

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.003

小细胞肺癌免疫治疗:进展与挑战

廖成功,张贺龙(空军军医大学唐都医院 肿瘤科,陕西 西安 710038)



张贺龙 医学博士、主任医师、教授、博士生导师,现任空军军医大学肿瘤研究所所长。兼任中国医师协会肿瘤医师分会副会长、陕西省医学会肿瘤内科分会主任委员、唐都医院药试机构伦理委员会主任委员等职务。1986年从第四军医大学医疗系本科毕业后留校工作,先后获得硕士学位和博士学位,作为访问学者曾赴日本德岛大学和美国Mayo Clinic、哈佛大学、斯坦福大学和加州大学等单位访问学习,多次出访欧洲各国大学和研究机构。长期致力于肺癌的基础和临床研究,所带领的课题组在肺癌转移机制研究及多种实体瘤的个体化治疗方面进行了深入研究;近年来,研究重点聚焦于肺癌的免疫治疗和多种肿瘤的生物治疗领域。主持国家及省部级各类科研基金20余项,于国内外知名学术期刊发表论文200余篇,牵头或作为分中心主要研究者参与各类临床研究200余项。

[摘要] 小细胞肺癌(SCLC)是肺癌中恶性程度最高的一种类型,其在全部肺癌病例中约占13%~15%。初治SCLC患者虽然对化疗和放疗具有较高的敏感性,但容易复发,导致患者生存率较低。2018年以来,随着IMpower133和CASPIAN研究相继成功,SCLC进入了免疫治疗时代,化疗联合免疫检查点抑制剂已成为广泛期SCLC的一线治疗标准方案。同时,免疫治疗在局限期SCLC中也取得了初步成功。SCLC的免疫治疗虽然取得了一些进展,但免疫治疗整体上带来的生存获益有限,缺乏有效的预测生物标志物,对复发/难治性SCLC缺少治疗手段,SCLC免疫治疗未来仍面临诸多挑战。本文回顾国内外SCLC免疫治疗临床研究的最新进展,分析不同类型的免疫治疗药物、生物标志物及新型免疫治疗靶点,探讨SCLC免疫治疗的联合策略和发展前景。

[关键词] 小细胞肺癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;程序性死亡受体1;程序性死亡配体1;生物标志物

[中图分类号] R734.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0014-10

Immunotherapy for small cell lung cancer: progresses and challenges

LIAO Chenggong, ZHANG Helong (Department of Oncology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

[Abstract] Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive type of lung cancer, accounting for approximately 13% to 15% of all lung cancer cases. Although SCLC patients are highly responsive to chemotherapy and radiotherapy at their initial treatment, they are prone to relapse, leading to a low survival rate. Since 2018, with the success of the IMpower133 and CASPIAN trials, SCLC has entered the era of immunotherapy. Chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has become the standard first-line treatment for extensive-stage SCLC. Meanwhile, immunotherapy has also achieved preliminary success in limited-stage SCLC. Despite some progress in SCLC immunotherapy, the overall survival benefit remains limited. There is a lack of effective predictive biomarkers, and treatment options for relapsed/refractory SCLC are scarce, posing significant challenges to the future of immunotherapy in SCLC. In this article, the latest clinical research on SCLC immunotherapy, both domestically and internationally, is reviewed, different types of immunotherapeutic agents, biomarkers, and novel immunotherapy targets are analyzed, and the combination strategies and future prospects of SCLC immunotherapy are discussed.

[Key words] small cell lung cancer (SCLC); immunotherapy; immune checkpoint inhibitor (ICI); programmed death 1 (PD-1); programmed death-ligand 1 (PD-L1); biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(1): 14-23. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.003]

肺癌的发病率和病死率在国内外均位列第一,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)约占肺癌病例的13%~15%,是恶性程度最高的组织学类型^[1]。在一些发展中国家,SCLC的发病率呈现上升趋势^[2-3]。SCLC是一种神经内分泌肿瘤,虽然对化疗

和放疗具有较高的敏感性,但容易复发,导致患者生

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82372971)

[作者简介] 廖成功(1980—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤侵袭转移分子机制研究。E-mail: liaochenggong@163.com

[通信作者] 张贺龙, E-mail: zhanghelong01@163.com

存率低,因此亟需研发新的治疗手段^[4]。免疫治疗,尤其是靶向程序性死亡受体1及其配体(PD-1/PD-L1)的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)作为一种新型治疗方法,在多种肿瘤中取得了显著疗效。在SCLC治疗中,PD-1抑制剂单药治疗获益有限。2018年,IMpower133和CASPIAN两项III期临床试验相继成功,使得阿替利珠单抗和度伐利尤单抗两种PD-L1抑制剂联合化疗成为广泛期SCLC(ES-SCLC)患者的一线标准治疗方案^[5-6],SCLC从此真正进入了免疫治疗时代。2022年以来,中国相继又有五种PD-1/PD-L1抑制剂临床研究达到终点并获批适应证,现已形成了一线含铂化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂的治疗格局。尽管免疫治疗已成为SCLC治疗20余年来最为重要的突破,但整体临床获益仍然有限,缺乏有效的疗效预测生物标志物,且初始免疫治疗失败后缺乏有效的后续治疗手段,在SCLC免疫治疗方面仍存在诸多挑战。本文通过回顾近年来国内外SCLC免疫治疗临床研究进展,分析各种ICI、生物标志物及新型免疫治疗靶点,探讨SCLC免疫治疗目前面临的困境及未来的发展前景。

1 SCLC免疫治疗现状

1.1 ES-SCLC的免疫治疗

SCLC整体预后较差,约70%患者在确诊时已处于广泛期,5年生存率低于5%。过去30年来,依托泊苷联合顺铂/卡铂(EP/EC)方案一直是ES-SCLC患者一线治疗的标准疗法,但该治疗方案的中位总生存期(mOS)仅10个月左右,远远无法满足临床需求。因此,在ICI在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)领域大放异彩的同时,其在SCLC领域也开始了从后线治疗到一线治疗的探索过程。

