

· 肺癌研究进展 ·

CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂 在广泛期小细胞肺癌中的研究进展

郑杨, 帕提古力·阿尔西丁

新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科(一病区), 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 小细胞肺癌(SCLC)是一种高侵袭性的恶性肿瘤,病情进展快,短期内易复发,预后极差。美国国家癌症研究所将 SCLC 认定为一种难治性疾病。近年来,免疫治疗在广泛期 SCLC(ES-SCLC)的治疗上取得了突破性进展,基于 IMpower 133 和 CASPIAN 研究结果,阿替利珠单抗(atenzolizumab)联合化疗和度伐利尤单抗(durvalumab)联合化疗均获批了ES-SCLC一线治疗适应证,开启了 ES-SCLC 免疫治疗新时代。本文将对细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)抑制剂和程序性死亡蛋白-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)抑制剂治疗 SCLC 的临床研究进展及生物标志物进行综述。

关键词: 广泛期小细胞肺癌;小细胞肺癌;肺癌;免疫检查点抑制剂;细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4;程序性死亡蛋白-1;程序性死亡配体-1;阿替利珠单抗;度伐利尤单抗

中图分类号: R734 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)06-0805-05

CTLA-4 and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in extensive stage small cell lung cancer

ZHENG Yang, Patiguli Aerxiding

Pulmonary Medicine Ward 1, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Corresponding author: Patiguli Aerxiding, E-mail: 206470473@qq.com

Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) is a highly aggressive malignancy with rapid disease progression, easy recurrence in the short term and extremely poor prognosis. SCLC is recognized as a refractory disease by the National Cancer Institute. In recent years, immunotherapy has made breakthrough progress in the treatment of extensive stage SCLC (ES-SCLC), based on IMpower133 and CASPIAN findings, atezolizumab combined with chemotherapy and durvalumab combined with chemotherapy both approved first-line treatment indications for ES-SCLC, opening a new era of immunotherapy for ES-SCLC. In this review, the clinical research progress and biomarkers of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) inhibitors and programmed cell death-1 (PD-1)/programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for SCLC will be reviewed.

Keywords: Extensive stage small cell lung cancer; Small cell lung cancer; Lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Cytotoxic T lymphocyte antigen-4; Programmed cell death 1; Programmed cell death-ligand 1; Atezolizumab; Durvalumab

Fund program: The Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C294)

美国癌症年度报告预计 2022 年美国将有 191.8 万个新增癌症病例和 60.9 万个癌症死亡病例,每天约有 350 人死于肺癌^[1]。在全球,肺癌是癌症死亡的主要原因^[1]。其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占肺癌 15%,属于高级别神经内分泌肿瘤,其恶性程度高,倍增时间短,早期极易发生远处转移,预后极差,约 60%~70%患者确诊时为广泛期,2 年生存率低于 5%^[2-4]。在过去 30 年里 SCLC 治疗进展甚微,依托泊苷联合顺铂或卡铂仍然是一线治疗的标准方案^[5]。

SCLC 通常对初始治疗较为敏感,客观缓解率(objective response rate, ORR)达 70%左右,但多数患者 1 年内出现耐药或复发^[6-7]。由于缺乏有效的治疗手段,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)将 SCLC 认定为一种难治性疾病^[8]。

近年来,免疫治疗特别是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),在多种实体恶性肿瘤上获益良好^[9-10]。随着 IMpower 133 和 CASPIAN 研究^[11-12]的发表,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.06.002

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C294)

通信作者:帕提古力·阿尔西丁, E-mail: 206470473@qq.com

出版日期:2023-06-20

SCLC也进入了免疫治疗时代。本文将针对细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂和程序性死亡蛋白-1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂治疗SCLC的临床研究进展进行综述。

1 SCLC免疫治疗

研究表明,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可以利用免疫检查点实现免疫逃逸,使其不被免疫系统识别和消除,在体内继续生长^[13]。而肿瘤的免疫疗法则是通过利用自身的免疫系统来恢复机体抗肿瘤免疫反应,达到识别和消除肿瘤细胞的一种治疗手段^[10]。

