of treatment resistance in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3): 526–539. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1943.
- [22] KHAN P, SIDDIQUI J A, MAURYA S K, et al. Epigenetic landscape of small cell lung cancer: small image of a giant recalcitrant disease [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83: 57–76. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.11.006.
- [23] WANG X S, HUANG Z Y, LI L, et al. DNA damage repair gene signature model for predicting prognosis and chemotherapy outcomes in lung squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 866. DOI: 10.1186/s12885-022-09954-x.
- [24] XIONG J Q, BARAYAN R, LOUIE A V, et al. Novel therapeutic combinations with PARP inhibitors for small cell lung cancer: a bench-to-bedside review [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 521–542. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.07.008.
- [25] WILLIS S E, WINKLER C, ROUDIER M P, et al. Retrospective analysis of Schlafen11 (SLFN11) to predict the outcomes to therapies affecting the DNA damage response [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(12): 1666–1676. DOI: 10.1038/s41416-021-01560-1.
- [26] ZHANG B N, ALLISON STEWART C, WANG Q, et al. Dynamic expression of Schlafen 11 (SLFN11) in circulating tumour cells as a liquid biomarker in small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(3): 569–576. DOI: 10.1038/s41416-022-01811-9.
- [27] HSU W H, ZHAO X L, ZHU J Q, et al. Checkpoint kinase 1 inhibition enhances cisplatin cytotoxicity and overcomes cisplatin resistance in SCLC by promoting mitotic cell death [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(6): 1032–1045. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.01.028.
- [28] GROELLY F J, FAWKES M, DAGG R A, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(2): 78–94. DOI: 10.1038/s41568-022-00535-5.
- [29] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 560–575. DOI: 10.1038/s41580-023-00585-z.
- [30] TOLUE GHASABAN F, MAHARATI A, AKHLAGHIPOUR I, et al. microRNAs as the critical regulators of autophagy-mediated cisplatin response in tumor cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 80. DOI: 10.1186/s12935-023-02925-7.
- [31] ZHANG Z H, ZHANG C Q, YANG Z Y, et al. m⁶A regulators as predictive biomarkers for chemotherapy benefit and potential therapeutic targets for overcoming chemotherapy resistance in small-cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 190. DOI: 10.1186/s13045-021-01173-4.
- [32] SUN Y Q, SHEN W T, HU S L, et al. METTL3 promotes chemoresistance in small cell lung cancer by inducing mitophagy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 65. DOI: 10.1186/s13046-023-02638-9.
- [33] MA K Y, LI S X, HUO X Y, et al. Exploring the mechanism of cisplatin resistance by transcriptome sequencing and reversing the chemoresistance by autophagy inhibition in small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(3): 474–480. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.023.
- [34] KERN J A, KIM J, FOSTER D G, et al. Role of mTOR As an essential kinase in SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(9): 1522–1534. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.05.026.
- [35] LI X F, LI C, GUO C C, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling orchestrates the phenotypic transition and chemo-resistance of small cell lung cancer [J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48(7): 640–651. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.04.001.
- [36] ZHENG P J, ZHOU C T, LU L Y, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271. DOI: 10.1186/s13046-022-02485-0.
- [37] LÜ Y, LÜ X T, ZHANG J H, et al. BRD4 targets the KEAP1–Nrf2–G6PD axis and suppresses redox metabolism in small cell lung cancer [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 661. DOI: 10.3390/antiox11040661.
- [38] DONG J Y, ZHU D S, CHEN M M, et al. Mubritinib enhanced the inhibiting function of cisplatin in lung cancer by interfering with mitochondrial function [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(10): 1513–1524. DOI: 10.1111/1759-7714.14425.
- [39] ZHU M R, HUANG Y, BENDER M E, et al. Evasion of innate immunity contributes to small cell lung cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(7): 1813–1826. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2808.
- [40] WARD R A, FAWELL S, FLOC’H N, et al. Challenges and opportunities in cancer drug resistance [J]. *Chem Rev*, 2021,

- 121(6): 3297–3351. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00383.
- [41] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395–417. DOI: 10.1038/s41571-020-0341-y.
- [42] YANG L Q, SHI P F, ZHAO G C, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5.
- [43] NGUYEN E M, TANIGUCHI H, CHAN J M, et al. Targeting lysine-specific demethylase 1 rescues major histocompatibility complex class I antigen presentation and overcomes programmed death-ligand 1 blockade resistance in SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(8): 1014–1031. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.05.014.