2018年8月,基于CheckMate-032研究^[7]显示客观缓解率(ORR)达11.9%,美国食品药品监督管理局(FDA)批准纳武利尤单抗用于治疗接受过铂类药物化疗及至少接受过一种其他疗法后疾病进展的SCLC患者。纳武利尤单抗成为20多年来SCLC首个获批的新药,也标志着SCLC免疫治疗时代的到来。2019年6月,KEYNOTE-158和KEYNOTE-028两项研究的SCLC亚组的汇总分析显示ORR为19.3%,帕博利珠单抗也被批准用于ES-SCLC的三线治疗^[8]。然而,这两个PD-1抑制剂随后的确证性III期临床研究均未达到主要终点^[9-10]。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗相继于2020年底和2021年初被撤销了SCLC后线治疗的适应证,这使PD-1抑制剂在SCLC治疗中的应用留下层层疑云。

在PD-1抑制剂初期折戟ES-SCLC一线治疗的同时,两项PD-L1抑制剂的研究均取得了全面成功。

2018年6月,IMpower133研究率先达到主要终点,证实PD-L1抑制剂阿替利珠单抗联合EC方案化疗较安慰剂联合化疗一线治疗ES-SCLC患者可显著延长mPFS(5.2 vs 4.3个月, $HR = 0.77, P = 0.02$)和mOS(12.3 vs 10.3个月, $HR = 0.70, P = 0.007$),ES-SCLC的mOS首次突破1年^[5]。阿替利珠单抗于2019年3月和2020年2月先后获美国FDA和中国国家药品监督管理局(NMPA)批准用于ES-SCLC一线治疗,成为首个SCLC一线免疫治疗药物。2019年6月,CASPIAN研究证实度伐利尤单抗联合化疗较单纯化疗一线治疗ES-SCLC可显著改善mOS(12.9 vs 10.5个月, $HR = 0.71, P = 0.0003$)^[6],先后于2020年3月和2021年7月在美国和中国获批适应证。这两项研究奠定了化疗联合ICI成为ES-SCLC一线标准治疗选择,同时也提示不同类型的ICI在SCLC中的疗效可能存在差异。

2022年以来,中国国内多种PD-1/PD-L1抑制剂在ES-SCLC一线治疗的临床研究相继达到研究终点,mOS数据也在不断刷新,达到14~15个月,这些研究大多以中国人群为研究对象,让化疗联合ICI的一线治疗地位得到中国本土验证。首先是ASTRUM-005研究,斯鲁利单抗作为一种PD-1抑制剂,联合EC方案化疗较安慰剂联合化疗一线治疗ES-SCLC可显著改善mOS(15.4 vs 10.9个月, $HR = 0.63, P < 0.001$)^[11]。2023年1月,NMPA批准斯鲁利单抗联合卡铂和依托泊苷一线治疗ES-SCLC的适应证,成为全球首个获批该适应证的PD-1抑制剂,逆转了纳武利尤单抗和帕博利珠单抗前期的失败。CAPSTONE-1研究^[12]显示,PD-L1抑制剂阿得贝利单抗联合EC方案化疗较安慰剂联合化疗一线治疗ES-SCLC可显著延长mOS(15.3 vs 12.8个月, $HR = 0.72, P = 0.0017$),于2023年2月获批上市,为中国患者带来更多的治疗选择。2023年,另外两个国产PD-1抑制剂替雷利珠单抗和特瑞普利单抗也达到研究终点,RATIONAL-312研究^[13]显示替雷利珠单抗联合EP/EC方案化疗较安慰剂联合化疗一线治疗ES-SCLC具有显著的OS获益(15.5 vs 13.5个月, $HR = 0.75, P = 0.004$);EXTENTORCH研究^[14]则达到预设双终点阳性,特瑞普利单抗联合EP/EC方案化疗同时显示出PFS显著改善(5.8 vs 5.6个月, $HR = 0.67, P = 0.0002$)和OS显著获益(14.6 vs 13.3个月, $HR = 0.80, P = 0.03$),两者均于2024年6月被NMPA批准一线治疗ES-SCLC。

与此同时,在免疫治疗联合化疗作为一线标准治疗的基础上,吉林省肿瘤医院程颖教授团队进一步探索了联合抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼的疗效。ETER701研究^[15]显示,PD-L1抑制剂贝莫苏拜单抗联合安罗替尼及EC方案化疗较双安慰剂联合化疗一线治疗可显著改善患者的PFS

(6.9 vs 4.2 个月, $HR = 0.32, P < 0.0001$) 和 OS (19.3 vs 11.9 个月, $HR = 0.61, P = 0.0002$), 同时 ORR 也从 66.8% 提高到 81.3%, 且安全性整体可控。该项研究通过联合抗血管生成策略, 为 ES-SCLC 带来前所未有的 OS、PFS 和 ORR 的提升, 为 ES-SCLC 一线治疗带来新的选择。

自 IMpower133 研究取得成功至今, 中国已经批准 7 种 ICI 联合化疗一线治疗 ES-SCLC (表 1), 各项研究显示出不同的有效性和安全性。一项网络荟萃分析^[16]对比了 9 项随机对照研究及 8 项真实世界研究共 5 205 例患者数据, 结果显示, 与化疗相比, ICI 的加入显著改善 ES-SCLC 患者的 OS、PFS 和 ORR, 不同亚组中不同的 PD-1/PD-L1 抑制剂的有效性和安全性存

在差异。随着随访时间的延长, 免疫治疗也可为部分 SCLC 患者带来长生存, IMpower133 拓展研究 IMbrella A 最近公布了 SCLC 的 5 年长随访生存数据, 显示接受阿替利珠单抗联合化疗治疗的 ES-SCLC 患者 5 年 OS 率为 12%, 是既往接受单纯化疗的患者 5 年 OS 率(2%)的 6 倍^[17], 这进一步巩固了免疫治疗在 ES-SCLC 的应用价值。但值得注意的是, 非头对头研究之间由于存在治疗药物不同、纳入患者临床基线特征差异、研究设计及统计分析处理不同等多种因素影响, 这些研究结果的数值差异应谨慎解读。ICI 的选择应结合患者状态、基础疾病、药物可及性等多方面因素做出个体化决策。