目前,临床研究中较为常见的免疫检查点主要有CTLA-4和PD-1/PD-L1。CTLA-4是一种跨膜蛋白,表达于活化的T细胞,与B7配体结合后会产生抑制T细胞激活的抑制信号,使肿瘤细胞免受T细胞攻击。因此,阻断CTLA-4通路可恢复并刺激免疫细胞增殖,增强抗肿瘤免疫反应^[14-15]。

PD-1是由288个氨基酸残基的跨膜蛋白组成,表达于活化的T细胞、B细胞及髓细胞。PD-1有PD-L1和PD-L2两种配体。PD-1与PD-L1结合会释放共抑制信号,抑制T细胞的杀伤功能,从而负性调节自身的免疫应答。PD-1/PD-L1抑制剂能够和肿瘤细胞上的PD-L1结合并抑制其表达,恢复T细胞对肿瘤细胞的识别功能,增强抗肿瘤细胞的免疫反应^[10,16]。

因此,通过ICIs阻断CTLA-4和PD-1/PD-L1通路来恢复抗肿瘤免疫应答是治疗SCLC的一种新方法。

2 CTLA-4抑制剂

CTLA-4抑制剂是最早在SCLC中开展研究的ICIs。伊匹木单抗(ipilimumab)是一种单克隆抗体。一项随机、双盲、多中心Ⅱ期研究^[17]评估了化疗联合或不联合伊匹木单抗治疗广泛期SCLC(ES-SCLC)。患者随机分伊匹木单抗阶段给药、伊匹木单抗同步给药和单纯化疗三组,中位免疫相关无进展生存期(immune-related progression-free survival, irPFS)分别为6.4个月、5.7个月和5.3个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为5.2个月、3.9个月和5.2个月,中位总生存期(overall survival, OS)为12.9个月、9.1个月和9.9个月。研究表明,伊匹木单抗阶段给药组比对照组在irPFS方面有显著改善,但是PFS和OS均无明显改善。

另一项Ⅲ期临床试验CA184-156研究^[18],化疗联合伊匹木单抗对比联合安慰剂组的中位OS分别为11.0个月和10.9个月,中位PFS为4.6个月和4.4个月。对于ES-SCLC患者,伊匹木单抗联合化疗的OS没有显著改善。伊匹木单抗对于ES-SCLC患者的疗效评估还需要更多的临床研究。

3 PD-1/PD-L1抑制剂

3.1 一线治疗 IMpower 133是一项随机双盲Ⅲ期临床试验^[12],评估了卡铂+依托泊苷联合阿替利珠单抗(atelolizumab)或安慰剂对ES-SCLC患者的疗效和安全性。经

过13.9个月的中位随访,阿替利珠单抗组($n=201$)和安慰剂组($n=202$)的中位OS分别为12.3个月和10.3个月,中位PFS分别为5.2个月和4.3个月。该试验表明对于ES-SCLC患者使用一线化疗联合阿替利珠单抗,OS和PFS均有显著改善。其安全性与安慰剂组基本一致。在更新的研究中,增加了9个月的随访,在18个月时,阿替利珠单抗组和安慰剂组两组的存活率分别为34.0%和21.0%^[19]。与安慰剂组相比,阿替利珠单抗联合化疗组的OS明显改善。基于IMpower133研究结果,阿替利珠单抗联合卡铂+依托泊苷被美国国家食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于成人ES-SCLC患者的一线治疗。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南也将阿替利珠单抗联合卡铂+依托泊苷作为ES-SCLC一线治疗的首选方案。

CASPIAN研究是一项随机、开放标签的Ⅲ期临床试验^[11],评估了度伐利尤单抗(durvalumab)联合化疗联合或不联合tremelimumab对ES-SCLC患者进行一线治疗的疗效和安全性。中期分析结果显示,度伐利尤单抗联合化疗组与单独化疗组相比,OS有明显的改善,中位OS分别为13.0个月和10.3个月。两组之间安全性和不良事件发生率均相似。在更新的研究数据显示,度伐利尤单抗联合化疗与化疗组相比,患者的OS有持续改善,中位OS为12.9个月和10.5个月^[20]。但是,度伐利尤单抗联合化疗联合tremelimumab与化疗相比,中位OS分别为10.4个月和10.5个月,OS无明显改善。基于CASPIAN研究结果,度伐利尤单抗联合依托泊苷+卡铂或顺铂被FDA和NMPA批准用于ES-SCLC患者的一线治疗。NCCN指南也将度伐利尤单抗联合依托泊苷+卡铂或顺铂作为ES-SCLC患者一线治疗的首选方案。

