



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.06

文章编号: 2095-1264(2024)04-0420-09

小细胞肺癌治疗研究进展*

赵先国, 彭文颖, 蔡丽娟, 杨润祥*
(云南省肿瘤医院内二科, 云南昆明, 650000)

摘要: 小细胞肺癌(SCLC)是一种预后极差的神经内分泌恶性肿瘤。SCLC的同步放化疗及一线治疗依赖依托泊苷及铂类化疗药物,后线治疗的选择局限。近年来,免疫治疗在SCLC领域崭露头角,免疫联合化疗成为广泛期SCLC一线标准治疗方案。ASTRUM-005、CAPSTONE-1研究证实,斯鲁利单抗和阿得贝利单抗进一步延长了广泛期SCLC患者的生存期。抗血管治疗为SCLC后线治疗带来了新的选择,免疫联合抗血管治疗正在向一线治疗广泛期SCLC推进,并已在局限期SCLC中进行了探索。局限期SCLC治疗进展缓慢,胸部放疗的最佳时机、放疗剂量及分割模式的研究取得了一些进展,但预防性脑照射在局限期SCLC中的作用受到了一些临床证据的质疑。Delta样蛋白3(DLL3)特异性双抗、多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂等药物不断涌现,有望给SCLC的治疗带来新突破;同时,SCLC分子分型的初步确定对于患者的精准治疗至关重要。目前,局限期SCLC免疫治疗模式的探索、新型免疫药物和不同的联合治疗策略正在SCLC人群中开展多项临床研究。本文综述了小细胞肺癌治疗的研究新进展。

关键词: 小细胞肺癌; 免疫治疗; 放射治疗; 抗血管治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Research progress in small cell lung cancer treatment*

ZHAO Xianguo, PENG Wenying, CAI Lijuan, YANG Runxiang*
(The Second Department of Internal Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, 650000, Yunnan, China)

Abstract: Small cell lung cancer (SCLC) belongs to neuroendocrine malignancy and indicates an extremely poor prognosis. Concurrent chemoradiotherapy and first-line chemotherapy of SCLC rely on traditional medication such as etoposide and platinum, and the options after first-line treatment resistance are limited. In recent years, immunotherapy has emerged in the field of SCLC. Immunotherapy combined with chemotherapy has become the first-line standard of care for extensive-stage SCLC. ASTRUM-005 and CAPSTONE-1 studies confirmed that serplulimab and adrebelimab further prolonged the survival time of extensive-stage SCLC patients. Antivascular therapy has offered a new option for third-line or subsequent treatment of SCLC. Immunotherapy combined with antivascular therapy is advancing to the first-line treatment of extensive-stage SCLC, and is being explored in limited-stage SCLC. The development of limited-stage SCLC treatment has been slow. Some clinical researches on optimal timing, radiation dose and fractionation pattern of thoracic radiotherapy have made some progress. But the role of prophylactic cranial irradiation in limited-stage SCLC has been questioned by some clinical evidences. New medicine such as delta-like ligand 3 (DLL3) inhibitors and poly-ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors gradually emerged, hoping to bring new breakthroughs in the treatment of SCLC. Meanwhile, the preliminary determination of molecular subtypes of SCLC is essential for precision therapy. Exploration of immunotherapy pattern in limited-stage SCLC, new immune checkpoint inhibitor medicine and different combination therapy strategies are designed in clinical trials for SCLC population. This review aims to summary the new advances in the treatment of SCLC.

*基金项目: 云南省科技厅2023年度昆医联合专项面上项目(202301AY070001-254)。

作者简介: 赵先国, 男, 硕士研究生, 研究方向: 小细胞肺癌治疗。

*通信作者: 杨润祥, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 肺癌精准诊疗。

Keywords: Small cell lung cancer; Immunotherapy; Radiotherapy; Antivascular therapy

0 前言

肺癌是全世界范围内发生率居第二位,死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)占有所有肺癌的 10%~15%^[1-2],是一种预后不良的低分化神经内分泌恶性肿瘤,具有高肿瘤突变负荷、肿瘤细胞倍增时间短、易远处转移、预后极差等特点^[3-4]。目前,SCLC 的治疗依据其分期选择不同的治疗方式。SCLC 分期根据美国退伍军人肺癌协会(Veterans Administration Lung Study Group, VALG)分期结合美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版分期分为局限期(limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC)和广泛期(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)。LS-SCLC 定义为任何 T、任何 N 和 M₀,但 T₃₋₄除外,因肺部多发结节或肿瘤/结节体积过大而不能包含在一个可耐受放疗计划野^[5]。ES-SCLC 定义为任何 T、任何 N 和 M_{1a,b}或 T₃₋₄,因肺部多发结节或肿瘤/结节体积过大而不能包含在一个可耐受放疗计划野^[5]。随着免疫治疗时代的到来及对 SCLC 分子机制探索的深入,SCLC 治疗方法有所突破,SCLC 患者的生存预后得到了改善,许多国内外临床研究取得了阳性结果。本文综述 SCLC 治疗相关研究新进展,对 SCLC 的免疫治疗、抗血管治疗、放射治疗、联合治疗策略及临床试验进行总结,以期临床实践提供一定参考。