表 1 目前 ICI 一线治疗 ES-SCLC 的 III 期临床试验

名称	临床试验	药物	N	mOS [月(HR)]	mPFS [月(HR)]	ORR/%
PD-L1 抑制剂	IMpower133 ^[5]	阿替利珠单抗 + EC	201	12.3(0.70)	5.2(0.77)	60.2
		安慰剂 + EC	202	10.3	4.3	64.4
	CASPIAN ^[6, 18]	度伐利尤单抗 + EC/EP	268	12.9(0.71)	5.1(0.78)	67.9
		安慰剂 + EC/EP	269	10.5	5.4	57.6
	CAPSTONE-1 ^[12]	阿得贝利单抗 + EC	230	15.3(0.72)	5.8(0.67)	70.4
		安慰剂 + EC	232	12.8	5.6	65.9
PD-1 抑制剂	KEYNOTE-604 ^[10]	帕博利珠单抗 + EP	228	10.8(0.80)	4.5(0.75)	70.6
		安慰剂 + EP	225	9.7	4.3	61.8
	ASTRUM-005 ^[11]	斯鲁利单抗 + EC	389	15.4(0.63)	5.7(0.48)	80.2
		安慰剂 + EC	196	10.9	4.3	70.4
	RATIONALE-312 ^[13]	替雷利珠单抗 + EC/EP	227	15.5(0.75)	4.7(0.64)	68.3
		安慰剂 + EC/EP	230	13.5	4.3	61.7
	EXTENTORCH ^[14]	特瑞普利单抗 + EC/EP	223	14.6(0.80)	5.8(0.67)	83.0
		安慰剂 + EC/EP	219	13.3	5.6	73.5
	PD-L1 抑制剂 + 抗-VEGF ETER701 ^[15]	贝莫苏拜单抗 + 安罗替尼 + EC	246	19.3(0.61)	6.9(0.32)	81.3
		安慰剂 + 安慰剂 + EC	247	11.9	4.2	66.8

EP: 依托泊苷 + 顺铂; EC: 依托泊苷 + 卡铂。

1.2 局限期 SCLC (LS-SCLC) 的免疫治疗

LS-SCLC 约占 SCLC 的 30%, 同步放化疗 (cCRT) 和预防性颅脑放疗 (PCI) 一直是 LS-SCLC 的标准治疗方案, 虽然在治疗初始阶段能够取得较高的缓解率, 但预后仍较差, mOS 约 16~24 个月, 且往往会在两年内复发, LS-SCLC 同样亟需新的治疗方式改善患者生存^[18-19]。近年来, ICI 在 ES-SCLC 中被反复验证并广泛应用的同时, 在 LS-SCLC 中的应用前景也逐渐明朗, 研究的热点聚焦于免疫治疗和 cCRT 的联合模式、是序贯巩固还是同步进行, 以及有效性和安全性孰优孰劣。

2024 年 9 月, 度伐利尤单抗用于 LS-SCLC 巩固治疗

的 III 期 ADRIATIC 研究达到 OS 和 PFS 的双重主要终点, 打破了 LS-SCLC 系统治疗长期止步不前的困局, 完美复刻了 NSCLC 中 PACIFIC 研究的成功。ADRIATIC 是一项随机、双盲、安慰剂对照、全球多中心的 III 期临床研究, 旨在探索度伐利尤单抗联合或不联合 tremelimumab 对比安慰剂作为 cCRT 后疾病未进展的 LS-SCLC 患者巩固治疗的疗效和安全性。结果显示, 度伐利尤单抗用于 LS-SCLC 患者 cCRT 后的巩固治疗, 在 OS 和 PFS 上具有显著改善, 度伐利尤单抗组较安慰剂组显著延长 mOS 近 2 年 (55.9 vs 33.4 个月, $HR = 0.73, P = 0.01$), 同时也显著改善患者 mPFS (16.6 vs 9.2 个月, $HR = 0.76, P = 0.02$), 安全性总体可控^[20]。随后的亚组分析进一

步显示,无论是否接受预防性脑放疗、化疗选择顺铂或卡铂、放疗频次每日1~2次,度伐利尤单抗巩固治疗较安慰剂均显示获益^[21]。因此,2024年12月美国FDA批准度伐利尤单抗用于接受以铂类为基础cCRT后疾病未进展的LS-SCLC患者,ADRIATIC研究开启了LS-SCLC的免疫治疗新时代。另一项国际多中心III期研究NRG-LU005则探索了放化疗联合免疫同步治疗的疗效及安全性。在该项研究中,LS-SCLC患者在接受1周期依托泊苷联合铂类化疗后,按1:1随机分配接受cCRT或cCRT联合阿替利珠单抗(Atezo + cCRT),2024年9月第二次中期分析显示cCRT组和Atezo + cCRT组的mOS分别为39.5个月和33.1个月($HR = 1.11$),mPFS分别为11.5个月和12.0个月($HR = 1.00$),ORR分别为58.5%和59.1%。由此可见,在cCRT基础上同步联合并巩固使用阿替利珠单抗,并未改善LS-SCLC患者的生存^[22]。

基于上述两项已公布的LS-SCLC的III期研究结果,尚不能得出免疫治疗和cCRT的最佳联合模式,两项研究的入组人群特征、研究设计、选择药物均具有差异,仍需要更多的研究去证实。目前还有多项III期研究正在进行,包括斯鲁利单抗联合cCRT治疗LS-SCLC的国际多中心III期随机对照研究及阿得贝利单抗联合cCRT的III期随机对照研究^[23],这两项研究均在第一周期化疗时就同步给予斯鲁利单抗或阿得贝利单抗,在第二或第三化疗周期开始时介入胸部放疗。另外,KEYLYNK-013是一项在cCRT联合免疫治疗的基础上再联合PARP抑制剂的III期研究,针对LS-SCLC患者给予帕博利珠单抗联合cCRT,然后采用帕博利珠单抗联合或不联合奥拉帕利巩固治疗,主要研究终点为OS和PFS^[24]。君实生物公司的III期研究JUSTAR-001也正在进行,旨在评估特瑞普利单抗联合或不联合tremelimumab用于cCRT后未进展LS-SCLC患者的巩固治疗的疗效和安全性,该研究也是BTLA靶点药物全球首个确证性研究。相信随着越来越多前瞻设计的研究结果公布,LS-SCLC的免疫联合cCRT的治疗模式也会逐渐成熟。

