

广泛期小细胞肺癌联合免疫治疗的临床进展

陈红, 崔金霞

青海大学附属医院, 呼吸与危重症科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月29日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

广泛期小细胞肺癌传统的一线治疗方案主要包括化疗和放疗, 但往往存在耐药性和毒副作用的问题。免疫治疗作为一种新型的治疗策略, 可以激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞, 具有更好的耐受性和长期效应。本综述主要介绍了广泛期小细胞肺癌传统治疗的局限性和免疫治疗的机制以及现阶段联合免疫治疗的临床进展。

关键词

广泛期小细胞肺癌, 免疫治疗, 免疫联合治疗

Recent Clinical Advancements in the Combined Immunotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer

Hong Chen, Jinxia Cui

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 29th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

The traditional first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer mainly includes chemotherapy and radiotherapy, but there are often problems of drug resistance and toxic side effects. Immunotherapy, as a new type of treatment strategy, can activate the patient's own immune system to attack tumor cells and has better tolerance and long-term effects. This review mainly introduces the limitations of traditional treatment for extensive-stage small cell lung cancer, the mechanism of immunotherapy, and the current clinical progress of combined immunotherapy.

Keywords

Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, Combined Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

广泛期小细胞肺癌(Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)是一种高度恶性的肺癌类型,治疗方案的选择和效果一直备受国内外关注,是目前研究的一大热点[1]。广泛期小细胞肺癌的治疗主要包括化疗、放疗和靶向治疗。化疗是目前治疗广泛期小细胞肺癌的首选方法,常用的化疗药物包括顺铂和依托泊苷,这些药物可以抑制肿瘤细胞的分裂和生长[2]。放疗可以通过高能量的X射线或其他粒子束来杀死癌细胞,用于控制肿瘤的局部病变,常常与化疗联合进行[3]。靶向治疗是近年来的研究热点,它主要通过抑制肿瘤细胞的特定靶点(如EGFR、ALK等)来治疗癌症,可以提高治疗效果[4]。此外,对于广泛期小细胞肺癌患者,综合治疗策略也非常重要。综合治疗包括化疗、放疗和手术等多种治疗方式的组合应用,旨在提高治疗效果和患者生存率[5]。个体化治疗也是治疗广泛期小细胞肺癌的重要方向,通过分子生物学和基因检测等手段,可以实现对患者的个体化治疗方案设计,提高治疗效果[6]。近年来,有不少研究探讨了个体化治疗在广泛期小细胞肺癌中的应用。例如,一项研究发现,通过对小细胞肺癌患者的基因检测,可以发现其中存在某些基因突变或蛋白质异常表达,这些特征与肿瘤的生长、分化、转移等相关,进而可以制定相应的个体化治疗方案,如靶向治疗、免疫治疗等,能够显著提高患者的生存率和治疗效果[7]。然而,广泛期小细胞肺癌的治疗仍然面临着一些挑战,一方面,该疾病的预后通常较差,五年生存率较低;另一方面,由于细胞的快速分裂和转移特性,广泛期小细胞肺癌对于治疗的耐药性较高,容易出现复发和转移[8]。因此,研究新的治疗方法和药物是当前的研究热点。近年来,联合免疫治疗作为一种新兴的治疗模式,给ES-SCLC的治疗带来了希望,综合治疗和个体化治疗也被广泛应用[9]。广泛期小细胞肺癌作为一种恶性程度高、易转移且难治疗的肺癌类型,该疾病的治疗仍面临挑战,需要进一步的研究和探索,寻找更有效的治疗手段[10]。

综上所述,与传统的一线治疗方案相比,免疫治疗作为新兴治疗策略,具有潜在的广泛期小细胞肺癌治疗优势,可能改变广泛期小细胞肺癌的治疗模式。需要进一步探索免疫治疗的有效机制,以及如何将其与其他治疗方法结合,为患者带来更好的生存质量和生活品质。本综述主要介绍广泛期小细胞肺癌传统治疗的局限性和免疫治疗的机制以及现阶段联合免疫治疗的临床进展。