1 ES-SCLC 的治疗

1.1 免疫联合化疗

免疫联合化疗已成为一线治疗 ES-SCLC 的标准方案,多项重磅临床研究确立了其优势地位。目前,SCLC 中主要研究的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)有细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4) 抑制剂[伊匹木单抗(ipilimumab)]、程序性死亡受体配体 1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)抑制剂[阿替利珠单抗(atenzolizumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)、阿得贝利单抗(adebrelimab)等]以及程序性死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂[斯鲁利单抗(serplulimab)],其中阿得贝利单抗、斯鲁利单

抗为我国自主研发的 ICIs。尽管免疫治疗改善了患者的生存预后,但仅部分患者从中受益,如何进一步提高疗效仍迫在眉睫。

1.1.1 CTLA-4 抑制剂 伊匹木单抗是全球首个获批的 CTLA-4 抑制剂,同时也是最早探索一线治疗 ES-SCLC 的免疫药物^[6]。伊匹木单抗治疗 SCLC 进行了多项临床研究^[6],但研究结果令人失望,目前主要以 CTLA-4 抑制剂联合 PD-L1 抑制剂为主要研究方向。CheckMate 032 研究^[7]是一项多中心、开放标签的 I/II 期临床试验,研究了纳武利尤单抗(nivolumab)单药或联合伊匹木单抗治疗复发性 SCLC 患者的疗效和安全性。研究结果显示,两种方案均具有持久的反应性和较好的耐受性。替西利姆单抗(tremelimumab)是另一种 CTLA-4 抑制剂。CASPIAN 研究^[8]结果显示,与 EP 化疗组相比,度伐利尤单抗+替西利姆单抗+依托泊苷联合铂类(EP 方案)组中位总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)均不具有优势,且不良反应发生率明显升高,未能成为治疗选择方案。目前尚无 CTLA-4 抑制剂被批准用于治疗 SCLC。

1.1.2 PD-L1 抑制剂 IMpower133 研究^[9]表明,阿替利珠单抗联合化疗一线治疗 ES-SCLC 可将患者的 PFS 延长近 1 个月(5.2 个月 vs. 4.3 个月),OS 延长 2 个月(12.3 个月 vs. 10.3 个月,HR=0.70; 95% CI: 0.54~0.91; P=0.007)。基于该项研究,2019 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准阿替利珠单抗联合 EC 化疗方案为 ES-SCLC 一线治疗的新标准。随后,III 期临床试验 CASPIAN 研究^[8]纳入 805 例未经治疗的 ES-SCLC 患者,证实度伐利尤单抗联合化疗对比单纯化疗有显著优势,中位 OS 延长了 2.7 个月(13.0 个月 vs. 10.3 个月,HR=0.73; 95% CI: 0.59~0.91; P=0.0047)。CASPIAN 研究 3 年随访数据更新^[10]显示,度伐利尤单抗联合化疗组与单纯化疗组的中位 OS 分别为 12.9 个月和 10.5 个月,2 年 OS 率分别为 22.9% 和 13.9%,3 年 OS 率分别为 17.6% 和 5.8%。与单纯化疗相比,该研究再次验证了度伐利尤单抗联合化疗一线治疗 ES-SCLC 患者的持续 OS 获益,为 ES-SCLC 患者带来了较长生存希望。2022 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CS-

CO)SCLC 诊疗指南将度伐利尤单抗+EP 方案一线治疗 ES-SCLC 患者更新为 I 级推荐。2022 年美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)年会上报告了 CAPSTONE-1 研究^[11]的结果,此研究是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期研究,是中国首项自主研发的 PD-L1 抑制剂应用于 ES-SCLC 一线治疗的临床试验。阿得贝利单抗是一种新型全人源化 IgG4 抗 PD-L1 单克隆抗体。该研究纳入 462 例中国 ES-SCLC 患者,评估阿得贝利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗的疗效和安全性,主要研究终点为 OS。阿得贝利单抗联合化疗和安慰剂联合化疗的中位 OS 分别为 15.3 个月和 12.8 个月($HR=0.72$; 95% CI : 0.58~0.90), 12 个月和 24 个月 OS 率分别为 (62.9% vs. 52.0%) 和 (31.3% vs. 17.2%), 阿得贝利单抗联合化疗具有显著生存获益,同时 PFS、客观缓解率(objective response rate, ORR)也显示出优势。在安全性方面, 3~4 级治疗相关不良事件发生率分别为 86.0% 和 85.0%^[11]。该研究进一步验证了免疫联合化疗一线治疗中国 ES-SCLC 患者队列的疗效和安全性,使中国 ES-SCLC 患者的治疗有了新选择,展现出良好的前景。基于该项研究,2023 年 2 月 28 日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准了阿得贝利单抗联合 EC 方案一线治疗 ES-SCLC 的适应证。2023 年 CSCO SCLC 诊疗指南更新,将阿得贝利单抗联合 EC 方案作为 ES-SCLC 一线治疗 I 级推荐^[12]。

1.1.3 PD-1 抑制剂 基于 KEYNOTE-028 和 KEYNOTE-158 研究结果^[13-14], 一项随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 KEYNOTE-604 研究^[15]旨在评估帕博利珠单抗(pembrolizumab)联合标准化疗一线治疗 ES-SCLC 的疗效。研究结果显示,帕博利珠单抗联合标准化疗组的 PFS 有所改善,差异有统计学意义,但 OS 未见改善,未获得阳性结果。虽然帕博利珠单抗联合化疗一线治疗 ES-SCLC 未获得批准,但新型 PD-1 抑制剂的研发取得了进展,首个 PD-1 抑制剂斯鲁利单抗在 ES-SCLC 一线治疗中取得了阳性结果。ASTRUM-005 研究^[16]是由中国研究者主导开展的一项国际多中心、随机对照 III 期临床研究,入组 585 例初治且体能状态(performance status, PS)评分 0~1 分的 ES-SCLC 患者,按 2:1 随机分为斯鲁利单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组。研究结果显示,斯鲁利单抗联合化疗可获得 15.4 个月的