2 SCLC免疫治疗的生物标志物

免疫治疗生物标志物可以有效地预测肿瘤治疗疗效,PD-L1表达水平已经成为晚期NSCLC治疗方案选择的重要因素,但SCLC长期以来缺乏有效的生物标志物^[25]。虽然ICI治疗在统计学上显著改善ES-SCLC患者的生存,但OS整体上仅能提升2~4个月,PFS的提高则大部分不超过1个月,其中一种原因可能是大部分SCLC免疫治疗临床试验主要集中于未经选择的人群,且所有患者均接受标准治疗,而SCLC被认为是免疫冷肿瘤、异质性强、受益人群有限。因此,筛选

更适合免疫治疗的优势人群,探索具有疗效预测价值的SCLC免疫治疗生物标志物意义重大。

2.1 PD-L1

肿瘤组织中PD-L1蛋白表达水平是预测NSCLC等多种实体瘤ICI治疗疗效的生物标志物之一。但在ES-SCLC一线免疫治疗联合化疗的III期临床试验中,PD-L1表达并不能准确预测免疫治疗的生存获益。在IMpower133研究后续公布的OS更新及PD-L1亚组分析中,无论PD-L1表达水平 $\geq 1\%$ 或 $< 1\%$,还是 $\geq 5\%$ 或 $< 5\%$,两组mOS均无显著差异^[26]。同样,在CASPIAN研究^[27]中,无论PD-L1表达水平 $\geq 1\%$ 或 $< 1\%$,也未能区分OS获益的差异。分析其中可能的原因包括:首先,SCLC的PD-L1表达水平整体较低;其次,IMpower133和CASPIAN的PD-L1亚组分析均是事后分析,并非前瞻性分层因素,入组患者PD-L1表达分布可能不均衡。然而,在ASTRUM-005研究中,尽管以PD-L1表达水平($TPS \geq 1\%$ 或 $< 1\%$)作为分层因素,同样未观察到OS获益的差异。在EXTENTORCH研究中,虽然观察到在PD-L1阳性亚组中特瑞普利单抗联合化疗的ORR显著提高($95.0\% \text{ vs } 62.1\%, P = 0.008$),在PD-L1阴性亚组中ORR相似,但其主要终点PFS和OS获益与PD-L1表达水平无关。上述研究表明,PD-L1表达水平不能作为ES-SCLC免疫治疗的可靠生物标志物。

2.2 肿瘤突变负荷(TMB)

TMB是指肿瘤基因组中每兆碱基对内的突变数量,高TMB的肿瘤通常会产生更多的新抗原,更容易被免疫系统识别。因此,TMB被认为是一个潜在的生物标志物,可以预测患者对免疫治疗的反应^[28]。然而,使用TMB预测SCLC免疫治疗的疗效在各项研究中结果不一致^[29]。在IMpower133研究^[26]中,外周血肿瘤突变负荷(bTMB)是一项探索性终点。TMB分别按照10或16进行分组,结果显示各组的PFS和OS的获益均无差异。同样,CASPIAN研究^[18]也探索了组织肿瘤突变负荷(tTMB)水平,按照8、10、12、14分别进行分组,结果表明TMB不能预测各治疗组间的OS、PFS、ORR等疗效指标的差异。在KEYNOTE-604研究^[30]的生物标志物探索分析中,高TMB与安慰剂组的OS呈正相关($P = 0.005$),而与帕博利珠单抗联合组无关($P = 0.450$)。在EXTENTORCH研究中,对患者肿瘤活检标本及匹配的外周血单个核细胞进行了全外显子组测序,结果发现特瑞普利单抗治疗主要终点PFS和OS获益与TMB表达水平也无关。因此,目前TMB也不能有效预测ICI联合化疗的疗效。

2.3 SCLC分子亚型

SCLC的亚型分型,经历了最早的分为经典型和

变异型,到分为神经内分泌型(neuroendocrine, NE)和非NE,再到现在的转录因子定义的分子亚型^[31]。RUDIN等^[32]首先根据四个关键转录因子将SCLC分为SCLC-A、SCLC-N、SCLC-P和SCLC-Y四个亚型。然而,BAINE等^[33]无法通过免疫组化分析将Yes1相关的转录调节因子(YAP1)鉴定为特异性表达亚型。随后,GAY等^[34]重新定义了一种achaete-scute家族bHLH转录因子1(ASCL1)、神经元分化因子1(NEUROD1)和POU类同源框3(POU2F3)转录因子低表达并且与炎症基因特征相关联的新亚型,即炎症性SCLC亚型SCLC-I。依据该分子亚型对IMpower133研究样本进一步分析,结果发现,尽管免疫治疗组中的所有亚型都显示出改善趋势,但与其他三种亚型相比,SCLC-P亚型生存数据最差,而SCLC-I的生存获益最大(18.2 vs 10.4个月,HR = 0.57),因此SCLC-I亚型可能是SCLC免疫治疗的预测生物标志。其原因可能是SCLC-I亚型中CD8⁺细胞毒性T细胞浸润更多,相比其他亚型具有较高的总体免疫浸润和细胞溶解活性评分。同样,在CASPIAN研究^[35]中进一步分析RNA测序数据发现,在4种SCLC亚型中,SCLC-I或SCLC-Y亚型在度伐利尤单抗联合化疗组中显示出最长的OS,尽管样本量有限,但这一结果与其他研究一致。然而,在KEYNOTE-604研究^[30]中,SCLC亚型与ES-SCLC患者的OS无关。需要注意的是,SCLC-I亚型在4种亚型中占比较低,仅10%~15%,且以上结论均来自回顾性分析,因此SCLC-I亚型能否成为SCLC免疫治疗的预测标志物还需进一步开展前瞻性研究进行验证。