2. 简介

小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)是肺癌的一种亚型,约占所有肺癌病例的15%~20%。它以其快速生长、早期转移和高度侵袭性的特点而闻名。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类,小细胞肺癌分为两个主要类型:局限期小细胞肺癌(Limited-Stage SCLC, LS-SCLC)和广泛期小细胞肺癌(Extensive-Stage SCLC, ES-SCLC)[11]。局限期小细胞肺癌指的是肿瘤局限于一个肺叶或同一肺叶附近淋巴结区域,可以进行局部治疗。而广泛期小细胞肺癌则表示肿瘤已经扩散到两侧肺、胸膜腔、淋巴结远处转移或远处器官,需要进行全身治疗[12]。广泛期小细胞肺癌通常发现时已经扩散到肺外的病情,

如淋巴结、骨骼、肝脏等器官,且 SCLC 具有倍增时间短、增殖指数高和早期播散、容易复发等特点,预后较差,病情进展较快[13]。一项发表于 2016 年的研究表明,SCLC 的生长速度远高于非小细胞肺癌(NSCLC),其中广泛期的 SCLC 更容易侵犯淋巴结和远处器官,如骨骼和肝脏。此外,相对于局部晚期和限制性期 SCLC,广泛期 SCLC 的治疗效果更差,预后更为不良[14]。小细胞肺癌在全球范围内都是一种重要的健康问题。据统计,小细胞肺癌的发病率占据了肺癌病例的 15%~20%。在亚洲地区,小细胞肺癌的发病率相对较高,而在欧美地区相对较低。其中,中国、日本、韩国等亚洲国家的小细胞肺癌发病率要高于欧美国家。此外,小细胞肺癌发病率男性高于女性,这可能与男性吸烟率高有关。吸烟是小细胞肺癌的主要危险因素之一,而其他因素如空气污染、职业暴露等也可能对小细胞肺癌的发生有所影响[15]。小细胞肺癌的发病机制涉及多个基因的突变和异常表达。其中,最常见的突变包括肿瘤抑制基因 TP53 的突变、肿瘤抑制基因 RB1 的突变和失活、促增殖基因 MYC 的放大以及神经内分泌分化相关基因的异常表达。这些基因的突变和异常表达导致了细胞周期调控、凋亡抑制和神经内分泌分化等关键生物学过程的紊乱,进而促进小细胞肺癌的发展和进展[16]。一些研究表明,广泛期小细胞肺癌的五年生存率通常不到 5%,而复发率相对较高。这主要归因于广泛期小细胞肺癌在诊断时已经晚期,且易于转移。目前的治疗策略可以缓解症状和延长患者的生存时间,但对于广泛期小细胞肺癌的治愈仍然是一个挑战[17]。

3. 传统治疗方式

广泛期小细胞肺癌(Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,其传统治疗方法主要包括化疗、放疗。然而,目前的治疗方法仍存在一些局限性。

3.1. 化疗

化疗是广泛期小细胞肺癌的主要治疗方法。1985 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐将依托泊苷联合顺铂(EP)化疗治疗作为小细胞肺癌患者的一线标准治疗方案,常用的化疗方案包括顺铂和依托泊苷(或紫杉醇)[18]。然而,化疗对广泛期小细胞肺癌的治疗效果有限,肿瘤往往会出现耐药性,导致治疗效果降低或无效[19]。其次,化疗药物可以影响正常细胞的功能,导致一系列的副作用,如恶心、呕吐、脱发、免疫功能下降等。这些副作用可能对患者的生活质量产生负面影响,导致治疗效果不佳。不同患者对化疗的反应也存在个体差异,因敏感程度而疗效不同[20][21]。

3.2. 放疗

放疗在控制肿瘤局部进展和缓解症状方面起到重要作用。放疗可以减少肿瘤对胸膜的侵蚀和扩散,降低胸腔积液的产生,缓解疼痛和呼吸困难等症状[22]。对于一些肺癌手术的患者,放疗可以用作术前辅助治疗,以减少术前积液和手术风险而对于一些手术后复发的患者,放疗可以用于控制胸腔积液的再发和控制疾病的进展[23]。然而,放疗治疗也存在一些局限性:首先,放疗的效果受到肿瘤大小、位置和深度的限制。对于广泛扩散的肿瘤或位于深部的肿瘤,放疗可能无法完全控制胸腔积液的产生和积聚。其次,放疗会影响周围正常组织和器官,如肺组织、心脏和食管等。这可能导致一些副作用,如肺炎、心脏损伤和食管炎等[24]。此外,有些患者可能对放疗药物和放射剂量表现出不良反应或耐受性差,从而限制了治疗的有效性。

