

小细胞肺癌的靶向与免疫治疗相关研究

王皓悦, 杜延玲*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘要

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一类具有内分泌功能的高度恶性肿瘤,主要表现为生长分数高、倍增时间短,五年生存率较低,其一线化疗方案多年无明显变化,主要为铂类联合依托泊苷,且易产生耐药和复发,因此,小细胞肺癌的靶向治疗和免疫治疗进展成为研究新热点。免疫治疗主要集中于免疫检查点抑制剂、P53肿瘤疫苗及IFN,其中免疫检查点抑制剂治疗SCLC最有发展前景。靶向治疗药物主要有DDR通路抑制剂、Aurora激酶抑制剂、抗血管生成药物、抗体-药物偶联物、抗凋亡蛋白抑制剂以及RNA聚合酶II抑制剂等临床试验正在进行中。本文将SCLC的靶向与免疫治疗目前研究状况综述如下,为SCLC的治疗提供新思路。

关键词

小细胞肺癌, 靶向治疗, 免疫治疗

Research on Targeting and Immunotherapy of Small Cell Lung Cancer

Haoyue Wang, Yanling Du*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

Small cell lung cancer (SCLC) is a kind of malignant tumor with endocrine function, which is mainly characterized by high growth fraction, short doubling time, low five-year survival rate, and its first-line chemotherapy regimen has not changed significantly for many years. It is mainly platinum combined with etoposide, and is prone to drug resistance and recurrence. Therefore, the

*通讯作者。

progress of targeted therapy and immunotherapy for small cell lung cancer has become a new research hotspot. Immunotherapy mainly focuses on immune checkpoint inhibitors, P53 tumor vaccines and IFNs, among which immune checkpoint inhibitors have the most promising development prospects for SCLC. Targeted therapeutic drugs mainly include DDR pathway inhibitors, Aurora kinase inhibitors, anti-angiogenic drugs, anti-body drug conjugates, anti-apoptotic protein inhibitors, RNA polymerase inhibitors and other clinical trials are in progress. In this paper, the current research status of SCLC targeting and immunotherapy is summarized as follows, which provides new ideas for the treatment of SCLC.

Keywords

Small Cell Lung Cancer (SCLC), Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2022 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. 小细胞肺癌的治疗现状

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种生长分数高、倍增时间短、具有神经内分泌功能的一类肺恶性肿瘤,绝大多数患者就诊时已被诊断为晚期,且五年生存率较低、预后较差[1]。近30年来被批准应用于SCLC治疗的方案无明显变化,一线化疗方案主要是铂类联合依托泊苷[2],而往往初治患者较为敏感,但耐药和复发的几率很高[3]。二线方案目前主要采用拓扑替康,是多个国家认可的标准药物。但针对SCLC的治疗方式仍无明显突破[4]。然而,近年来随着靶向治疗与免疫治疗的发展,为SCLC的治疗提供了更多的选择。现目前已有多种靶向治疗及免疫治疗应用于SCLC的研究[5],虽然其疗效仍存在争议,但这些或可为临床治疗SCLC提供相关理论和依据。

2. 靶向治疗相关研究

2.1. DNA损伤应答(DNA damage response, DDR)通路抑制剂

DDR是指当细胞受到外源性或内源性的因素干扰而出现复制应激或造成DNA损伤时,细胞激活细胞周期检查点来阻断细胞周期进程,促进细胞DNA修复[6]。而DDR抑制剂的抗肿瘤机制则正是通过调节细胞周期,从而阻止DNA修复,造成DNA损伤的累积,因此诱发肿瘤细胞的衰老与凋亡。研究表明,在SCLC患者中,抑癌基因P53和RB1广泛突变,在该基因突变的背景下,原癌基因Myc异常激活,最终使SCLC快速增殖和复制应激。因此只能通过细胞周期检查点进行细胞周期的阻滞以及DNA的损伤应答[7]。在DNA损伤应答的过程中,参与细胞周期的激酶则是相应的抗肿瘤靶点,而聚腺苷二磷酸核糖多聚酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)则是一种参与DNA损伤应答的蛋白。有相关研究表明尽管PARP抑制剂在治疗SCLC上取得治疗进展,然而,PARP抑制剂在单一治疗中的疗效是有限的。一项实验结果表明,veliparib联合传统EP方案治疗SCLC有较好的效果,128例广泛期SCLC患者分别联合veliparib和安慰剂治疗,联合veliparib的患者中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)及中位总生存期(median overall survival, mOS)分别为6.2个月和10.2个月,联合安慰剂患者mPFS为5.6个月,mOS为9.0个月[8]。在许多其他实体肿瘤研究中,PARP抑制剂联合DNA损伤剂替莫唑胺发挥协同作用[9]。另一项研究表明,50例I/II期复发的SCLC患者采用Olaparib联合替莫唑胺治疗,整体缓解