KEYNOTE-604研究是一项随机双盲Ⅲ期临床试验^[21],评估化疗联合帕博利珠单抗(pembrolizumab)对未经治疗ES-SCLC患者的一线治疗效果。453例患者随机分配到帕博利珠单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组,中位PFS为4.5个月和4.3个月,12个月PFS率分别为13.6%和3.1%,中位OS为10.8个月和9.7个月。3~4级不良事件(adverse events, AEs)发生率分别为76.7%和74.9%,最常观察到的AE是血液学事件。帕博利珠单抗联合化疗组的PFS显著改善,但OS获益不明显。

阿得贝利单抗(adebrelimab, SHR-1316)是一种国产人源化抗PD-L1单克隆抗体。CAPSTONE-1研究是一项随机双盲Ⅲ期临床试验^[22],评估阿得贝利单抗联合化疗和安慰剂联合化疗用于ES-SCLC一线治疗的有效性和安全性。该试验纳入462例者随机(1:1)分配阿得贝利单抗组和安慰剂组,两组中位OS分别为15.3个月和12.8个月。最常观察到治疗相关的AE是血液学事件。结果显示,与安慰剂联合化疗相比,阿得贝利单抗联合化疗组的OS显著获益。该研究结果支持阿得贝利单抗联合化疗作为ES-SCLC患者一线治疗的新选择。但是,目前阿得贝利单抗联合化疗暂未获得一线治疗批准,有待进一步临床研究。

斯鲁利单抗(serplulimab)是一种国产人源化抗PD-1单克

隆抗体。ASTRUM-005是一项随机双盲Ⅲ期临床试验^[23],评估了斯鲁利单抗联合化疗和安慰剂联合化疗对ES-SCLC患者一线治疗的疗效和安全性。该研究纳入了585例既往未接受过全身治疗的ES-SCLC患者,随机(2:1)分配到斯鲁利单抗组($n=389$)和安慰剂组($n=196$)。经过12.3个月中位随访,斯鲁利单抗组和安慰剂组的中位OS分别为15.4个月和10.9个月。两组治疗相关的AEs发生率分别为33.2%和27.6%。研究表明,与单独化疗相比,斯鲁利单抗联合化疗组的OS明显获益。该研究支持斯鲁利单抗联合化疗作为既往未接受过全身治疗的ES-SCLC患者的一线治疗。2022年4月,斯鲁利单抗获得FDA授予的治疗SCLC孤儿药资格认定。2022年《中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南》将斯鲁利单抗联合化疗作为ES-SCLC一线治疗方案(Ⅲ级推荐,ⅠA类)。随着国内外临床研究开展,斯鲁利单抗可能成为全球第一个用于ES-SCLC一线治疗的PD-1抑制剂。

目前,阿替利珠单抗联合卡铂+依托泊苷和度伐利尤单抗联合依托泊苷+卡铂或顺铂已被FDA批准用于治疗ES-SCLC患者的一线治疗。

3.2 一线维持治疗 Gadgeel等^[24]在一项单臂Ⅱ期研究中评估了帕博利珠单抗维持治疗没有明显改善ES-SCLC患者的中位PFS,但是患者1年的PFS和OS率分别为13%和37%,这表明该药物可以使部分患者受益。CheckMate 451是一项随机双盲Ⅲ期试验^[25],评估了纳武利尤单抗(nivolumab)联合伊匹木单抗和纳武利尤单抗单药治疗作为接受一线治疗后对没有进展的ES-SCLC患者的维持治疗的疗效和安全性。该研究共纳入834例患者按1:1:1随机分配到纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组、纳武利尤单抗单药组和安慰剂组,中位OS分别为9.2个月、10.4个月和9.6个月。结果显示,与安慰剂组相比,纳武利尤单抗单药组和伊匹木单抗联合治疗组的患者的OS均没有显著延长。