化疗和放疗是治疗广泛期小细胞肺癌的常用方法,可以减少恶性胸腔积液的产生和控制肿瘤的进展。然而,化疗的局限性主要包括耐药性、副作用和个体差异,放疗的局限性包括治疗范围限制、周围组织损伤和耐受性问题。因此,在选择治疗时,需要仔细评估患者的病情和风险,确保选择适合的治疗方法。进一步研究和新的治疗策略,如靶向治疗和免疫治疗,将有助于克服这些局限性并改善治疗效果。

4. 靶向治疗

近年来, 一些靶向药物如埃克替尼、利妥昔单抗等开始应用于广泛期小细胞肺癌的治疗。抗血管生成药物如贝伐珠单抗(Bevacizumab)靶向肿瘤中的血管内皮生长因子(VEGF), 它通过结合 VEGF, 阻断其与受体的结合, 从而抑制肿瘤血管生成, 从而阻断肿瘤的血供, 减少肿瘤的营养供应和氧气供应, 抑制肿瘤的生长和转移, 从而减少胸腔积液的产生和积聚。这些药物通过干扰肿瘤细胞的特定信号通路, 抑制肿瘤生长和扩散[25]。靶向治疗也存在一些局限性。首先, 靶向药物通常只适用于特定基因突变或重排的肿瘤亚群, 而其他患者可能不会从这些药物中获益[26]。其次, 肿瘤细胞对靶向药物可能产生耐药性, 导致治疗效果的减弱或失效。靶向治疗也可能伴随一些不良反应, 如皮疹、腹泻、肝毒性等。因此, 靶向治疗在治疗中应根据患者的肿瘤基因类型和药物耐受性来选择合适的治疗方案[27] [28]。基于个体化医疗的原则, 需要评估患者的基因突变状态、病情及药物的安全性和有效性等因素, 制定最佳的治疗方案。所以靶向治疗在广泛期小细胞肺癌中的应用仍需进一步研究和探索。

5. 免疫治疗

传统的含铂双药化疗后, 小细胞肺癌进入了免疫治疗的新时代。前期研究显示, 免疫抑制剂联合一线化疗治疗广泛期小细胞肺癌, 可明显改善临床疗效和预后, 且具有较好的安全性与耐受性。免疫治疗核心思想是通过激活和增强患者自身免疫系统的功能, 从而抑制肿瘤的生长和扩散。相比传统的治疗方式, 免疫治疗具有许多独特的优势。

5.1. 免疫治疗的作用机制

免疫治疗能够针对肿瘤细胞表面的特定抗原进行识别和攻击, 从而实现个体化的治疗[29]。PD-1/PD-L1 抗体和 CTLA-4 抑制剂是两种常用的免疫治疗药物[30]。抗 PD-1/PD-L1 抗体是通过抑制免疫检查点通路来增强免疫应答, 即抑制肿瘤细胞表面的 PD-L1 和 PD-L2 与 PD-1 的结合, 从而阻断肿瘤对 T 细胞的免疫逃逸, 使 T 细胞重新恢复活化和攻击能力[31]。CTLA-4 抑制剂则通过抑制 CTLA-4 与 B7 的结合, 增强 T 细胞的活化和增殖, 从而增强免疫杀伤肿瘤细胞的能力。CTLA-4 抗体的作用是阻断 CTLA-4 与其配体 CD80/CD86 的结合, 从而抑制 CTLA-4 的抑制性信号, 使 T 细胞获得更强的活化信号, 增强对肿瘤细胞的攻击能力。CTLA-4 抗体主要作用于淋巴结和肿瘤周围的免疫细胞, 通过增强抗原呈递和 T 细胞活化来促进免疫应答[32]。这种治疗策略可以最大程度地减少对正常细胞的损伤, 提高治疗的安全性和有效性。其次, 免疫治疗具有持久的抗肿瘤效应。一旦激活了患者的免疫系统, 它将对肿瘤形成持久的免疫记忆, 使得即使在治疗结束后, 免疫系统仍能维持对肿瘤的监测和攻击, 防止肿瘤复发和转移[33]。此外, 免疫治疗还可以与其他治疗方法相互协作, 形成联合治疗的优势。例如, 免疫治疗可以与化疗或放疗相结合, 通过激活免疫系统来增强传统治疗的疗效。这种综合治疗策略能够全面攻击肿瘤, 提高患者的治疗效果[34]。