率(overall response rate, ORR) 41.7%, mPFS 与 mOS 分别为 4.2 个月、8.5 个月, 效果较单药显著[10]。这或许提示我们 DDR 通路抑制剂联合化疗的治疗方案为 SCLC 患者提供了新选择。

2.2. 丝氨酸 - 苏氨酸蛋白酶(Aurora 激酶)抑制剂

在正常细胞周期 G₂、M 期时, Aurora 激酶可以干扰细胞的核查功能, 使得存在 DNA 损伤的细胞成功进入有丝分裂期, 导致形成异常纺锤丝[11], 影响细胞质分离, 形成多倍体。而 Aurora 激酶在肿瘤细胞高表达, 抑制 P53 通路, 使得凋亡过程受阻, 从而使异常的细胞得以生存。有相关研究表明, 在 SCLC 中存在 MYC 基因激活, 而 MYC 作为该酶的转录调节因子, 影响其表达[8], 因此, 高 MYC 表达的 SCLC 易受 Aurora 激酶抑制剂的抑制。有一项关于阿利色替的研究分别纳入复发或难治性 SCLC 分为观察组与对照组各 89 人, 其中观察组给予紫杉醇联合阿利色替, 对照组给予紫杉醇联合安慰剂, 结果表明观察组的平均 PFS 为 101 天, 而对照组为 66 天, 观察组的 ORR 为 22%, 对照组为 18% [12]。该研究结果表明, 阿利色替存在治疗 SCLC 的应用前景。

2.3. 抗血管生成药

肿瘤的间质细胞的起着供应营养与支持肿瘤实质的作用, 主要由结缔组织和血管组成, 抗血管生成药物主要在于抑制肿瘤对新生血管的生成, 从而发挥抑制肿瘤细胞生长和转移的作用。同时可使肿瘤现存血管减少, 切断肿瘤组织的营养供应, 使现存血管正常化, 降低肿瘤间质细胞的压力, 促进化疗药物向肿瘤的输送, 提高疗效。意大利的一项临床试验包括 205 名广泛期 SCLC 的患者, 予以贝伐珠单抗联合 EP 方案治疗, 结果分析表明, 联合组 PFS、OS 分别为 6.7 个月、9.8 个月, 相比较于化疗组的 5.7 个月、8.9 个月有所延长[13], ORR 和 PFS 有明显改善。阿帕替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 通过高度选择性地与血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)结合, 从而抑制 VEGFR 的磷酸化, 达到阻断其信号通路的目的, 起到抗血管生成作用[14] [15] [16], 有资料表明在 SCLC 三线及以上的治疗中疗效尚可, 疾病控制率(disease control rate, DCR)达 81.81%, ORR 达 18.2%, mPFS 为 2.8 个月。盐酸安罗替尼是我国自主研发的一种多靶点药物, 可同时抑制血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)及 III 型受体酪氨酸激酶(c-Kit, 又名 CD117)等, 具有抗肿瘤血管生成及抑制肿瘤生长的双重作用[17] [18], 是近十几年来在治疗 SCLC 领域首次获批的, 可用于 SCLC 患者三线及三线以上的抗血管生成药。关于安罗替尼治疗三线及以上 SCLC 患者的实验中共有 120 名患者被随机分配到安罗替尼组和安慰剂组, mPFS 分别为 4.3 个月、0.7 个月, mOS 分别 7.3 个月和 4.9 个月, DCR 为 71.6% 远优于安慰剂组的 13.2%, 结果表明安罗替尼优越的疗效[19]。

