



Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer

Han Han, Yuchen Chen, Xiyong Wang*

Oncology Department, Suzhou Hospital of Anhui Medical University (Suzhou Municipal Hospital of Anhui Province), Suzhou, China

Email address:

hanh0109@163.com (Han Han), 1955450246@qq.com (Yuchen Chen), wangxiyong@ahmu.edu.cn (Xiyong Wang)

*Corresponding author

To cite this article:

Han Han, Yuchen Chen, Xiyong Wang. (2024). Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. *Science Discovery*, 12(3), 63-67. <https://doi.org/10.11648/j.sd.20241203.15>

Received: 14 May 2024; **Accepted:** 17 June 2024; **Published:** 19 June 2024

Abstract: Small cell lung cancer has high malignant degree, rapid progression and poor prognosis, and has lacked effective treatment strategies for a long time. In the past, the treatment strategy for small cell lung cancer has been dominated by chemotherapy and radiotherapy, and although first-line treatment is highly effective, the vast majority of patients will relapse and become resistant within a year. In recent years, the application and research of immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer have been increasing, bringing new hope for survival of small cell lung cancer patients, multiple clinical trials have demonstrated long-lasting efficacy and clinical activity of programmed death receptor/ligand-1 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 in small cell lung cancer. The main immune checkpoint inhibitors that have been well studied in small cell lung cancer are Nivolumab, Pembrolizumab, Serplumab, Tislelizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Adebrelimab and Ipilimumab. In this paper, the research progress of these drugs is reviewed, and the research progress of the combined application of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy, radiotherapy, PARP inhibitors, WEE1 inhibitors, etc. The final results showed that immune checkpoint inhibitors brought survival benefits to patients with small cell lung cancer. However, due to the particularity of this disease, the survival time is still shorter than that of non-small cell lung cancer. It is expected that follow-up studies can further extend the survival time of patients.

Keywords: Small Cell Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Clinical Trial

免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌中的研究进展

韩寒, 陈雨晨, 王西勇*

安徽医科大学附属宿州医院肿瘤内科, 宿州, 中国

邮箱

hanh0109@163.com (韩寒), 1955450246@qq.com (陈雨晨), wangxiyong@ahmu.edu.cn (王西勇)

摘要: 小细胞肺癌恶性程度高、进展快, 预后较差, 长期以来缺乏有效的治疗策略。在过去, 小细胞肺癌的治疗策略一直以化疗和放疗为主, 尽管一线治疗有效率高, 绝大多数的患者都会在一周内复发和耐药。近几年来, 免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌中的应用及研究日益增多, 给小细胞肺癌患者带来了新的生存希望, 多项临床试验显示了程序性死亡受体/配体-1和细胞毒性T淋巴细胞抗原-4对小细胞肺癌持久的疗效和临床活性。在小细胞肺癌领域中研究较多的免疫检查点抑制剂包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、斯鲁利单抗、替雷利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、阿得贝利单抗和伊匹木单抗。本文对这些药物的研究进展进行了综述, 并探索免疫检查点抑制剂与化疗、放疗、PARP抑制剂、WEE1抑制剂等的联合应用中的研究进展。最终表明免疫检查点抑制剂为小细胞肺癌患者带来了生存获益, 但由于该疾病的特殊性, 生存时间相对于非小细胞肺癌仍较短, 期待后续研究可以进一步延长患者的生存期。

关键词: 小细胞肺癌, 免疫检查点抑制剂, 临床试验

1. 引言

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种高度恶性的神经内分泌癌, 占支气管源性肺癌确诊病例的15%~20%, 其特点是快速增殖、高生长率和早期发生的广泛转移。SCLC初期治疗对细胞毒性药物高度敏感, 然而常在短时间内复发。长期以来, SCLC治疗效果差, 预后欠佳, 2018年纳武利尤单抗获批适应症, 开创了免疫治疗的新时代。现就近年来关于免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) 治疗小细胞肺癌的进展进行综述。