5.1.1. PD-L1 抗体在广泛期小细胞肺癌中的研究进展

多项临床试验已经探索了 PD-1 抑制剂在广泛期小细胞肺癌患者中的应用。其中, Keynote-604 试验是一项重要的研究, 该试验评估了 Pembrolizumab (一种 PD-1 抑制剂)联合标准化疗与单独标准化疗相比的疗效。研究结果显示, 与标准化疗相比, 联合应用 PD-1 抑制剂的患者在无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)方面表现出显著改善[35]。此外, 联合治疗组还显示出较高的总生存期(Overall Survival, OS)和客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)。这些结果表明 PD-1 抑制剂在非小细胞肺癌患者中具有显著的临床疗效[36]。几种 PD-L1 抑制剂也在广泛期小细胞肺癌患者中进行了临床试验。其中, IMpower133

试验是一项重要的研究, 评估了 Atezolizumab (一种 PD-L1 抑制剂)联合化疗与单独化疗相比的疗效。结果显示, 联合治疗组的患者在 PFS、OS 和 ORR 等方面均有显著改善。此外, 其他临床试验也表明 PD-L1 抑制剂在广泛期小细胞肺癌中具有良好的疗效和安全性[37]。

5.1.2. CTLA-4 抑制剂在广泛期小细胞肺癌中的研究进展

一些研究对比了 CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效和安全性, 并探索了两种免疫治疗方法的联合应用。研究发现, CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 抑制剂在广泛期小细胞肺癌中均显示出一定的疗效, 但联合应用可能进一步增强治疗效果。例如, CheckMate 032 试验的结果表明, Nivolumab 与 Ipilimumab 联合治疗的 ORR 和持续反应率均高于单一免疫检查点抑制剂治疗[38]。抗 PD-1 抗体和 CTLA-4 抗体是目前免疫治疗领域的热点研究方向。有研究表明, 抗 PD-1 抗体和 CTLA-4 抗体的联合应用能够显著提高患者的生存期和治疗反应率。这是因为 PD-1 抗体和 CTLA-4 抗体的作用机制互补, 在激活免疫细胞、促进 T 细胞活化、增强免疫细胞杀伤能力等方面具有协同作用。联合应用还可以增加免疫记忆效应, 提高患者对后续治疗的耐药性[39]。

6. 免疫治疗的联合应用

6.1. 免疫治疗与化疗的联合应用

抗 PD-L1 抗体可以恢复免疫细胞对肿瘤的识别和攻击能力, 而化疗则可以通过减少肿瘤负担, 使免疫细胞更容易攻击肿瘤。两种治疗方式的联合应用, 相辅相成, 能够实现更好的治疗效果[40]。抗 PD-L1 抗体与化疗联合治疗是一种新兴的肿瘤治疗策略, 特别针对小细胞肺癌(ES-SCLC)的临床试验结果备受关注, 一项关于 ES-SCLC 联合免疫治疗的临床试验是 IMpower133 试验, 该试验评估了顺铂和培美曲塞联合阿特珠单抗(抗 PD-L1 抗体)与仅使用顺铂和培美曲塞的化疗方案的疗效和安全性。结果显示, 联合免疫治疗组的中位无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)为 5.2 个月, 而化疗组为 4.3 个月。此外, 联合免疫治疗组的总体生存期(Overall Survival, OS)也有所改善, 中位 OS 为 10.3 个月, 而化疗组为 7.7 个月[41]。另一项研究是 CASPIAN 试验, 该试验评估了顺铂和培美曲塞联合二线免疫治疗(托珠单抗和阿特珠单抗)与仅使用顺铂和培美曲塞的化疗方案的疗效和安全性。结果显示, 联合免疫治疗组的中位 PFS 为 4.9 个月, 而化疗组为 5.4 个月。而中位 OS 在联合免疫治疗组为 12.3 个月, 而化疗组为 10.3 个月[42]。这些结果表明免疫治疗与化疗的联合应用可能成为广泛期小细胞肺癌的重要治疗策略。此外, 这种联合治疗方案还能够增加患者的整体缓解率和缓解持续时间, 优势主要体现在增强免疫系统对肿瘤的攻击, 增加肿瘤细胞的灭活率[43]。