2.4. 抗体 - 药物偶联物

抗体 - 药物偶联物通过其抗体来特异性结合识别系统肿瘤组织细胞结构表面的抗原, 通过偶联的高效小分子细胞毒药物来靶向的杀死肿瘤细胞[20] [21]。Rova-T 是通过抗体识别肿瘤细胞, 细胞毒性药物被定向到肿瘤细胞的内部, 以杀死肿瘤细胞。有研究表明, 74 例复发 SCLC 患者, 有 61 例可评估疗效, 其中 25% 可达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR), 72% 患者达到稳定(stable disease, SD) [22], 该研究表明 Rova-T 对治疗 SCLC 有一定的疗效。IMMU-132 是 Trop-2 与 SN-38 的偶联物。Trop-2 是肿瘤细胞表面高表达的一种糖蛋白[23], 可以识别肿瘤细胞, 从而将 SN-38 即伊立替康的活性代谢产物送入肿瘤组织, 起到有效杀灭肿瘤组织细胞的作用[24]。一项研究包括 53 例 SCLC 患者, 其中肿瘤缩小的为 61%, mPFS 为 3.8 个月, mOS 为 7.0 个月[24]。其他临床研究显示, IMMU-132

可用于一线含铂方案和二线拓扑替康方案治疗失败的转移性 SCLC 患者。研究表明 CD56 在 SCLC 上高表达[25], 而 Promiximab 作为一种新型抗 CD56 抗体, 通过偶联一种 DNA 烷化剂 Duocarmycin 作为治疗 SCLC 的一种新型靶向治疗方式。

2.5. 抗凋亡蛋白抑制剂

细胞凋亡是细胞在接受某种信号刺激后出现的程序化死亡, 其中 Bcl-2 起着重要的抑制细胞凋亡的作用。因此, 抗凋亡蛋白抑制剂即是对肿瘤细胞高表达的 Bcl-2 的抗凋亡作用的有效抑制, 恢复凋亡作用, 增加对放化疗的敏感性[26]。

2.6. RNA 聚合酶 II 抑制剂

RNA 聚合酶 II 抑制剂在肿瘤细胞转录过程中过度激活, 导致细胞畸变、凋亡和增殖减少[27]。2018 年, 美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology, ASCO)公布鲁比卡丁用于治疗进展的 SCLC 患者的数据, ORR 达 39.3%, mOS 达 11.8 个月。有其他相关研究纳入 105 名患者接受治疗, 中位随访时间为 17.1 个月, 37 例出现总体缓解, ORR 为 35.2%。鲁比卡丁或可成为治疗一线含铂方案治疗后进展的 SCLC 患者的新化疗方案。

3. 免疫治疗相关研究

3.1. 免疫检查点抑制剂

3.1.1. 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

CTLA-4 也被称为 CD152, 是一种蛋白受体和免疫原性检查点, 负责下调免疫系统应答, 其表达几乎完全发生在 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞上。CTLA-4 抑制剂通过阻断 CTLA-4 与 CD80 和 CD86 结合从而降低免疫抑制的作用, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性[28]。一项研究结果提示, Ipilimumab 联合化疗组和单纯化疗组的客观缓解率、mPFS 无明显差异, 但联合化疗组的 mOS 为 17 个月, 明显优于单纯化疗组的 13.3 个月[29]。Tremelimumab 也是 CTLA-4 抑制剂, 在一项研究中表明, 相比于单纯 EP 方案来说, Durvalumab 联合 EP 化疗方案可明显改善广泛期 SCLC 患者 OS, 在此基础上增加 Tremelimumab 可使得患者生存获益[30]。

3.1.2. 程序性死亡受体-1 (programmed cell death1, PDCD1, 也称 PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂

PD-1 是一种免疫球蛋白, PD-L1 广泛表达于肿瘤细胞表面。当 PD-1 与其主要配体结合后, 对其下游信号释放负性作用, 使得 T 细胞的活化受到抑制, 这导致调节性 T 细胞(Treg 细胞)的增殖, 肿瘤细胞抗原耐受, 免疫功能下降, 最终发生肿瘤细胞免疫逃逸[31]。而 PD-1 抑制剂阻断了这种负性调控信号的作用, 使得 T 细胞可以成功的分化为成熟 T 细胞, 以达到去除肿瘤细胞的目的。有研究证明, 在复发的 SCLC 患者的治疗中 Nivolumab 疗效尚可, 且有着较好的耐受性。与美国目前的标准治疗相比较, Nivolumab 作为 SCLC 的三线方案可以显著的延长患者的 OS [32]。还有一种有 Durvalumab, CASPIAN 研究表明 Durvalumab 联合 EP 方案治疗 SCLC 患者的 mOS 为 13.0 个月, 对比单纯使用化疗方案的 OS 10.3 个月有明显提高, 可延长患者的生存时间, 且联合方案的安全性 with 单纯化疗相比较几乎无差别[33]。在 2020 年, FDA 批准 Durvalumab 与铂类、依托泊苷联合, 作为广泛期 SCLC 的一线治疗方案[34], 目前 Durvalumab 已被美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南推荐为 SCLC 一线治疗方案的首选, 而中国临床肿瘤学会指南对其作为一线方案为 III 级推荐。除 Durvalumab 外, 还有 Atezolizumab 可应用于广泛期 SCLC, 且有明显疗效。研究表明 Atezolizumab 用于广泛期 SCLC 患者可明显提高患者的 OS [35]。另有

一项 IMpower133 研究表明, Atezolizumab 联合 EP 化疗方案与安慰剂联合化疗方案的 PFS 分别为 5.2 个月、4.3 个月, mOS 分别为 12.3 个月和 10.3 个月, 提示联合方案有明显的疗效[36]。还有其他的 PD-L1 抑制剂 Pembrolizumab, 在 SCLC 患者中存在 PD-L1 高表达的, 有较高的抗肿瘤活性。相关实验表明 Pembrolizumab + 卡铂/依托泊苷组治疗方案, 患者 mPFS 为 4.5 个月, mOS 为 10.8 个月, 较对照组有显著疗效[37]。这些相关研究数据无一不表明, 免疫检查点抑制剂在治疗 SCLC 方面有很大希望。

3.2. P53 肿瘤疫苗

SCLC 患者广泛存在抑癌基因 P53 的突变, 其中大约有 90% 的患者存在突变的、过表达的 P53 蛋白, 使得细胞毒性 T 淋巴细胞可以特异性识别突变的肿瘤细胞[38], 从而选择性的杀死肿瘤细胞。INGN-225 是一种被 P53 修饰过的由腺病毒转录的树突状细胞疫苗, 有一项 II 期前研究表明, INGN-225 可以诱导显著的免疫应答, 可使得之后的化疗敏感, 且安全性较高[39]。目前的相关研究数据较少, 但 P53 肿瘤疫苗表现出的安全性及疗效令人振奋。

3.3. 干扰素(interferon, IFN)

干扰素是一种细胞因子, 由单核细胞和淋巴细胞产生, 可以增强自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的活力, 从而可以起到免疫调节的作用, 具有抗血管生成的作用, 可诱导肿瘤细胞凋亡。根据德国的一项实验表明, INF- α 联合化疗方案(卡铂 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺)对于治疗局限期 SCLC 患者的 mOS 为 10.3 个月, 较单用常规化疗方案患者 mOS 的 10 个月有所提高[40], 但更多的患者在联合组的药物毒性高于化疗组, 因此, 使用 INF 治疗小细胞肺癌还有待进一步研究。

4. 小结与展望

小细胞肺癌的治疗方案过去十几年甚至几十年都未曾有过变化, 但随着人们对 SCLC 的相关遗传、病理、突变等机制研究的深入, 探索出了许多新型靶向治疗及免疫治疗的方式, 这些药物的相继问世无疑为 SCLC 患者带来了希望之光。而各项实验取得的喜人结果也为临床治疗 SCLC 提供了理论依据。