2.4 肿瘤免疫微环境及基因变异

与其他肿瘤类型相比,SCLC的肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)受到PD-L1低表达、主要组织相容性复合物(MHC)分子表达不足、白细胞分化抗原表达失调的影响,导致免疫原性降低、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)减少、抗原提呈下降,整体表现为免疫抑制的特征。同时,SCLC分泌的细胞因子(如IL-15等)可抑制CD4⁺T细胞增殖,诱导调节性T(Treg)细胞激活。髓源性抑制细胞(MDSC)的浸润导致T细胞失活和凋亡,抑制自然杀伤(NK)细胞的活性,诱导CD4⁺T细胞分化增殖为Treg细胞^[36]。然而,对SCLC-I亚型的免疫微环境进一步分析发现,与其他亚型相比,不仅树突状细胞、巨噬细胞、Treg细胞和CD8⁺T细胞的丰度显著增加,大多数趋化因子,如CXCL10、CCL17和CCL18的表达也有所上调^[37]。

炎症性T细胞基因表达谱(gene expression profile, GEP)是由18个基因组成的泛癌症T细胞炎症GEP,在KEYNOTE-028研究^[38]中,炎症性T细胞GEP

已被证明在包括SCLC在内的20种实体瘤的免疫治疗中与临床疗效潜在相关。然而,KEYNOTE-604研究发现,不论在安慰剂组还是免疫治疗组,较高的炎症性T细胞GEP均与OS呈正相关,但并未观察到帕博利珠单抗对OS的额外获益。因此,炎症性T细胞GEP并不适合作为SCLC免疫治疗的生物标志物。

调控免疫微环境的相关基因或信号通路变异也可能有助于预测ICI的疗效。ROPER等^[39]通过对复发性SCLC患者肿瘤组织进行免疫基因组分析发现,Notch信号是SCLC对ICI应答的决定因素。在ASTRUM-005生物标志物研究^[40]分析中,302例患者的基因突变数据显示,RB1基因或Notch通路突变的患者接受斯鲁利单抗联合化疗后的ORR更高,RB1基因突变的患者具有更长的PFS和OS。EXTENTORCH研究^[14]中,来自300例患者的全外显子组测序结果发现,肿瘤内低异质性、HLA-A11 + HLA-B62-单倍型、野生型KMT2D和COL4A4,或CTNNA2或SCN4A序列变异与特瑞普利单抗联合化疗组患者的PFS和OS获益相关;基因富集分析发现,黏着斑/整合素途径突变患者接受免疫联合治疗的生存获益较少。

总之,目前SCLC免疫治疗的预测生物标志物数据主要来自回顾性分析,不论是PD-L1、TMB、转录因子亚组等均没有获得一致的结果,未来通过设计前瞻性研究并综合评估多项指标,结合对SCLC肿瘤免疫微环境和免疫逃逸机制的深入探索,才能有效地对SCLC免疫治疗进行疗效预测。

3 SCLC免疫治疗的新靶点和新策略

ICI确实已经改变了SCLC的治疗方式,但是目前的PD-1/PD-L1抑制剂带来的生存获益整体有限,迫切需要开发新的免疫治疗靶点与策略。近年来,靶向T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain, TIGIT)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、Delta样配体3(Delta-like ligand 3, DLL3)、B7-H3等新的免疫检查点已成为克服PD-1/PD-L1耐药的重要策略;另外,以DLL3为靶点的T细胞连接器,也展示出了一定的潜力。

3.1 TIGIT

TIGIT是一种新型免疫检查点抑制性受体,存在于包括NSCLC在内的多种肿瘤的活化T细胞和NK细胞上。TIGIT可与脊髓灰质炎病毒受体(polio virus receptor, PVR, 也称CD155)、CD112(PVRL2)、CD113(PVRL3)结合,其中与PVR的亲合力最高。PVR在各种正常人体组织中几乎不表达或弱表达,但通常在人类恶性肿瘤中过度表达,一旦与NK、T细胞表面的

TIGIT结合,就会抑制免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。

Tiragolumab是全球首个进入III期临床的TIGIT治疗性抗体,能够阻断TIGIT与PVR之间的免疫抑制信号,从而改善TIME并产生抗肿瘤疗效。SKYSCRAPER-02研究^[41]是一项全球III期、随机、安慰剂对照的双盲研究,在490例患者中评估tiragolumab联合阿替利珠单抗和化疗对比阿替利珠单抗和化疗在初治的ES-SCLC中的疗效。结果显示,研究组和对照组mPFS分别为5.4个月和5.6个月($HR = 1.11$),mOS均为13.1个月($HR = 1.14$),PFS和OS均未达到统计学差异。由此可见,在阿替利珠单抗联合化疗的基础上,进一步联合TIGIT单抗tiragolumab并没有改善ES-SCLC的临床结果,这可能与SCLC的免疫荒漠表型、MHC低表达、PD-L1低表达等因素有关,后续的生物标志物分析有望进一步阐明该研究的深层机制。另外,还有多种TIGIT单抗已进入临床研究阶段,其中百济神州公司的AdvanTIG-204多中心、随机对照II期研究^[42]显示,在初治的LS-SCLC中,在替雷利珠单抗联合cCRT的基础上再联合TIGIT单抗欧司珀利单抗(ociperlimab, BGB-A1217)并没有进一步改善生存,且PD-L1或TIGIT表达水平与疗效无关。默沙东公司的III期研究KeyVibe-008也正在探索MK-7684A(TIGIT单抗vibostolimab和帕博利珠单抗混合物)联合化疗对比阿替利珠单抗联合化疗一线治疗ES-SCLC的疗效和安全性^[43]。

3.2 LAG-3

与PD-1和CTLA-4相似,LAG-3在初始T细胞上不表达,在抗原刺激后可以在CD4⁺和CD8⁺T细胞上诱导表达。T细胞扩增受到LAG-3的负调控,抑制LAG-3可以增强T细胞的抗肿瘤活性^[44]。