OS,较安慰剂联合化疗延长了 4.5 个月;斯鲁利单抗联合化疗的中位 PFS 为 5.7 个月,将疾病进展或死亡风险降低 52%;安全性方面,3~4 级治疗相关不良事件发生率分别为 33.2% 和 27.6%。这项研究结果首次证实 PD-1 抑制剂同样能够为 ES-SCLC 带来生存获益,同时免疫治疗相关不良事件发生率较低,增强了 SCLC 免疫治疗的信心。基于 ASTRUM-005 研究,2023 年 1 月 17 日,NMPA 批准了斯鲁利单抗联合 EC 化疗一线治疗 ES-SCLC 的适应证。2023 年版 CS-CO SCLC 诊疗指南更新,将斯鲁利单抗联合 EC 化疗作为 ES-SCLC 一线治疗 I 级推荐^[12]。

1.1.4 新型免疫复合物 目前,免疫联合化疗给 SCLC 患者带来的生存获益仍然有限,新型 ICI 的研发及合理、高效的联合治疗模式成为未来的探究方向。TIGIT 是具有免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)结构域的 T 细胞免疫受体,表达于 CD8⁺ T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、调节性 T 细胞等多种 T 细胞表面的共抑制信号分子,通过抑制 T 细胞功能和自然杀伤细胞效应等多种机制影响肿瘤微环境,实现免疫逃逸^[17-19]。多种 TIGIT 抑制剂正在临床试验中探索能否改善患者预后。但遗憾的是,2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会报告的 III 期临床试验 SKYSCRAPER-02 评估了替瑞利尤单抗(tiragolumab)+阿替利珠单抗+化疗治疗 ES-SCLC 患者的疗效,研究主要终点 OS、PFS 均无显著差异,以失败告终。Delta 样蛋白 3(Delta-like protein 3, DLL3)是一种抑制性 Notch 信号通路配体,在 SCLC 中高表达,但在正常组织中低表达。因此,靶向 DLL3 成为一种潜在的 SCLC 治疗方法^[20-21]。Rova-T(rovalpituzumab tesirine)是首个靶向 DLL3 的抗体药物偶联物,在 SCLC 多项临床研究中均未达预期结果^[22-23],但针对靶向 DLL3 的多项临床新疗法仍在不断尝试中。Tarlatamab(AMG 757)是一种靶向 DLL3 和 CD3 的双特异性抗体,研究表明其对 SCLC 细胞系具有杀伤作用^[24-25]。Tarlatamab 治疗复发性 SCLC 患者的安全性及剂量探索的 I 期临床试验结果显示,ORR 为 23.4%(95% CI : 15.7~32.5),3 级及以上治疗相关不良事件发生率为 30.8%,Tarlatamab 治疗复发性 SCLC 患者表现出初步疗效,具有可接受的毒副反应^[26]。2023 年 ASCO 大会报告了 Tarlatamab 治疗复发性 SCLC 患者的 I 期临床试验期中有效数据,基

线有脑转移和无脑转移患者的 ORR 分别为 19.6% 和 25.0%，中位持续缓解时间分别为 14.9 个月和 13.0 个月，研究结果展现出 Tarlatamab 治疗 ES-SCLC 的有效性及其前景。同时，Tarlatamab 联合治疗模式正在研究中，联合用药的安全性及疗效如何值得期待，如开展 Tarlatamab+阿替利珠单抗+标准化疗治疗 ES-SCLC 的 I 期临床试验、Tarlatamab 联合 PD-1 抑制剂 AMG404 治疗 SCLC 人群的研究等(表 1)。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)新疗法已在血液系统恶性肿瘤中取得治疗进展，靶向 DLL3 的 CAR-T 疗法在体外 SCLC 临床前研究中显示出良好的抗肿瘤疗效^[27]。针对 DLL3 的 CAR-T 疗法的 I 期临床试验如 LB2102 (NCT05680922)、AMG119 (NCT03392064) 等已在 SCLC 人群中进行了探索。此外，有研究表明肠道微生物群可影响 ICI 的疗效^[28-29]，通过调节肠道微生物群来增强免疫治疗疗效的研究正在探索中。这些新的治疗方法可能为 SCLC 治疗的局限性带来突破。