参考文献

- [1] Lu, T., Yang, X., Huang, Y., Zhao, M., Li, M., Ma, K., *et al.* (2019) Trends in the Incidence, Treatment, and Survival of Patients with Lung Cancer in the Last Four Decades. *Cancer Management and Research*, **11**, 943-953. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S187317>
- [2] Fehrenbacher, L., von Pawel, J., Park, K., Rittmeyer, A., Gandara, D.R., Ponce Aix, S., *et al.* (2018) Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for Oak: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 1156-1170. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.039>
- [3] 杨亚冰, 田丰. 小细胞肺癌的靶向治疗与免疫治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(14): 1424-1426.
- [4] 蒋小雯, 张沂平. 拓扑替康周方案在实体肿瘤中应用的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(8): 673-678.
- [5] 张也, 张艳, 贾刚. 小细胞肺癌的治疗现状及进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(26): 23-25+29.
- [6] Roos, W.P., Thomas, A.D. and Kaina, B. (2016) DNA Damage and the Balance between Survival and Death in Cancer Biology. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 20-33. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2>
- [7] Rudin, C.M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C. and Sage, J. (2021) Small-Cell Lung Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
- [8] 赵明芳, 刘云鹏. 小细胞肺癌靶向药物研究进展[J]. 中国处方药, 2013, 9(5): 36-38.
- [9] Donawho, C.K., Luo, Y., Luo, Y., Penning, T.D., Bauch, J.L., Bouska, J.J., *et al.* (2007) Abt-888, an Orally Active Poly (Adp-Ribose) Polymerase Inhibitor That Potentiates DNA-Damaging Agents in Preclinical Tumor Models. *Clinical Cancer Research*, **13**, 2728-2737. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3039>
- [10] Farago, A.F., Yeap, B.Y., Stanzione, M., Hung, Y.P., Heist, R.S., Marcoux, J.P., *et al.* (2019) Combination Olaparib

- and Temozolomide in Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 1372-1387. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0582>
- [11] Nikonova, A.S., Astsaturov, I., Serebriiskii, I.G., Dunbrack Jr., R.L. and Golemis, E.A. (2013) Aurora a Kinase (Aurka) in Normal and Pathological Cell Division. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **70**, 661-687. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1073-7>
- [12] Melichar, B., Adenis, A., Lockhart, A.C., Bennouna, J., Dees, E.C., Kayaleh, O., *et al.* (2015) Safety and Activity of Alisertib, an Investigational Aurora Kinase A Inhibitor, in Patients with Breast Cancer, Small-Cell Lung Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma, and Gastro-Oesophageal Adenocarcinoma: A Five-Arm Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **16**, 395-405. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70051-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70051-3)
- [13] Tiseo, M., Boni, L., Ambrosio, F., Camerini, A., Baldini, E., Cinieri, S., *et al.* (2017) Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide with or without Bevacizumab as First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial. *Clinical Oncology*, **35**, 1281-1287. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4844>
- [14] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [15] 杜娟, 刘宝瑞. 阿帕替尼治疗二例晚期难治性胃癌的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(8): 636-638.
- [16] 文峰, 向燕, 王雷. 阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(7): 589-591.
- [17] Lin, B., Song, X., Yang, D., Bai, D., Yao, Y. and Lu, N. (2018) Anlotinib Inhibits Angiogenesis via Suppressing the Activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1. *Gene*, **654**, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.026>
- [18] Sun, Y., Niu, W., Du, F., Du, C., Li, S., Wang, J., *et al.* (2016) Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Properties of Anlotinib, an Oral Multi-Target Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0332-8>
- [19] Cheng, Y., Wang, Q., Li, K., Shi, J., Wu, L., Han, B., *et al.* (2018) OA13.03 Anlotinib as Third-Line or Further-Line Treatment in Relapsed SCLC: A Multicentre, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, S351-S352. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.308>
- [20] 王伙刚, 洪波, 林文楚. 小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1333-1337.
- [21] 石远凯, 孙燕, 于金明, 丁翠敏, 马智勇, 王子平, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-13.
- [22] Rudin, C.M., Pictanza, M.C., Baucr, T.M., Spigel, D.R., Ready, N., Morgensztern, D., *et al.* (2016) Safety and Efficacy of Single-Agent Rovalpituzumabtesirine(Sc16ld6.5), a Deltalike Protein a (Dll3)-Targeted Antibody Lung Conjugate(ADC) in Recurrent or Re-Factory Small Cell Lung Cancer(SCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **34**, LBA8505. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.LBA8505
- [23] Shah, M.H., Lorigan, P.O., Brien, M.E.R., Fossella, F.V., Moore, K.N., Bhatia, S., *et al.* (2016) Phase I Study of Imgn901, a Cd56-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Cd56-Positive Solid Tumors. *Investigational New Drugs*, **34**, 290-299. <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0336-9>
- [24] 王鑫, 张毅, 胡牧, 王若天, 刘磊, 钱坤, 等. TTF-1、CD56、P40 免疫组化标志物及其他临床特征与小细胞肺癌预后相关性研究[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 522-527.
- [25] 张力. 小细胞肺癌治疗进展[J]. 癌症进展, 2013, 11(2): 99-105.
- [26] 吕晓鹏. 小细胞肺癌分子靶向治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(23): 80-81. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.23.043>
- [27] 周毅. 小细胞肺癌靶向药物治疗进展[J]. 中外医学研究, 2019, 17(12): 186-188. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.12.088>
- [28] Salama, A.K. and Hodi, F.S. (2011) Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4. *Clinical Cancer Research*, **17**, 4622-4628. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2232>
- [29] Hardy-Werbin, M., Arpi, O., Taus, A., Rocha, P., Joseph-Pietras, D., Nolan, L., *et al.* (2017) Assessment of Neuronal Autoantibodies in Patients with Small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy with or without Ipilimumab. *OncoImmunology*, **7**, Article ID: e1395125. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1395125>
- [30] Paz-Ares, L., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., Statsenko, G., *et al.* (2019) PL02.11 Overall Survival with Durvalumab plus Etoposide-Platinum in First-Line Extensive-Stage SCLC: Results from the Caspian Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, S7-S8. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.061>
- [31] Toor, S.M., Nair, V.S., Decock, J. and Elkord, E. (2020) Immune Checkpoints in the Tumor Microenvironment. *Seminars in Cancer Biology*, **65**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.021>
- [32] Keeping, S.T., Cope, S., Chan, K., Wilson, F.R., Jansen, J.P., Penrod, J.R., *et al.* (2020) Comparative Effectiveness of