LAG-3是一个重要的免疫检查点,与PD-1/PD-L1密切相关。LAG-3可能是SCLC有前途的新免疫治疗靶点^[45]。目前已有多种LAG-3单抗进入临床研究。一项LAG-3抑制剂Ieramilimab(LAG525)联合或不联合抗PD-1单抗Spartalizumab(PDR001)治疗包含SCLC在内的晚期恶性肿瘤的I/II期研究已显示Ieramilimab单药或联合治疗均具有良好的耐受性,联合治疗的ORR可达10.7%^[46]。XmAb®22841是由Xencor公司开发的抗CTLA-4/LAG-3双特异性抗体,一项XmAb®22841单药或联合帕博利珠单抗治疗包括SCLC在内的晚期实体瘤的I期递增剂量和延伸研究(NCT03849469)正在进行。此外,信达生物公司研发的PD-L1/LAG-3双特异性抗体(IFI323),显示出良好的临床前研究数据^[47]。但是目前还未见专门针对SCLC的临床研究报道。

3.3 DLL3

DLL3是一个单次穿膜蛋白,与Notch受体结合发挥抑制功能,与SCLC发生发展密切相关。DLL3在SCLC肿瘤细胞中广泛而特异性表达,使其成为理想的SCLC治疗靶点^[48-49]。

虽然早期靶向DLL3的抗体偶联药物(ADC)Rova-T在TAHOE(Rova-T对比拓扑替康作为二线治疗)和MERU(Rova-T作为一线治疗后的维持治疗)两项III期研究因未达主要终点提前终止,从而导致Rova-T治疗SCLC的研发中断^[50-51]。近年来,随着靶向DLL3的双特异性T细胞连接器(bispecific T-cell engager, BiTE)tarlatamab获批治疗复发SCLC,DLL3的靶点价值再次备受瞩目。

Tarlatamab是Amgen公司研发的一种同时靶向SCLC细胞表面DLL3和T细胞表面CD3的双特异性scFv与Fc结构域融合蛋白,可以介导T细胞和SCLC细胞的物理连接,从而形成免疫突触并激活T细胞。在DeLLphi-301这项国际II期研究^[52]中,至少接受二线治疗后进展的复发SCLC患者接受tarlatamab治疗。2024年5月,美国FDA加速批准了tarlatamab用于治疗铂类化疗期间或之后病情进展的ES-SCLC,为复发性SCLC提供了化疗以外的新选择。随后,DeLLphi-301研究^[53]更新数据显示10 mg剂量组mOS达到15.2个月,突破了复发性SCLC的生存记录。目前,tarlatamab对比标准化疗二线治疗SCLC的确证性III期研究、tarlatamab联合度伐利尤单抗维持治疗ES-SCLC的III期研究以及tarlatamab巩固治疗LS-SCLC的III期研究均在进行中。此外,勃林格殷格翰公司的IgG样T细胞连接器BI 764532在I期研究中也显示了较好疗效,SCLC和神经内分泌癌的ORR分别达到33%和22%^[54],目前其治疗复发性/难治性ES-SCLC的II期临床试验已启动。齐鲁制药的DLL3/CD3 T细胞连接器QLS31904正在进行I期研究。除双特异性抗体外,默沙东公司研发的DLL3/CD3/albumin三特异性抗体MK-6070(HPN328)治疗SCLC的I/II期研究初步结果也令人振奋,伴有脑转移患者的ORR达37%,颅外转移患者的ORR达52%^[55]。此外,首个靶向DLL3的嵌合抗原受体基因修饰T(CAR-T)细胞AMG119在临床前研究中表现出显著的抗肿瘤活性,在治疗复发/难治性SCLC的临床药理学数据显示,在测试剂量下AMG119临床安全且耐受性良好,未见剂量限制毒性^[56]。

3.4 B7-H3

B7-H3(CD276)是B7家族中的一员,在多种肿瘤组织中过表达,SCLC中表达高达64.9%^[57],因此成为肿瘤免疫治疗有吸引力的新靶点。B7-H3在T细胞激

活期间在免疫系统中发挥双重作用,充当T细胞共刺激/共抑制免疫调节蛋白,发挥促进肿瘤迁移、侵袭、转移、耐药和代谢等功能^[58]。

目前,尚无靶向B7-H3的药物上市,大部分临床研究集中在靶向B7-H3的ADC类药物上。DS-7300a (ifinatumab deruxtecan, I-DXd)是最早探索SCLC治疗的B7-H3的ADC药物,II期IDEate-Lung01研究^[59]中期分析显示,在8 mg/kg和12 mg/kg两个剂量组中,主要终点ORR分别为26.1%和54.8%,mPFS分别为4.2和5.5个月,mOS分别为9.4和11.8个月,12 mg/kg剂量组显示出更好的疗效,且安全可耐受。因此,12 mg/kg已被确定是目前开展的III期研究IDEate-Lung02的推荐剂量,探索I-DXd对比标准二线治疗在接受过一线含铂化疗的复发性ES-SCLC的疗效和安全性^[60]。靶向B7-H3的ADC药物HS-20093治疗复发性SCLC的研究^[61]和HS-20093对比拓扑替康治疗复发性SCLC的III期研究ARTEMIS-008(NCT06498479)也正在进行。

4 结 语

通过回顾目前SCLC免疫治疗的临床应用进展,PD-1/PD-L1抑制剂确实前所未有地改善了SCLC患者的生存、预后,但客观上仍无法满足临床需求。通过回顾性分析目前的免疫治疗生物标志物,仍无法确定可在临床迅速应用的理想标志物,SCLC免疫治疗的前景仍面临巨大的挑战。首先,需要多维度深入探索有效的免疫治疗生物标志物并进行临床转化,精准识别潜在优势人群,才能有效推动SCLC免疫治疗精准高效。其次,需要注重免疫治疗的联合模式,既要不断优化免疫治疗与化疗、放疗、抗血管生成等传统治疗的联合,又要积极探索和各种新型免疫靶点药物的联合。目前针对ES-SCLC一线治疗,化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂已成为标准模式,进一步联合抗血管生成治疗可以带来更高的OS获益。对于LS-SCLC,期待正在进行的几项III期研究能带来最佳的放化疗与免疫治疗的联合方式。对于复发/难治性SCLC,大部分存在PD-1/PD-L1抑制剂耐药,靶向TIGIT、LAG-3、B7-H3等新型免疫检查点的抑制剂,以及靶向DLL3等SCLC高表达分子的BiTE、CAR-T和CAR-NK细胞等治疗方法将带来新的希望。最后,需要全程管理免疫治疗的安全性。在联合放疗或免疫治疗过程中,ICI相关性肺炎的风险会明显升高^[62]。在SCLC免疫治疗过程中,在注重疗效的同时更应该注意安全性的全程管理。新型ICI具有更多独特的不良反应,需要特别注意。