3.3 二线及后线治疗 KEYNOTE-028是一项多队列、开放标签的Ⅰb期研究^[26],探讨了帕博利珠单抗对PD-L1阳性ES-SCLC患者的疗效和安全性。该研究纳入了24名标准治疗失败的PD-L1阳性ES-SCLC患者。其ORR为33.3%,中位PFS为1.9个月,中位OS为9.7个月。在SCLC组的患者均出现了AEs,最常见的是气喘、疲劳和咳嗽等症状。此研究表明,帕博利珠单抗在PD-L1阳性的ES-SCLC患者中显示出良好的抗肿瘤活性。KEYNOTE-158是一项开放标签的Ⅱ期临床研究^[27],纳入了107例复发或转移性SCLC患者,PD-L1表达不作要求。研究显示,ORR为18.7%,中位PFS为2个月,中位OS为9.1个月。其中,PD-L1阳性和阴性患者的ORR分别为35.7%和6%,中位OS为14.9个月和5.9个月,中位PFS为2.1个月和1.9个月。PD-L1阳性ES-SCLC患者可能从帕博利珠单抗中获益。一项对KEYNOTE-028和KEYNOTE-158两项研究汇总分析结果显示:在纳入的83例患者中,ORR为19.3%,中位OS和PFS分别为7.7个月和2.0个月,3~5级AEs率为9.6%^[28]。基于此研究结果,帕博利珠单抗被FDA加速批准用于治疗既往接受过铂类为基础的化疗和至少一种其他治疗后

疾病进展的转移性SCLC患者。

CheckMate 032是一项多中心、开放标签Ⅰ/Ⅱ期试验^[29],纳武利尤单抗单药作为三线治疗复发SCLC研究,纳入109例患者接受纳武利尤单抗单药,PFS为28.3个月,ORR为11.9%,中位缓解持续期为17.9个月,12个月的总生存率为28.3%,18个月的总生存率为20.0%。纳武利尤单抗在三线或后线治疗中显示出一定抗肿瘤活性。FDA加速批准纳武利尤单抗用于治疗既往接受过以铂类为基础的化疗和至少一种其他疗法后进展的SCLC患者。CheckMate 331是一项随机、开放标签的Ⅲ期试验,纳入569例以铂类为基础的一线治疗后复发的SCLC患者,随机(1:1)分配到纳武利尤单抗组和化疗组,两组的中位OS分别为7.5个月和8.4个月,纳武利尤单抗与化疗组相比OS没有显著改善^[30]。

IFCT-1603研究是一项随机Ⅱ期临床试验,评估阿替利珠单抗对铂类联合依托泊苷一线治疗后进展的SCLC疗效,该研究纳入了73例患者,随机(2:1)分配到阿替利珠单抗组和化疗组,两组的中位PFS分别为1.4个月和4.3个月,中位OS为9.5个月和8.7个月^[31]。研究表明阿替利珠单抗单药作为二线治疗复发的SCLC未见明显获益。

目前,FDA已撤回帕博利珠单抗和纳武利尤单抗在二线或三线治疗ES-SCLC的适应证。

4 SCLC生物标志物

免疫疗法在SCLC患者治疗方面取得了很大的进展,尤其是IMpower 133和CASPIAN研究被批准用于一线治疗,但是只有小部分患者可以获益。因此,能够有效筛选预测ICIs疗效的生物标志物对于SCLC患者的治疗是至关重要的。

4.1 PD-L1表达 PD-L1表达能否作为SCLC预测免疫疗效的生物标志物,进行了众多的临床试验进行探索。IMpower 133研究中,PD-L1表达 $\geq 1\%$ 和 $\geq 5\%$ 患者的OS与PD-L1表达无显著相关^[19]。CheckMate 032研究中,PD-L1 $\geq 1\%$ 和PD-L1 $< 1\%$ 的患者的ORR基本相同^[29]。IFCT-1603研究中,检测了54例患者标本的PD-L1表达,检测发现仅一个标本检测为PD-L1阳性(2%)^[31]。