6.2. 免疫治疗与放疗的联合应用

还有一些研究已经证明了免疫治疗与放疗联合应用在广泛期小细胞肺癌的局部控制和远处转移控制方面的潜力。例如, 一项研究评估了放疗与 PD-L1 抑制剂联合治疗对小细胞肺癌的疗效。结果显示, 联合治疗组的患者在局部病灶控制和远处病灶控制方面表现出更好的反应。可以提高治疗的局部和远处控制效果, 为广泛期小细胞肺癌患者带来更好的治疗效果[44] [45]。

6.3. 免疫治疗与靶向治疗联合应用

在小细胞肺癌的治疗中, 靶向治疗针对特定的癌细胞变异, 而免疫治疗则通过激活宿主免疫系统来抗击肿瘤。联合应用靶向治疗和免疫治疗的策略旨在通过靶向治疗诱导肿瘤细胞的免疫原性增强免疫治疗的效果[46]。例如, 靶向表达 EGFR 的小分子激酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合应用在一些临床

试验中显示出较好的疗效, 这可能与 EGFR 抑制剂引起的免疫原性增强和免疫检查点抑制剂的作用相互协同[47] [48]。研究人员也对小细胞肺癌的分子特征与联合治疗响应之间的关联进行了研究, 这些研究结果提供了分子特征与联合治疗响应之间潜在关联的线索, 为个体化治疗和联合治疗策略的制定提供了重要的依据。然而, 药物耐药性、个体差异性和治疗安全性等仍然是需要解决的挑战[49]。通过深入的研究、临床实践和合作, 我们有望进一步改善肺癌恶性胸腔积液治疗的效果, 为患者提供更好的临床管理策略。

6.4. 联合免疫治疗的优势

潜在的持久疗效: 与传统的放化疗相比, 免疫治疗可以通过激活患者自身的免疫系统来对抗肿瘤, 可能产生更持久的抗肿瘤效果, 然而, 药物耐药性、个体差异性和治疗安全性等仍然是需要解决的挑战。通过深入的研究、临床实践和合作, 我们有望进一步改善肺癌恶性胸腔积液治疗的效果, 为患者提供更好的临床管理策略。与化疗相比, 免疫治疗通常具有较少的毒副作用, 可以提高患者的生活质量[50]。免疫治疗可以与其他治疗手段如化疗、放疗等进行联合, 提高治疗的综合效果。还可以根据患者的免疫特征和肿瘤基因组学进行个体化治疗, 提高治疗的精准性和效果[51]。

7. 未来与展望

联合免疫治疗在 ES-SCLC 中的应用仍处于早期阶段, 临床研究和数据积累相对较少。我们需要更多的临床试验来验证其疗效和安全性, 并进一步明确其在不同患者群体中的适应范围。其次, ES-SCLC 是一种高度侵袭性的肿瘤, 生长迅速且易发生转移, 这给联合免疫治疗带来了一定的挑战。目前的研究主要集中在 PD-1/PD-L1 抑制剂与化疗、放疗的联合应用, 目前免疫治疗还存在一些技术上的限制, 一些患者可能对免疫检查点抑制剂产生抗药性, 导致治疗效果降低。值得注意的是, 免疫治疗并非对所有肿瘤类型都有效。不同的肿瘤具有不同的免疫逃逸机制, 可能对免疫治疗产生抵抗性。另外, 免疫治疗的成本较高, 对患者的经济负担也是一个重要的考虑因素。小细胞肺癌治疗发展趋势包括创新技术和个体化治疗的应用, 尚需进一步的研究探索。未来需要进行更多的大规模临床试验, 以确定最佳的治疗方案和药物组合, 并且需要深入研究免疫治疗的机制, 以便更好地应用于小细胞肺癌治疗中。目前还有许多新型的免疫治疗方法正在被研发和研究, 其中包括靶向刺激性受体和共刺激性受体的激动剂、肿瘤疫苗、CAR-T 细胞疗法等。随着对广泛期小细胞肺癌生物学的深入理解, 越来越多的新药物被研发并进入临床试验阶段。同样, 个体化免疫治疗策略也会在未来展现出巨大的潜力, 它通过分析肿瘤的遗传变异、表观遗传学改变和免疫相关基因的表达, 可以确定肿瘤的分子特征, 并据此制定相应的个体化免疫治疗方案。然而, 药物耐药性、个体差异性和治疗安全性等仍然是需要解决的挑战。通过深入的研究、临床实践和合作, 我们有望进一步改善广泛期小细胞肺癌治疗的效果, 为患者提供更好的临床管理策略。