尽管SCLC的免疫治疗仍面临许多挑战,但随着

新技术的不断涌现和研究的持续深入,其未来的治疗前景依然充满希望。通过不断筛选有效的生物标志物,优化现有的治疗策略,开发新型免疫疗法,探索更有效的联合治疗手段,结合多学科协作及个体化治疗的理念,相信SCLC患者的生存将得到持续改善。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] MCNAMEE N, DA SILVA I P, NAGRIAL A, *et al.* Small-cell lung cancer-an update on targeted and immunotherapies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8129[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37175833/>. DOI:10.3390/ijms24098129.
- [3] LU S, YU Y F, YANG Y. Retrospect and prospect for lung cancer in China: clinical advances of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S21-S30. DOI:10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s02.
- [4] QIANG M, LIU H Y, YANG L, *et al.* Immunotherapy for small cell lung cancer: the current state and future trajectories[J/OL]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 355[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39152301/>. DOI:10.1007/s12672-024-01119-5.
- [5] 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.
- [6] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y B, *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.
- [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] 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 Oncol*, 2020, 15(4): 618-627. DOI:10.1016/j.jtho.2019.12.109.
- [9] OWONIKOKO T K, 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. DOI:10.1200/JCO.20.02212.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] CHENG Y, FAN Y, ZHAO Y Q, *et al.* Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1073-1085. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.03.008.
- [14] CHENG Y, ZHANG W, WU L, *et al.* Toripalimab plus chemotherapy as a first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer: the phase 3 EXTENTORCH randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2024: e245019[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39541202/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.5019.
- [15] CHENG Y, CHEN J H, ZHANG W, *et al.* Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(10): 2967-2976. DOI:10.1038/s41591-024-03132-1.
- [16] KANG R T, MA J L, AI B, *et al.* Efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with ES-SCLC: a systematic review and network meta-analysis of RCTs and RWSs[J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(33): 2375-2385. DOI: 10.1111/1759-7714.15458.
- [17] RECK M, DZIADZIUSZKO R, SUGAWARA S, *et al.* Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study[J/OL]. *Lung Cancer*, 2024, 196: 107924 [2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39306923/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.107924.
- [18] GOLDMAN J W, DVORKIN M, CHEN Y B, *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. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
- [19] 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.
- [20] CHENG Y, SPIGEL D R, CHO B C, *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14): 1313-1327. DOI:10.1056/NEJMoa2404873.
- [21] SENAN S, SPIGEL D R, CHO B C, *et al.* LBA81 Durvalumab (D) as consolidation therapy in limited-stage SCLC (LS-SCLC): Outcomes by prior concurrent chemoradiotherapy (cCRT) regimen and prophylactic cranial irradiation (PCI) use in the ADRIATIC trial[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: S1267-S1268. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2324.
- [22] HIGGINS K, HU C, ROSS H J, *et al.* Concurrent chemoradiation ± atezolizumab (atezo) in limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC): results of NRG oncology/alliance LU005[J/OL]. *Int J Radiat Oncol*, 2024, 120(2): S2[2025-01-05]. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.08.013>. DOI:10.1016/j.ijrobp.2024.08.013.
- [23] CHENG Y, WANG H, MIN X, *et al.* 198P Adebrelimab with concurrent chemoradiation (cCRT) for limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC): Safety Run-in results of a phase III trial[J/OL]. *ESMO Open*, 2024, 9: 102771[2025-01-05]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102771>. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102771.
- [24] RIMNER A, LAI W V, CALIFANO R, *et al.* Rationale and design of the phase 3 KEYLYNK-013 study of pembrolizumab with concurrent chemoradiotherapy followed by pembrolizumab with or without olaparib for limited-stage small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(5): e325-e329. DOI:10.1016/j.clc.2022.04.005.
- [25] LONGO V, CATINO A, MONTRONE M, *et al.* What are the biomarkers for immunotherapy in SCLC? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11123[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681779/>. DOI:10.3390/ijms222011123.
- [26] 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.
- [27] PAZ-ARES L, GARASSINO M C, CHEN Y B, *et al.* Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in extensive-stage small cell lung cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 expression and tissue tumor mutational burden[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4): 824-835. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1689.
- [28] CALIMAN E, FANCELLI S, PETRONI G, *et al.* Challenges in the treatment of small cell lung cancer in the era of immunotherapy and molecular classification[J]. *Lung Cancer*, 2023, 175: 88-100. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.11.014.
- [29] SHOLL L M, HIRSCH F R, HWANG D, *et al.* The promises and challenges of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: a perspective from the international association for the study of lung cancer pathology committee[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(9): 1409-1424. DOI:10.1016/j.jtho.2020.05.019.
- [30] RUDIN C M, KIM H R, NAVARRO A, *et al.* Exploratory biomarker analysis of the phase 3 KEYNOTE-604 study of pembrolizumab plus etoposide for extensive-stage SCLC[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 8503[2025-01-05]. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8503. DOI:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8503.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] BAINE M K, HSIEH M S, VICTORIA LAI W, *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. DOI:10.1016/j.jtho.2020.09.009.
- [34] GAY C M, ALLISON STEWART C, 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.
- [35] XIE M C, CHUGH P, BROADHURST H, *et al.* Abstract CT024: durvalumab (D) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): exploratory analysis of SCLC molecular subtypes in CASPIAN[J/OL]. *Cancer Res*, 2022, 82(12_Suppl): CT024 [2025-01-05]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2022-ct024>. DOI: 10.1158/1538-7445.am2022-ct024.
- [36] 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/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 67[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31253167/>. DOI:10.1186/s13045-019-0753-2.
- [37] CHEN Y B, FANG Z Y, TANG Y, *et al.* Integrative analysis of multi-omics data reveals the heterogeneity and signatures of immune therapy for small cell lung cancer[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(12): e620[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34923768/>. DOI:10.1002/ctm2.620.
- [38] OTT P A, BANG Y J, PIHA-PAUL S A, *et al.* T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: keynote-028[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 318-327. DOI:10.1200/JCO.2018.78.2276.
- [39] ROPER N, VELEZ M J, CHIAPPORI A, *et al.* Notch signaling and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in relapsed small cell lung cancer [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3880[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162872/>. DOI: 10.1038/s41467-021-24164-y.
- [40] CHENG Y, HAN L, WU L, *et al.* Abstract 6390: exploratory biomarker analysis of phase 3 ASTRUM-005 study: serplulimab versus placebo plus chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6_Suppl): 6390.DOI:10.1158/1538-7445.am2024-6390.
- [41] 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.
- [42] GONG Y L, PANG Q S, YU R, *et al.* Abstract CT255: AdvanTIG-204: a phase 2, multicenter, randomized, 3-arm, open-label study investigating the preliminary efficacy and safety of ociperlimab (anti-TIGIT) + tislelizumab (anti-PD-1) + concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with untreated limited-stage small cell lung cancer (SCLC)[J/OL]. *Cancer Res*, 2024, 84(7_Suppl): CT255[2025-01-05]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2024-ct255>. DOI:10.1158/1538-7445.am2024-ct255.
- [43] SANDS J, RECK M, NAVARRO A, *et al.* KeyVibe-008: Randomized, phase 3 study of first-line vibostolimab plus pembrolizumab plus etoposide/platinum versus atezolizumab plus EP in extensive-stage small cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): TPS8606[2025-01-05]. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.tps8606. DOI:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.tps8606.
- [44] WORKMAN C J, CAULEY L S, KIM I J, *et al.* Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5450-5455. DOI:10.4049/jimmunol.172.9.5450.
- [45] SUN H, DAI J W, ZHAO L S, *et al.* Lymphocyte activation gene-3 is associated with programmed death-ligand 1 and programmed cell death protein 1 in small cell lung cancer[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1468[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734020/>. DOI:10.21037/atm-21-4481.
- [46] SCHÖFFSKI P, TAN D S W, MARTÍN M, *et al.* Phase I / II study of the LAG-3 inhibitor ieramilimab (LAG525) ± anti-PD-1 spartalizumab (PDR001) in patients with advanced malignancies[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e003776[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35217575/>. DOI:10.1136/jitc-2021-003776.
- [47] JIANG H P, NI H Q, ZHANG P, *et al.* PD-L1/LAG-3 bispecific antibody enhances tumor-specific immunity[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1943180[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34239776/>. DOI:10.1080/2162402X.2021.1943180.
- [48] LEONETTI A, FACCHINETTI F, MINARI R, *et al.* Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges[J]. *Cell Oncol*, 2019, 42(3): 261-273. DOI: 10.1007/s13402-019-00441-3.
- [49] TANAKA K, ISSE K, FUJIHARA 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.
- [50] 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.
- [51] JOHNSON M L, ZVIRBULE Z, LAKTIONOV K, *et al.* Rovalpituzumab tesirine as a maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage-SCLC: results from the phase 3 MERU study[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1570-1581. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.03.012.
- [52] AHN M J, CHO B C, FELIP E, *et al.* Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22): 2063-2075. DOI:10.1056/NEJMoa2307980.
- [53] SANDS J, CHO B C, AHN M J, *et al.* OA10.03 tarlatamab sustained clinical benefit and safety in previously treated SCLC: DeLLphi-301 phase 2 extended follow-up[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S30-S31. DOI:10.1016/j.jtho.2024.09.057.
- [54] WERMKE M, FELIP E, KUBOKI Y, *et al.* First-in-human dose-escalation trial of BI 764532, a delta-like ligand 3 (DLL3)/CD3 IgG-like T-cell engager in patients (pts) with DLL3-positive (DLL3⁺) small-cell lung cancer (SCLC) and neuroendocrine carcinoma (NEC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 8502. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.8502.
- [55] CHOUDHURY N J, BELTRAN H, JOHNSON M L, *et al.* OA10.06 impact of brain metastases on safety and efficacy of MK-6070, a DLL3-targeting T cell engager, in small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S32-S33. DOI:10.1016/j.jtho.2024.09.060.
- [56] ZHOU D, BYERS L A, SABLE B, *et al.* Clinical pharmacology profile of AMG 119, the first chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy targeting delta-like ligand 3 (DLL3), in patients with relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(3): 362-370. DOI:10.1002/jcph.2346.