综合阳性分数(combined positive score, CPS)指PD-L1染色阳性(肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)的数量占存活的肿瘤细胞总数的比率^[32]。CPS能够评价肿瘤细胞中PD-L1表达情况。KEYNOTE-028研究仅包括PD-L1阳性患者的ORR为33%^[26]。在KEYNOTE-158研究中,CPS $\geq 1\%$ 的ORR和OS分别为35.7%和53.1%,CPS $< 1\%$ 患者的ORR和OS分别为6%和30.7%^[27]。KEYNOTE-604研究发现PD-L1表达水平与患者的PFS和OS无明显联系^[21]。CheckMate 451研究,在CPS $< 1\%$ 的患者中,联合治疗和单药治疗与安慰剂相比均有OS获益的趋势。在CPS $\geq 1\%$ 的患者中,联合治疗或单药治疗与安慰剂相比没有明显的PFS或ORR获益^[25]。

综上,在SCLC患者中PD-L1表达阳性率的水平较低,目前临床研究尚不能支持PD-L1表达作为SCLC患者的预测性生物标志物,还需要更多的临床研究来证明PD-L1表达是否

可以作为 SCLC 的生物标志物。

4.2 TMB 肿瘤实变负荷(TMB)指评估基因的外显子编码区每兆碱基发生的突变总数^[32-34]。在 CheckMate 032 研究中,对样本采用全外显子测序(whole exome sequencing, WES),并按 TMB 分为低(<143)、中(143~247)、高(≥ 248)三组。研究显示,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组中,高 TMB 患者的 ORR(46.2%)明显高于低 TMB(22.2%)和中 TMB(16.0%)的患者。纳武利尤单抗单药治疗组中,高 TMB 患者的 ORR(21.3%)也显著高于低 TMB(4.8%)和中 TMB(6.8%)的患者。在纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组和纳武利尤单抗单药治疗组中,高 TMB 的中位 PFS 和 OS 也明显高于低 TMB 和中 TMB 组的患者。研究表明,高 TMB 比低 TMB 和中 TMB 在免疫治疗中获益更多。TMB 具有作为 SCLC 潜在生物标志物的作用。但是,这仅仅是一个探索性分析,还需要更多的研究进一步评估^[29, 35]。另外,Impower 133 基于血液的 TMB(blood-based TMB, bTMB)进行了评估,结果表明,bTMB 不同亚组均有 OS 益处,阿替利珠单抗联合化疗治疗疗效与 bTMB 水平无明显关联^[19]。bTMB 作为 SCLC 生物标志物没有足够的临床证据,有待进一步研究。

4.3 SCLC 分子分型 随着科研的深入,SCLC 亚型分类经历了从经典型、变异型到神经内分泌型、非神经内分泌型再到转录因子差异表达定义亚型的过程^[36-39]。Rudin 等^[38]和 Owonikoko 等^[40]研究发现,根据 ASCL1、NEUROD1、YAP1 和 POU2F3 四种转录因子的表达不同可以将 SCLC 分为 SCLC-A、SCLC-N、SCLC-Y 和 SCLC-P 四种亚型。但是 YAP1 明显低表达,并且表达不局限于一个特定的表型,因此未能证实独特的 YAP1 亚型^[41]。Gay 等^[39]研究中提出了另一亚型:SCLC-炎症型或 SCLC-I,这类亚型虽然 ASCL1、NEUROD1 和 POU2F3 均低表达,但其独特表达的基因包括了多种免疫检查点和人类白细胞抗原。另外,Gay 等^[39]在研究中对 Impower 133 患者进行各亚型组分析中发现,SCLC-I 组在免疫联合化疗疗法中获益最大。SCLC-I 组在阿替利珠单抗联合化疗组的中位 OS 超过 18 个月,安慰剂联合化疗组仅超过 10 个月。SCLC-I 的总生存率相对于其他三个亚型(SCLC-A、-N 和 -P)也有改善趋势。因此,SCLC-I 亚型组可能对 ICI 获益有预测性作用。

最近一项研究提出了 SCLC 另一个亚型:SCLC-QN,其特点是 ASCL1、NEUROD1、YAP1 和 POU2F3 四种转录因子均低表达^[42]。分子分型对于 SCLC 免疫治疗生物标志物有不错的前景,但还需要大量临床研究进行探索哪些亚型患者可以从治疗中最大获益。