参考文献

- [1] Rudin, C.M., Ismaila, N., Hann, C.L., *et al.* (2019) Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3210-3220.
- [2] Socinski, M.A., Smit, E.F., Lorigan, P., *et al.* (2009) Paclitaxel plus Carboplatin versus Etoposide plus Carboplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Study of Chemotherapy-Naive Patients. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4787-4792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.1548>
- [3] Guckenberger, M., Andratschke, N., Dieckmann, K., *et al.* (2017) ESTRO ACROP Consensus Guideline on Implementation and Practice of Stereotactic Body Radiotherapy for Peripherally Located Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **124**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.012>
- [4] Kwak, E.L., Bang, Y.J., Camidge, D.R., *et al.* (2010) Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 1693-1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>

- [5] Eberhardt, W.E.E., Mitchell, A., Crowley, J., *et al.* (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1515-1522. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000673>
- [6] Kalemkerian, G.P., Loo Jr., B.W., Akerley, W., *et al.* (2020) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. Version 2. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
- [7] Zhang, L., *et al.* (2019) Personalized Medicine in Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Translational Lung Cancer Research*, **8**, 748-758.
- [8] Zhang, J. and Herbst, R.S. (2020) Review of Small Cell Lung Cancer and Its Treatment: Recent Advances and Prospects. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 320-335.
- [9] Lee, S.M., *et al.* (2019) Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Phase 2 Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 768-775.
- [10] Liu, S., Li, M., Gu, Y., Wang, X., Sun, L., Wei, C., Ma, Y., Fang, J. and Li, Y. (2020) Advances in Targeting Cell Surface Signalling Molecules for Immune Modulation in Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 7182-7194.
- [11] Gaspar, L.E., Mcnamara, E.J., Gay, E.G., *et al.* (2012) Small-Cell Lung Cancer: Prognostic Factors and Changing Treatment over 15 Years. *Clinical Lung Cancer*, **13**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.05.008>
- [12] Travis, W.D., Brambilla, E., Noguchi, M., *et al.* (2011) International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**, 244-285.
- [13] Nicholson, A.G., Chansky, K., Crowley, J., Beyruti, R., Kubota, K., Turrisi, A. and Rusch, V.W. (2011) The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 300-311. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.008>
- [14] Wang, S., *et al.* (2016) Advanced Small Cell Lung Cancer: Characteristics of Treatment Failure, Prognostic Factors, and New Therapeutic Modalities. *Thoracic Cancer*, **7**, 300-308.
- [15] 何平, 蔡子维, 张建新, 等. 中国肺癌发病和死亡情况的回顾性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(6): 556-560.
- [16] Rudin, C.M., Durinck, S., Stawiski, E.W., Poirier, J.T., Modrusan, Z., Shames, D.S. and Hann, C.L. (2012) Comprehensive Genomic Analysis Identifies *SOX2* as a Frequently Amplified Gene in Small-Cell Lung Cancer. *Nature Genetics*, **44**, 1111-1116. <https://doi.org/10.1038/ng.2405>
- [17] Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., *et al.* (2006) Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 4539-4544. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- [18] Sabari, J.K., Lok, B.H., Laird, J.H., *et al.* (2017) Unravelling the Biology of SCLC: Implications for Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 549-561. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.71>
- [19] Lara Jr., P.N. (2002) Topotecan in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*, **29**, 39-44.
- [20] 王菲, 朱晓光. 化疗药物的不良反应及其对癌症患者生活质量的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(7): 599-601.
- [21] Bellesoeur, A., *et al.* (2017) Interindividual Variability in the Efficacy and Toxicity of Chemotherapy: An Overview. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **80**, 789-804.
- [22] Li, Q., Hu, C., Su, S., *et al.* (2022) Non-Small Cell Lung Cancer with Malignant Pleural Effusion May Require Primary Tumor Radiotherapy in Addition to Drug Treatment. *Cancer Management and Research*, **14**, 3347-3358. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S385818>
- [23] Watanabe, S.I., Nakagawa, K., Suzuki, K., *et al.* (2017) Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 1112-1118. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx147>
- [24] Reboul, F.L. (2004) Radiotherapy and Chemotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Preclinical and Early Clinical Data. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **18**, 41-53. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00138-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00138-2)
- [25] Jain, R.K. (2014) Antiangiogenesis Strategies Revisited: From Starving Tumors to Alleviating Hypoxia. *Cancer Cell*, **26**, 605-622. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.006>
- [26] Schwaederle, M., Zhao, M., Lee, J.J., *et al.* (2015) Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Tumor Molecular Profiling Trials. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3817-3825. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>