- [57] CARVAJAL-HAUSDORF D, ALTAN M, VELCHETI V, *et al.* Expression and clinical significance of PD-L1, B7-H3, B7-H4 and TILs in human small cell lung cancer (SCLC)[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 65[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850021/>. DOI:10.1186/s40425-019-0540-1.
- [58] FABRIZIO F P, MUSCARELLA L A, ROSSI A. B7-H3/CD276 and small-cell lung cancer: What's new?[J/OL]. *Transl Oncol*, 2024, 39: 101801[2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865049/>. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101801.
- [59] RUDIN C M, AHN M J, JOHNSON M, *et al.* OA04.03 ifinamab deruxtecan (I-DXd) in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): interim analysis of ideate-lung01[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S15-S16. DOI:10.1016/j.jtho.2024.09.033.
- [60] OWONIKOKO T K, BYERS L A, CHENG Y, *et al.* IDEate-Lung02: A phase 3, randomized, open-label study of ifinamab deruxtecan (I-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in relapsed small cell lung cancer (SCLC)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): TPS8126. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS8126.
- [61] WANG J, DUAN J C, SUN Y P, *et al.* ARTEMIS-001: Data from a phase 1a/b study of HS-20093 in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC)[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 8093 [2025-01-05]. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8093. DOI:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8093.
- [62] FU Y, ZHENG Y, WANG P P, *et al.* Toxicities of immunotherapy for small cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 603658 [2025-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136376/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.603658.

[收稿日期] 2025-01-04

[修回日期] 2025-01-16

[本文编辑] 党瑞山