1.2 抗血管治疗

安罗替尼(anlotinib)是一种新型口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，作用于 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等位点，不但可以抑制肿瘤血管生成，也可以抑制肿瘤细胞的增殖^[30-31]。ALTER1202 研究^[32]是一项安罗替尼治疗三线及以上 SCLC 患者的随机、安慰剂对照、多中心 II 期临床试验，研究主要终点为 PFS。研究结果表明，安罗替尼治疗组和安慰剂组中位 PFS 分别为 4.1 个月和 0.7 个月($HR=0.19$; 95% CI : 0.12~0.32)。2019 年 9 月，NMPA 批准安罗替尼三线治疗 SCLC 的适应证。2022 年 CSCO 年会公布的 ALTER1202 研究更新数据显示，在胸部放疗、胸膜转移和肝转移各亚组中，安罗替尼治疗组和安慰剂组的 OS 分别为 9.49 个月 *vs.* 4.89 个月、6.51 个月 *vs.* 2.76 个月、3.29 个月 *vs.* 1.91 个月。安罗替尼治疗三线及以上 SCLC 能够改善多个亚组的 PFS，也能改善既往接受胸部放疗组患者的 OS，在胸膜转移和肝转移组患者中存在 OS 获益的趋势^[33]。新型抗血管药物不断在 SCLC 人群中进行研究，西奥罗尼(chiauranib)三线治疗 SCLC 的 III 期临床试验正在进行中(表 1)，目前尚无获得阳性结果的三线治疗 SCLC 的 III 期临床试验，期待该研究结果的更新。

安罗替尼联合 ICI 可协同重塑肿瘤微环境，发

挥更好的抗肿瘤作用。研究证实，血管内皮细胞可高表达 PD-L1，从而抑制免疫 T 细胞浸润，形成免疫抑制屏障；而安罗替尼能够通过下调血管内皮细胞中 PD-L1 的表达改善免疫微环境，抑制肿瘤细胞生长^[34]。安罗替尼联合 ICI 治疗 SCLC 为改善患者预后提供了新的研究方向，同时，安罗替尼正在向一线治疗 SCLC 方向推进，目前多项临床研究正在进行中，如 PD-L1 抑制剂 TQB2450、特瑞普利单抗(toripalimab)联合安罗替尼一线治疗 ES-SCLC 等(表 1)，期待这些研究能够为 ES-SCLC 建立新的治疗模式。此外，研究发现，安罗替尼+放疗联合 PD-L1 抑制剂能够增加肿瘤浸润淋巴细胞并逆转放疗诱导的抑制性免疫微环境，增强肿瘤免疫微环境，表明安罗替尼能够增强放疗联合 PD-L1 抑制剂的疗效^[35]。同步放化疗联合安罗替尼治疗 LS-SCLC 的 I 期临床试验(NCT04882033)正在开展中，其他抗血管药物联合 ICI 治疗 SCLC 的研究亦不断涌现。II 期临床试验 PASSION 研究^[36]旨在评估卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼二线治疗经铂类药物复发 ES-SCLC 患者的疗效和安全性，主要研究终点是 ORR，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在化疗敏感和耐药 ES-SCLC 患者中均显示出潜在抗肿瘤活性。研究者也正在探索索凡替尼(surufatinib)联合 PD-1/PD-L1 抑制剂维持治疗 ES-SCLC 患者的疗效(表 1)。

2 LS-SCLC 治疗

2.1 放射治疗

近年来，LS-SCLC 的治疗进展缓慢，目前仍以 4~6 周期依托泊苷和铂类化疗联合胸部放射治疗及治疗有效后行预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)作为标准治疗模式^[5, 37]。LS-SCLC 患者化疗过程中胸部放疗介入的最佳时机仍然存在争议。一项研究对共计 2 305 例化疗联合胸部放疗的 LS-SCLC 患者进行荟萃分析^[38]，长期随访结果表明，在以发生更多治疗相关毒性为代价的情况下，早期放疗(治疗开始第 9 周或第 3 周期之前)对比晚期放疗(治疗开始第 9 周或第 3 周期之后)提高了患者的 5 年生存率。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐胸部放疗的最佳时机为开始化疗的第 1~2 周期^[5, 39]。在临床实践中，早期放疗可能会因复杂的临床状况而延迟，同时由于放疗计划的复杂性，早期化疗后即开始放疗仍然面临着许多挑战。目前，NCCN 指

南推荐的 LS-SCLC 胸部放疗方案为 45 Gy/1.5 Gy BID 加速超分割放疗或 60~70 Gy 常规分割放疗。LS-SCLC 的最佳放疗总剂量及分割模式仍然存在争议,胸部放疗的超分割及高剂量放疗方式仍需进一步研究。Ⅲ期临床研究 CONVERT^[40] 入组 8 个国家 73 所中心共 547 例患者,随机分为常规放疗组(66 Gy/2 Gy, 1 次/天)与超分割放疗组(45 Gy/1.5 Gy, 2 次/天),结果显示两组中位 OS 无显著差异,并且治疗相关毒性相似。2021 年 ASCO 年会上,CALGB30610/RTOG0538 Ⅲ期临床试验对比了高剂量(70 Gy, 1 次/天)胸部放疗与标准方案(45 Gy, 2 次/天)胸部放疗的疗效,高剂量胸部放疗对比标准治疗 OS 未见显著改善,且两队列的治疗相关毒性相似^[41],但高剂量胸部放疗能够提高患者就诊的便利性,并可充分利用医疗设备。一项Ⅱ期研究^[42]探索了更高超分割剂量在 LS-SCLC 中的安全性,纳入 170 例 LS-SCLC 患者,随机分为高剂量组(60 Gy/1.5 Gy, 2 次/天)与标准剂量组(45 Gy/1.5 Gy, 2 次/天),主要研究终点为 2 年生存率,结果显示,更高剂量的超分割方案可显著提高 LS-SCLC 患者的 2 年生存率。