- [44] DOU X Y, HUA Y, CHEN Z W, et al. Extracellular vesicles containing PD-L1 contribute to CD8⁺ T-cell immune suppression and predict poor outcomes in small cell lung cancer [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(3): 307–317. DOI: 10.1093/cei/uxac006.
- [45] TIAN Y R, ZHAI X Y, HAN A Q, et al. Potential immune escape mechanisms underlying the distinct clinical outcome of immune checkpoint blockades in small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 67. DOI: 10.1186/s13045-019-0753-2.
- [46] NIU X, CHEN L J, LI Y, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the tumor microenvironment: Perspectives for immunotherapy of SCLC [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 273–285. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.03.009.
- [47] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
- [48] NALLANTHIGAL S, HEISERMAN J P, CHEON D J. Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): a novel biomarker and a key player in cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 935. DOI: 10.3390/cancers13050935.
- [49] ZHANG H, YANG Y K, LI X C, et al. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114248. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114248.
- [50] TONG Q, LI D Y, YIN Y, et al. GBP5 expression predicted prognosis of immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer and correlated with tumor immune microenvironment [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4153–4164. DOI: 10.2147/JIR.S401430.
- [51] CHEN Y F, LI H, FAN Y. Shaping the tumor immune microenvironment of SCLC: mechanisms, and opportunities for immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 120: 102606. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102606.
- [52] LI T, QIAO T Y. Unraveling tumor microenvironment of small-cell lung cancer: Implications for immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 117–125. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.09.005.
- [53] KURSUNEL M A, TASKIRAN E Z, TAVUKCUOGLU E, et al. Small cell lung cancer stem cells display mesenchymal properties and exploit immune checkpoint pathways in activated cytotoxic T lymphocytes [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(2): 445–459. DOI: 10.1007/s00262-021-02998-1.
- [54] ALBURQUERQUE-BEJAR J J, NAVA-JAS-CHOCARRO P, SAIGI M, et al. MYC activation impairs cell-intrinsic IFN γ signaling and confers resistance to anti-PD1/PD-L1 therapy in lung cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(4): 101006. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101006.
- [55] QI J, ZHANG J Q, LIU N B, et al. Prognostic implications of molecular subtypes in primary small cell lung cancer and their correlation with cancer immunity [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 779276. DOI: 10.3389/fonc.2022.779276.
- [56] RUDIN C M, BALLI D, VICTORIA LAI W, et al. Clinical benefit from immunotherapy in patients with SCLC is associated with tumor capacity for antigen presentation [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(9): 1222–1232. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.05.008.
- [57] HORIUCHI K, SATO T, KUNO T, et al. Platinum-doublet chemotherapy as second-line treatment for relapsed patients with small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2021, 156: 59–67. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.04.013.
- [58] BAIZE N, MONNET I, GREILLIER L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1224–1233. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30461-7.
- [59] 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.
- [60] THOMAS A, REDON C E, SCIUTO L, et al. Phase I study of ATR inhibitor M6620 in combination with topotecan in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1594–1602. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6915.
- [61] TAKAHASHI N, HAO Z L, VILLARUZ L C, et al. Berzosertib plus topotecan vs topotecan alone in patients with relapsed small cell lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12): 1669–1677. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4025.
- [62] AIX S P, CIULEANU T E, NAVARRO A, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 74–86. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00309-5.
- [63] JOHNSON M, AWAD M, KOYAMA T, et al. OA05.05 ifinatamab deruxtecán (I-DXd; DS-7300) in patients with refractory SCLC: a subgroup analysis of a phase 1/2 study [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11): S54–S55. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.042.
- [64] GUO C C, WAN R J, HE Y Y, et al. Therapeutic targeting of the mevalonate-geranylgeranyl diphosphate pathway with statins overcomes chemotherapy resistance in small cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(5): 614–628. DOI: 10.1038/s43018-022-00358-1.
- [65] XIA D K, HU Z G, TIAN Y F, et al. Statin use and prognosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 405–422. DOI: 10.2147/DDDT.S187690.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 米克日阿依·艾合买提, 帕提古力·阿尔西丁, 刘俊远. 小细胞肺癌化疗及免疫治疗耐药机制的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2025, 15(2): 199–206. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.07.

Cite this article as: Aihemaiti MIKERI'AYI, PATIGULI A'erxiding, LIU Junyuan. Research progress on the mechanisms of chemotherapy and immunotherapy resistance in small cell lung cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacology*, 2025, 15(2): 199–206. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.07.