5 小 结

近年来,免疫治疗在 SCLC 的治疗方面取得很大进步,Impower 133 和 CASPIAN 这两项研究确立了 ICIs 治疗 ES-SCLC 治疗的地位,并使 ICIs 联合化疗成为 ES-SCLC 一线治疗的新标准^[3]。但只有少数患者从 ICIs 中获益,还需要大量的研究探索预测性生物标志物。随着越来越多的临床研究开展,将更加全面地了解 SCLC 的发病机制,寻找到合适的预

测性生物标志物,筛选出最可能获益人群,以提高 ICIs 在 SCLC 中的获益。这将是未来 SCLC 免疫治疗的发展方向。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Stratmann JA, Timalsina R, Atmaca A, et al. Clinical predictors of survival in patients with relapsed/refractory small-cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors; a German multicentric real-world analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14: 17588359221097191.
- [3] Liu XY, Xing HF, Liu BX. Current status and future perspectives of immune checkpoint inhibitors in extensive-stage small cell lung cancer[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(6): 2447-2464.
- [4] Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(12): 725-737.
- [5] Chen PX, Zhao LS, Wang H, et al. Human leukocyte antigen class II-based immune risk model for recurrence evaluation in stage I-III small cell lung cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(8): e002554.
- [6] Guo HF, Li LY, Cui JW. Advances and challenges in immunotherapy of small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(1): 115-128.
- [7] Yang S, Zhang Z, Wang QM. Emerging therapies for small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 47.
- [8] Gazdar AF, Minna JD. Developing new, rational therapies for recalcitrant small cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2016, 108(10): djw119.
- [9] Maio M, Lahn M, Di Giacomo AM, et al. A vision of immuno-oncology: the Siena think tank of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT) foundation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 240.
- [10] Ma WJ, Gilligan BM, Yuan JD, et al. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 47.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Huang W, Chen JJ, Xing R, et al. Combination therapy: future directions of immunotherapy in small cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100889.
- [14] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [15] Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and

- the negative regulation of T-cell activation[J]. *Oncologist*, 2008, 13 Suppl 4: 2-9.
- [16] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704.
- [17] Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 75-83.
- [18] Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3740-3748.
- [19] Liu SV, Reck M, Mansfield AS, 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.
- [20] Goldman JW, Dvorkin M, Chen YB, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer(CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 51-65.
- [21] 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.
- [22] Wang J, Zhou CC, Yao WX, 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.
- [23] 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.
- [24] Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1393-1399.
- [25] Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1349-1359.
- [26] Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3823-3829.
- [27] Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SCH, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer(SCLC): keynote-158[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 8506.
- [28] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 618-627.
- [29] Ready N, Farago AF, de Braud F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: checkmate 032 [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(2): 237-244.
- [30] Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: checkmate 331[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 631-641.
- [31] Pujol JL, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-programmed cell death-ligand 1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(5): 903-913.
- [32] Wang Y, Tong Z, Zhang WH, et al. FDA-approved and emerging next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitors in cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 683419.
- [33] Huang TB, Chen X, Zhang HY, et al. Prognostic role of tumor mutational burden in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 706652.
- [34] Addeo A, Friedlaender A, Banna GL, et al. TMB or not TMB as a biomarker: that is the question [J]. *Crit Rev Oncol*, 2021, 163: 103374.
- [35] Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(5): 853-861.
- [36] Carney DN, Gazdar AF, Bepler G, et al. Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features[J]. *Cancer Res*, 1985, 45(6): 2913-2923.
- [37] Zhang W, Girard L, Zhang YA, et al. Small cell lung cancer tumors and preclinical models display heterogeneity of neuroendocrine phenotypes[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(1): 32-49.
- [38] Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(5): 289-297.
- [39] Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 346-360.
- [40] Owonikoko TK, Dwivedi B, Chen ZJ, et al. YAP1 expression in SCLC defines a distinct subtype with T-cell - inflamed phenotype [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(3): 464-476.
- [41] Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: a comprehensive immunohistochemical and histopathologic characterization [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1823-1835.
- [42] Megyesfalvi Z, Barany N, Lantos A, et al. Expression patterns and prognostic relevance of subtype-specific transcription factors in surgically resected small-cell lung cancer: an international multicenter study[J]. *J Pathol*, 2022, 257(5): 674-686.