2.2 PCI

PCI 是目前 LS-SCLC 患者化疗初治获得部分或完全缓解的标准治疗方案。一项荟萃分析^[43]显示,对放化疗后达到部分缓解的 LS-SCLC 患者行 PCI 治疗,3 年生存率增加了 5.4%,确定了 PCI 在 LS-SCLC 患者中的治疗价值。NCCN 指南推荐的 PCI 剂量为 25 Gy(2.5 Gy, 10 f)。自应用颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)随访监测是否发生脑转移以来,PCI 是否为 SCLC 患者带来生存获益被质疑。有研究显示,在接受脑部 MRI 监测的背景下,胸部放疗后行 PCI 不能改善 LS-SCLC 患者预后^[44]。尽管 PCI 在 LS-SCLC 患者中的作用受到挑战,但目前还没有相关证据能够改写标准治疗方案,未来仍需要探索 PCI 在 MRI 监测下的作用。SWOG1827 (NCT04155034) 研究旨在评估 MRI 对比 MRI+PCI 随访监测对 LS-SCLC 患者 OS 及脑转移的影响,而 NCT04829708 研究旨在评估 PCI 对比颅脑 MRI 随访观察一线放化疗后获得缓解的 LS-SCLC 患者的疗效和安全性(表 1),期待相关数据的公布。一项Ⅱ期临床研究结果显示,与标准剂量相比较,高剂量 PCI 存在较大的晚期神经毒性,影响患者的生活质量^[45]。如何优化 PCI 对患者神经认知功能的影响是

近年来的研究热点。一项Ⅲ期临床试验^[46]纳入 150 例 SCLC 患者,接受标准的 PCI 或海马回避预防性脑照射(hippocampal avoidance-prophylactic cranial irradiation, HA-PCI),结果显示,在 PCI 期间回避海马区域可以更好地保护患者的认知功能。

2.3 LS-SCLC 免疫治疗的探索

免疫治疗在 LS-SCLC 中的治疗模式和策略成为热门研究方向,研究主要聚焦探索放化疗联合免疫治疗模式在 LS-SCLC 患者中的安全性和疗效,以及标准放化疗治疗后进行免疫维持治疗。一项单中心、开放标签的 I/Ⅱ期临床试验^[47]纳入 40 例 LS-SCLC 患者,探索同步放化疗联合帕博利珠单抗的安全性及疗效,PFS 为 19.7 个月(95% CI: 8.8~30.5),提示同步放化疗联合帕博利珠单抗治疗 LS-SCLC 患者具有良好的疗效。一项单臂、前瞻性Ⅱ期临床试验^[48]共入组 50 例 LS-SCLC 患者,接受同步放化疗联合度伐利尤单抗治疗,度伐利尤单抗维持治疗最长 2 年,中位随访时间 26.6 个月。研究结果显示,患者接受同步放化疗联合度伐利尤单抗治疗的中位 PFS 为 14.4 个月,3 级以上免疫相关不良事件发生率为 12%,患者获益可观,整体耐受性良好。目前,临床上正在陆续开展多项同步放化疗联合免疫治疗相关研究(表 1)。

研究者对免疫维持治疗能否使标准放化疗后未进展的 LS-SCLC 患者获益进行了探索。STIMULI 研究^[49]是一项开放标签、随机、多中心Ⅱ期临床试验,纳入 153 例接受同步放化疗和 PCI 治疗后未进展的 LS-SCLC 患者,评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗巩固治疗的优越性。该研究将患者随机分为双免疫联合治疗组和观察组,免疫治疗包括 4 个周期的纳武利尤单抗联合伊匹木单抗,随后给予纳武利尤单抗维持治疗 12 个月,研究主要终点为 PFS。研究结果显示,双免疫联合治疗组和观察组中位 PFS 分别为 10.7 个月和 14.5 个月($HR=1.02$; 95% CI: 0.66~1.58; $P=0.93$),免疫联合方案未显示出临床获益,同时约有一半的双免疫联合治疗组患者出现不良反应,而不良反应导致接受双免疫维持治疗的时间有限可能是该研究方案没有取得 PFS 获益的主要原因。目前,针对 LS-SCLC 患者标准放化疗后免疫维持治疗开展了多项临床研究(表 1),不同的 ICI 及联合治疗策略正在 LS-SCLC 人群中进行探索,免疫治疗最佳介入时机、是否可带来获益均有待进一步研究。这些研究将向我们展示 LS-SCLC

的免疫治疗如何进行更有效, 希望其研究成果在未来为 LS-SCLC 治疗提供新策略。

3 新化疗药物及其他潜在药物研究

SCLC 进展快、预后差、对化疗敏感, 但绝大多数 SCLC 患者易复发和耐药, 二线治疗选择有限。FDA 批准拓扑替康二线治疗 SCLC 患者, 但其使用受到药物毒性的限制, 疗效有限^[50]。芦比替丁(lurbinect-edin)是一种选择性致癌基因转录抑制剂, 可使 DNA 双链断裂, 破坏 DNA 和蛋白质的相互作用及 RNA 转录^[51]。一项单臂、开放标签的 II 期篮子试验^[52]评

估了芦比替丁在多种不同肿瘤类型中的活性, 纳入 105 例一线治疗后进展的 SCLC 患者, 中位随访时间 17.1 个月, ORR 为 35.2%(95% CI: 26.2~45.2), 中位 PFS 和中位 OS 分别为 3.5 个月和 9.3 个月。2020 年 6 月, FDA 加速批准芦比替丁二线治疗既往经铂类药物化疗后进展的 SCLC 患者^[53]。目前, 研究者正在探索芦比替丁与免疫药物联合治疗模式, 正在进行芦比替丁联合阿替利珠单抗对比阿替利珠单抗单药一线维持治疗 ES-SCLC 患者和芦比替丁联合帕博利珠单抗治疗复发性 SCLC 患者的临床研究(表 1)。