- Nivolumab versus Standard of Care for Third-Line Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, **9**, 1275-1284. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0134>
- [33] Goldman, J.W., Garassino, M.C., Chen, Y., Özgüroğlu, M., Dvorkin, M., Trukhin, D., *et al.* (2020) Patient-Reported Outcomes with First-Line Durvalumab Plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Caspian): A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase III Study. *Lung Cancer*, **149**, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.09.003>
- [34] 廖龙飞, 杨青青, 陈燕. 免疫检查点抑制剂联合治疗在小细胞肺癌中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(9): 806-812. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-0904.2020.09.013>
- [35] Horn, L., Reck, M., Mok, T., Sánchez, A., De Boer, R., Andric, Z., *et al.* (2016) PS01.57: Impower133: A Phase I/III Study of 11 Atezolizumab with Carboplatin and Etoposide in Patients with Extensive-Stage SCLC Topic: Medical Oncology. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, S305-S306. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.092>
- [36] Mansfield, A.S., Kazarnowicz, A., Karaseva, N., Sánchez, A., De Boer, R., Andric, Z., *et al.* (2020) Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab, Carboplat-in, and Etoposide in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (Im-Power133): A Randomized Phase I/III Trial. *Annals of Oncology*, **31**, 310-317. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.021>
- [37] Kim, Y.J., Keam, B., Ock, C.Y., Song, S., Kim, M., Kim, S.H., *et al.* (2019) A Phase II Study of Pembrolizumab and Paclitaxel in Patients with Relapsed or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, **136**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.031>
- [38] Hu, J., Wang, Y., Zhang, Y., Yu, Y., Chen, H., Liu, K., *et al.* (2019) Comprehensive Genomic Pro-Filing of Small Cell Lung Cancer in Chinese Patients and the Implications for Therapeutic Potential. *Cancer Medicine*, **8**, 4338-4347. <https://doi.org/10.1002/cam4.2199>
- [39] Chiappori, A.A., Soliman, H., Janssen, W.E., Antonia, S.J. and Gabrilovich, D.I. (2010) INGN-225: A Dendritic Cell-Based p53 Vaccine (Ad. p53-Dc) in Small Cell Lung Cancer: Observed Association between Immune Response and Enhanced Chemotherapy Effect. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **10**, 983-991. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.484801>
- [40] Zarogoulidis, K., Ziogas, E., Boutsikou, E., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., Kontakiotis, T., *et al.* (2013) Immunomodifiers in Combination with Conventional Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer: A Phase II, Randomized Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **7**, 611-617. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S43184>