- [27] Turner, N.C. and Reis-Filho, J.S. (2012) Tackling the Diversity of Breast Cancer: Therapeutic Implications for Platinum Sensitivity. *Breast Cancer Research*, **14**, 219.
- [28] Lacouture, M.E., *et al.* (2007) Dermatologic Toxicities Associated with EGFR Inhibitors: the Clinical Psychologist's Perspective. Impact on Health-Related Quality of Life and Implications for Clinical Management of Psychological Sequelae. *Oncology*, **21**, 34-36.
- [29] Van Der Burg, S.H., Arens, R., Ossendorp, F., Van, Hall, T. and Melief, C.J. (2016) Vaccines for Established Cancer: Overcoming the Challenges Posed by Immune Evasion. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 219-233. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.16>
- [30] Robert, C., Ribas, A., Wolchok, J.D., *et al.* (2014) Anti-Programmed-Death-Receptor-1 Treatment with Pembrolizumab in Ipilimumab-Refractory Advanced Melanoma: A Randomised Dose-Comparison Cohort of a Phase 1 Trial. *The Lancet*, **384**, 1109-1117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60958-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60958-2)
- [31] Sun, C., Mezzadra, R. and Schumacher, T.N. (2018) Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*, **48**, 434-452. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014>
- [32] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., *et al.* (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- [33] Schreiber, R.D., Old, L.J. and Smyth, M.J. (2011) Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*, **331**, 1565-1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- [34] Motzer, R.J., Tannir, N.M., McDermott, D.F., *et al.* (2018) Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1277-1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- [35] Rudin, C.M., Awad, M.M., Navarro, A., *et al.* (2020) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793>
- [36] Hellmann, M.D., Paz-Ares, L., Bernabe Caro, R., Zurawski, B., Kim, S.W., Carcereny Costa, E., Park, K., Alexandru, A., Lupinacci, L., De La Mora Jimenez, E., *et al.* (2020) Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1413-1425.
- [37] Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., *et al.* (2019) Durvalumab plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
- [38] Wolchok, J.D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., *et al.* (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1345-1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
- [39] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [40] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., *et al.* (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [41] Rudin, C.M., Awad, M.M., Navarro, A., Gottfried, M., Peters, S., Csozi, T. and Perez, E. (2020) 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. *Annals of Oncology*, **31**, 934-943. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793>
- [42] Paz-Ares, L., *et al.* (2019) Durvalumab plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
- [43] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [44] Theelen, W.S.M.E., Peulen, H.M.U., Lalezari, F., *et al.* (2019) Effect of Pembrolizumab after Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 1276-1282. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1478>
- [45] Sharabi, A.B., Nirschl, C.J., Kochel, C.M., *et al.* (2015) Stereotactic Radiation Therapy Augments Antigen-Specific PD-1-Mediated Antitumor Immune Responses via Cross-Presentation of Tumor Antigen. *Cancer Immunology Research*, **3**, 345-355. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0196>
- [46] George, J., Lim, J.S., Jang, S.J., *et al.* (2015) Comprehensive Genomic Profiles of Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **524**,

-
- 47-53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>
- [47] Mok, T., *et al.* (2019) Atezolizumab plus Bevacizumab and Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower150): Key Subgroup Analyses of Patients with EGFR Mutations or Baseline Liver Metastases in a Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 387-401.
- [48] Mok, T., *et al.* (2018) IMpower131: Primary PFS, Safety and Biomarker Analyses of a Phase III Study of Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel or Nab-Paclitaxel vs Carboplatin + Nab-Paclitaxel as 1L Therapy in Advanced Squamous NSCLC. *Annals of Oncology*, **29**, VIII750-VIII751. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.077>
- [49] George, J., Lim, J.S., Jang, S.J., Cun, Y., Ozretić, L., Kong, G., Leenders, F., Lu, X., Fernández-Cuesta, L., Bosco, G. and Müller, C. (2015) Comprehensive Genomic Profiles of Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **524**, 47-53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>
- [50] Sharma, P. and Allison, J.P. (2015) Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential. *Cell*, **161**, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030>
- [51] Ribas, A. and Wolchok, J.D. (2018) Cancer Immunotherapy Using Checkpoint Blockade. *Science*, **359**, 1350-1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>