表 1 正在进行的 SCLC 治疗相关临床试验

Tab. 1 Ongoing clinical trials in small cell lung cancer treatment

研究人群	NCT 编号	研究阶段	主要研究药物	干预措施	主要研究终点
一线治疗	LS-SCLC NCT03811002	II/III	阿替利珠单抗	阿替利珠单抗+CRT vs. 安慰剂+CRT	PFS/OS
	LS-SCLC NCT04691063	III	阿得贝利单抗	阿得贝利单抗+CRT vs. 安慰剂+CRT	OS
	ES-SCLC NCT04539977	III	安罗替尼/TQB2450	EC+安罗替尼±TQB2450(anti-PD-L1) vs. 安慰剂+EC	PFS/OS
	LS-SCLC NCT04155034	III	MRI	MRI vs. PCI+MRI	OS
	LS-SCLC NCT04829708	III	MRI	PCI vs. MRI	OS
维持治疗	LS-SCLC NCT03703297	III	度伐利尤单抗/替西利姆单抗	度伐利尤单抗+替西利姆单抗 vs. 度伐利尤单抗+安慰剂 vs. 安慰剂	PFS/OS
	LS-SCLC NCT04308785	II	阿替利珠单抗/替瑞利尤单抗	阿替利珠单抗+替瑞利尤单抗 vs. 阿替利珠单抗+安慰剂	PFS
	LS-SCLC NCT04418648	II	特瑞普利单抗	特瑞普利单抗 vs. 观察组	PFS
	LS-SCLC NCT04647357	II	阿得贝利单抗	阿得贝利单抗	PFS
	ES-SCLC NCT05509699	II	索凡替尼	索凡替尼+anti-PD-1/PD-L1	PFS
	ES-SCLC NCT05091567	III	芦比替丁	芦比替丁+阿替利珠单抗 vs. 阿替利珠单抗	PFS
	其它	ES-SCLC NCT05361395	I	tarlatamab	tarlatamab+阿替利珠单抗+EC
	SCLC NCT04885998	I	tarlatamab	tarlatamab +AMG 404(anti-PD-1)	DLT/TEAE
	SCLC NCT04830813	III	西奥罗尼	西奥罗尼 vs. 安慰剂	PFS/OS
	ES-SCLC NCT04731909	—	安罗替尼	特瑞普利单抗+安罗替尼+EP	OS
	ES-SCLC NCT04358237	I/II	芦比替丁	芦比替丁+帕博利珠单抗	MTD/ORR

注: DLT: 剂量限制性毒性; TEAE: 治疗期不良事件; MTD: 最大耐受剂量。

Note: DLT: dose-limiting toxicity; TEAE: treatment-emergent adverse events; MTD: maximum tolerated dose.

多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]属于 DNA 修复蛋白家族, 在识别和修复 DNA 断裂、转录调控和染色质重塑中起着关键作用, 可维持基因组稳定性, 检测化学刺激或辐射引起的单链 DNA 断裂, 从而立即启动细胞反应修复 DNA 损伤^[54-55]。PARP 抑制剂对 SCLC 有良好的治疗反应性, 多种 PARP 抑制剂如维利帕尼(veliparib)、奥拉帕利(olaparib)、他拉唑帕利(talazoparib)等

在 SCLC 领域进行了研究^[55]。2023 年 ASCO 大会报告了一项单臂、多中心 II 期临床研究, 旨在评估度伐利尤单抗联合奥拉帕利维持治疗 ES-SCLC 患者的疗效和安全性, 共纳入 60 例中国患者, 6、9、12 个月 PFS 率分别为 49.7%、26.3% 和 18.0%, ORR 为 75%, 中位随访时间为 10.5 个月, 中位 PFS 为 5.8 个月(95% CI: 4.9~7.7)。

RRx-001 是一种二硝基氮杂环丁烷衍生物, 对

多种异常肿瘤微环境起调节作用,能够阻断整合素相关蛋白(CD47)与巨噬细胞表面信号调节蛋白 α 结合,从而恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,还能够抑制表观遗传学活性,激活抑癌基因和逆转化疗耐药使其正常化,增加血液灌注^[56-57]。NCT02489903 研究^[58]是一项单臂 II 期临床试验,评估经 RRx-001 治疗后继续使用依托泊苷联合铂类治疗的复发性 SCLC 患者的疗效,共纳入 26 例铂类药物耐药或既往接受至少 2 种治疗方案的 SCLC 患者。结果显示:中位 OS 为 8.6 个月,12 个月 OS 率为 44.1%;最常见的治疗紧急事件为输液部位不良反应(23%);与既往依托泊苷联合铂类治疗的 SCLC 患者相比,经 RRx-001 治疗后患者发生骨髓抑制的概率较低。RRx-001 与含铂二联疗法序贯给药或含铂类二联疗法单独给药作为 SCLC 三线或后续治疗方案的 III 期临床试验(NCT03699956)正在进行中,期待其为 SCLC 后线治疗提供新方法。