2. 免疫检查点抑制剂作用机制

在SCLC领域中常见ICIs主要分为程序性死亡蛋白1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抗体、程序性死亡配体1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抗体、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抗体三类。研究表明, 肿瘤细胞表面表达的PD-L1与T细胞表面的PD-1受体结合后可导致T细胞功能失活, 从而阻止T细胞杀死肿瘤细胞。另外肿瘤细胞表面的CTLA-4可通过与T细胞表面受体CD80/86结合, 阻断T细胞活化的第二信号通路, 从而阻止T细胞介导的免疫功能 [1]。ICIs可通过阻断上述通路, 提高T细胞的杀伤能力, 从而杀灭肿瘤细胞。

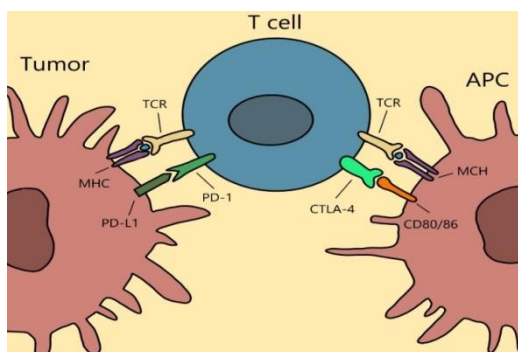


图1 常见的免疫检查点抑制剂有关机制。

3. 免疫检查点抑制剂在SCLC中的应用

1999年1月, Maddison P发表在《THE LANCET》上的文章首次揭示了SCLC患者生存与免疫之间的关系 [2], 该文章表明自身的免疫反应延缓了肿瘤的生长, 自此拉开了小细胞肺癌免疫治疗的序幕。

3.1. PD-1抗体

3.1.1. 纳武利尤单抗 (Nivolumab)

纳武利尤单抗是由百时美施贵宝公司研制的一款抗PD-1受体的全人源单克隆抗体, 商品名欧狄沃。CheckMate-032 (NCT01928394) 是一项开放标签的I/II期临床研究, 旨在评估纳武利尤单抗单药对比纳武利尤联合伊匹木单抗双免疫治疗复发性SCLC的疗效和安全性 [3]。其中98名患者被随机分配至纳武利尤单抗组, 10%的患者达到了客观缓解, 53%的患者发生了治疗相关不良反应, 常见的有皮

肤瘙痒 (11%)、疲劳 (10%) 和腹泻 (7%)。在CheckMate-032研究中, 纳武利尤单抗展现了一定的临床获益, 基于本试验的结果美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速批准纳武利尤单抗用于接受过铂类化疗及至少一种其他疗法后进展的 SCLC。然而接下来的CheckMate-331 试验却宣告失败。CheckMate-331 (NCT01928394) 是一项III期临床试验, 比较了纳武利尤单抗对比标准化疗在SCLC患者二线治疗中的疗效。研究结果显示, 在中位总生存期 (median overall survival, mOS)、中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 和客观缓解率 (objective response rate, ORR) 方面, 纳武利尤单抗均不优于标准化疗组 (mOS: 7.5个月 VS. 8.4个月 $P=0.11$, mPFS: 1.4个月 VS. 3.8个月, ORR: 13.7% VS. 16.5%) [4]。2021年, 百时美施贵宝公司主动向FDA撤回了纳武利尤单抗在SCLC中的适应症。虽然在单药研究中纳武利尤单抗未能获得成功, 但是在联合治疗中它具有一定的优势。2020 ASCO大会上汇报的ECOG-ACRIN EA5161 (NCT03382561) 研究是一项纳武利尤单抗联合标准化疗对比标准化疗一线治疗广泛期SCLC的II期临床研究。与单独化疗相比, 纳武利尤单抗联合化疗显著改善了PFS和OS, 两组的mPFS分别为5.5个月和4.6个月 ($P=0.012$), mOS分别为11.3个月和8.5个月 ($P=0.038$), ORR分别为52.29%和47.71%, 与治疗相关的3/4级不良反应发生率分别为77%和62% [5]。

3.1.2. 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)