4 总结与展望

免疫联合化疗、抗血管治疗改善了 SCLC 患者的生存预后,但疗效存在局限性,仅有部分患者获益。免疫联合抗血管药物一线治疗模式的探索、未来如何扩大疗效、选择治疗优势人群和免疫治疗耐药等问题仍待解决。面对复发性 SCLC 治疗的困境,探索如何应用免疫联合化疗和新型治疗药物研发成为研究难点。免疫治疗在 LS-SCLC 中治疗模式的探索及疗效值得期待。Rudin 等^[59]根据 4 种关键转录因子的表达差异确定了 SCLC 的分子分型,即 ASCL1 高表达的 SCLC-A 型、NEUROD1 高表达的 SCLC-N 型、POU2F3 高表达的 SCLC-P 型和 YAP1 高表达的 SCLC-Y 型。Gay 等^[60]研究认为,使用免疫组化分析不能确认 YAP1 型,质疑 YAP1 亚型的存在,并提出了 SCLC 新的分子分型:SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P 和 SCLC-I 亚型(ASCL1、NEUROD1、POU2F3 均低表达且伴有炎症基因特征),还提出 SCLC-I 亚型在化疗和免疫治疗中获益最大,不同亚型对不同药物的敏感性存在差异。这提示分子分型可能预测 SCLC 患者的疗效,据此可筛选不同治疗方式的优势人群,向肿瘤精准化、个体化治疗发展。我们期待这些研究进展为改善 SCLC 患者生存预后带来新希望。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] HUANG J J, DENG Y Y, TIN M S, et al. Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality [J]. Chest, 2022, 161(4): 1101-1111. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.655.
- [3] WANG Q, GÜMÜŞ Z H, COLAROSSO C, et al. SCLC: epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection [J]. J Thorac Oncol, 2023, 18(1): 31-46. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.002.
- [4] ALEXANDROV L B, JU Y S, HAASE K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer [J]. Science, 2016, 354(6312): 618-622. DOI: 10.1126/science.aag0299.
- [5] GANTI A K P, LOO B W, BASSETTI M, et al. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(12): 1441-1464. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0058.
- [6] 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. DOI: 10.1093/annonc/mds213.
- [7] READY N, FARAGO A F, DE BRAUD F, et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: checkmate 032 [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(2): 237-244. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.10.003.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- [9] HORN L, MANSFIELD A S, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064.
- [10] PAZ-ARES L, CHEN Y, REINMUTH N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN [J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100408. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100408.
- [11] WANG J, ZHOU C C, YAO W X, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00224-8.
- [12] 程颖, 等. 2023 版中国临床肿瘤学会(CSCO)小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [13] CHUNG H C, PIHA-PAUL S A, 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 On-

- col, 2020, 15(4): 618–627. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.109.
- [14] OTT P A, ELEZ E, HIRET S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3823–3829. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.5069.
- [15] RUDIN C M, AWAD M M, 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. DOI: 10.1200/JCO.20.00793.
- [16] 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.
- [17] CHAUVIN J M, ZAROOR H M. TIGIT in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957. DOI: 10.1136/jitc-2020-000957.
- [18] GE Z H, PEPPELENBOSCH M P, SPRENGERS D, et al. TIGIT, the next step towards successful combination immune checkpoint therapy in cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699895. DOI: 10.3389/fimmu.2021.699895.
- [19] 吴洁琼, 任敦强, 毕焕焕, 等. 免疫检查点 TIGIT 在肺癌免疫治疗中的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2022, 25(11): 819–827. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.102.45.
- [20] TANAKA K, ISSE K, FUJIHIRA T, et al. Prevalence of Delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 115: 116–120. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.11.018.
- [21] ROJO F, CORASSA M, MAVROUDIS D, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2020, 147: 237–243. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.026.
- [22] BLACKHALL F, JAO K, GREILLIER L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-high SCLC: results from the phase 3 TAHOE study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1547–1558. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.02.009.
- [23] MORGENZTERN D, BESSE B, GREILLIER L, et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine in third-line and beyond patients with DLL3-expressing, relapsed/refractory small-cell lung cancer: results from the phase II TRINITY study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6958–6966. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1133.
- [24] GIFFIN M J, COOKE K, LOBENHOFER E K, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5): 1526–1537. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2845.
- [25] OWEN D H, GIFFIN M J, BAILIS J M, et al. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 61. DOI: 10.1186/s13045-019-0745-2.
- [26] PAZ-ARES L, CHAMPIAT S, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16): 2893–2903. DOI: 10.1200/JCO.22.02823.
- [27] ZHANG Y, TACHEVA-GRIGOROVA S K, SUTTON J, et al. Allogeneic CAR T cells targeting DLL3 are efficacious and safe in preclinical models of small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(5): 971–985. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2293.
- [28] BARUCH E N, YOUNGSTER I, BEN-BETZALEL G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. *Science*, 2021, 371(6529): 602–609. DOI: 10.1126/science.abb5920.
- [29] LAI-HAN LEUNG E, FAN X X, HUANG J M, et al. Holistic immunomodulation for small cell lung cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 96–105. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.11.012.
- [30] XIE C Y, WAN X Z, QUAN H T, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1207–1219. DOI: 10.1111/cas.13536.
- [31] SHEN G S, ZHENG F C, REN D F, et al. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120. DOI: 10.1186/s13045-018-0664-7.
- [32] CHENG Y, WANG Q M, LI K, et al. Anlotinib vs placebo as third- or further-line treatment for patients with small cell lung cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 2 study [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(3): 366–371. DOI: 10.1038/s41416-021-01356-3.
- [33] SHI J H, CHENG Y, WANG Q M, et al. Anlotinib as third- or further-line therapy for short-term relapsed small-cell lung cancer: subgroup analysis of a randomized phase 2 study (ALTER1202) [J]. *Front Med*, 2022, 16(5): 766–772. DOI: 10.1007/s11684-021-0916-8.
- [34] LIU S C, QIN T T, LIU Z J, et al. Anlotinib alters tumor immune microenvironment by downregulating PD-L1 expression on vascular endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 309. DOI: 10.1038/s41419-020-2511-3.
- [35] YUAN M, ZHAI Y R, MEN Y, et al. Anlotinib enhances the antitumor activity of high-dose irradiation combined with anti-PD-L1 by potentiating the tumor immune microenvironment in murine lung cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5479491. DOI: 10.1155/2022/5479491.
- [36] FAN Y, ZHAO J, WANG Q M, et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage SCLC (PASSION): a multicenter, two-stage, phase 2 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 299–309. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.002.
- [37] BOGART J A, WAQAR S N, MIX M D. Radiation and systemic therapy for limited-stage small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 661–670. DOI: 10.1200/JCO.21.01639.
- [38] DE RUYSSCHER D, LUEZA B, LE PÉCHOUX C, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1818–1828. DOI: 10.1093/annonc/mdw263.
- [39] DALY M E, ISMAILA N, DECKER R H, et al. Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASCO guideline endorsement of an ASTRO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(8): 931–939. DOI: 10.1200/jco.20.03364.
- [40] FAIVRE-FINN C, SNEE M, ASHCROFT L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an

- open-label, phase 3, randomised, superiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1116–1125. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30318-2.
- [41] BOGART J A, WANG X F, MASTERS G A, et al. Short Communication: interim toxicity analysis for patients with limited stage small cell lung cancer (LSCLC) treated on CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538 [J]. *Lung Cancer*, 2021, 156: 68–71. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.04.016.
- [42] GRØNBERG B H, KILLINGBERG K T, FLØTTEN Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 321–331. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30742-7.
- [43] AUPÉRIN A, ARRIAGADA R, PIGNON J P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 476–484. DOI: 10.1056/NEJM199908123410703.
- [44] QI C, LI W, LI H M, et al. Benefits of prophylactic cranial irradiation in the MRI era for patients with limited stage small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 833478. DOI: 10.3389/fonc.2022.833478.
- [45] WOLFSON A H, BAE K, KOMAKI R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial radiation therapy oncology group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2011, 81(1): 77–84. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013.
- [46] DE DIOS N R, COUÑAGO F, MURCIA-MEJÍA M, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): a GICOR-GOECF-SEOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3118–3127. DOI: 10.1200/JCO.21.00639.
- [47] WELSH J W, HEYMACH J V, GUO C X, et al. Phase 1/2 trial of pembrolizumab and concurrent chemoradiation therapy for limited-stage SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1919–1927. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.08.022.
- [48] PARK S, NOH J M, CHOI Y L, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 42–53. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.034.
- [49] PETERS S, PUJOL J L, DAFNI U, et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy – results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4–12 STIMULI trial [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(1): 67–79. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.011.
- [50] ECKARDT J R, VON PAWEL J, PUJOL J L, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 2086–2092. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.3998.
- [51] LEAL J M, MARTÍNEZ-DÍEZ M, GARCÍA-HERNÁNDEZ V, et al. PM01183, a new DNA minor groove covalent binder with potent *in vitro* and *in vivo* anti-tumour activity [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(5): 1099–1110. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00945.x.
- [52] TRIGO J, SUBBIAH V, BESSE B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 645–654. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1.
- [53] SINGH S, JAIGIRDAR A A, MULKEY F, et al. FDA approval summary: lurbinectedin for the treatment of metastatic small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2378–2382. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3901.
- [54] 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.
- [55] YUAN M, ZHAO Y, ARKENAU H T, et al. Signal pathways and precision therapy of small-cell lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 187. DOI: 10.1038/s41392-022-01013-y.
- [56] ORONSKY B, CABRALES P, CAROEN S, et al. RRx-001, a downregulator of the CD47–SIRP α checkpoint pathway, does not cause anemia or thrombocytopenia [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(4): 355–357. DOI: 10.1080/17425255.2021.1876025.
- [57] ORONSKY B, GUO X N, WANG X H, et al. Discovery of RRx-001, a myc and CD47 downregulating small molecule with tumor targeted cytotoxicity and healthy tissue cytoprotective properties in clinical development [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(11): 7261–7271. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00599.
- [58] MORGENZTERN D, ROSE M, WAQAR S N, et al. RRx-001 followed by platinum plus etoposide in patients with previously treated small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(3): 211–217. DOI: 10.1038/s41416-019-0504-8.
- [59] RUDIN C M, POIRIER J T, BYERS L A, 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. DOI: 10.1038/s41568-019-0133-9.
- [60] GAY C M, STEWART C A, PARK E M, 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. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.014.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 赵先国, 彭文颖, 蔡丽娟, 等. 小细胞肺癌治疗研究进展 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(4): 420–428. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.06.

Cite this article as: ZHAO Xianguo, PENG Wenying, CAI Lijuan, et al. Research progress in small cell lung cancer treatment [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(4): 420–428. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.06.