帕博利珠单抗, 又名K药, 由默沙东公司研发, 于2014年9月4日获FDA批准上市。KEYNOTE-028 (NCT02054806) 是一项Ib期临床研究, 主要探讨了帕博利珠单抗在PD-L1表达阳性的晚期实体瘤患者中的应用, 其中SCLC队列共入组了24例患者。数据显示, 该队列的ORR达到33.3%, 中位缓解持续时间 (median Duration of Response, mDoR) 为19.4个月, mPFS为1.9个月, mOS为9.7个月, 24例患者均有不良事件发生, 最常见的不良反应为乏力和咳嗽 [6]。KEYNOTE-158 (NCT02628067) 是一项多队列、开放标签、非随机的II期临床研究, 其中SCLC组共纳入107例患者, ORR为18.7%, mPFS为2.0个月, mOS为8.7个月; 在PD-L1表达阳性的人群中, ORR达到35.7% [7]。III期研究KEYNOTE-604 (NCT03066778) 共纳入453名SCLC患者。结果提示, 与安慰剂联合EP方案相比, 帕博利珠单抗联合EP方案化疗显著改善PFS ($HR=0.75$, $P=0.0023$), 12个月PFS率达到13.6%, 明显高于对照组的3.1%。同时患者的24月OS率也显著延长, 但OS差异不具有统计学意义 ($HR=0.80$, $P=0.0164$) [8]。

3.1.3. 斯鲁利单抗 (Serplulimab)

斯鲁利单抗是由复宏汉霖自主研发的一款国产PD-1单抗。有关斯鲁利单抗联合化疗一线治疗广泛期SCLC的ASTRUM-005研究 (NCT04063163), 打开了SCLC免疫治疗的新格局。这是一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 共纳入585例符合条件的患者, 随机2:1分配斯鲁利单抗联合化疗组或安慰剂联合化疗组 [9]。在2022年欧洲肿瘤内科学会亚洲年会 (ESMO ASIA) 上, 报告了该研究的最新结果, 截止2022年12月, ASTRUM-005研究的中位随访时间为19.8个月, 斯鲁利单抗联合化疗显著延长了患者的OS (mOS, 15.8个月 vs 11.1

个月， $P<0.001$) [10]。基于此研究，2023年1月17日，国家药品监督管理局批准斯鲁利单抗联合依托泊苷和卡铂用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗。

3.1.4. 替雷利珠单抗 (Tislelizumab)

替雷利珠单抗是百济神州自主研发的一款人源化IgG4抗PD-1单克隆抗体，在既往针对晚期非小细胞肺癌的多项研究中展现出良好的治疗效果，因此，关于替雷利珠单抗治疗小细胞肺癌的研究也应运而生。RATIONALE-312是一项对比替雷利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗方案治疗广泛期SCLC患者的III期临床试验。在2023WCLC大会上，公布了此项研究中位随访14.2个月的数据 [11]，与单独化疗相比，替雷利珠单抗联合化疗显著改善了PFS和OS，两组的mPFS分别为4.8个月和4.3个月 ($P<0.0001$)，mOS分别为15.5个月和13.5个月 ($P=0.0035$)。替雷利珠单抗3年OS率更是达到了25%，ORR达68.3%，给更多广泛期SCLC患者带来了长生存希望。

3.2. PD-L1抗体

3.2.1. 阿替利珠单抗 (Atezolizumab)

阿替利珠单抗，简称T药，由罗氏公司研发，是一种人源化单克隆抗体，2016年5月18日获FDA批准上市。PCD4989g (NCT01375842) 是一项探讨阿替利珠单抗用于晚期或转移性实体瘤和血液恶性肿瘤的I期临床研究，针对广泛期SCLC，共入组17例患者。2017年数据截止时，部分患者仍处于反应状态，继续接受治疗 [12, 13]。在后续的II/III期临床研究中，阿替利珠单抗表现出了不凡的反应。2018年IMpower133研究(NCT01375842)的结果公布，表明在广泛期SCLC患者的标准一线化疗方案中，加入阿替利珠单抗能显著延长患者的OS (mOS, 12.3个月 vs 10.3个月, $P=0.007$)和PFS (mPFS, 5.2个月 vs 4.3个月, $P=0.02$) [14]。在二线治疗中，相比于常规化疗，阿替利珠单抗并未获益 (mOS: 8.7个月 vs 9.5个月, $P=0.60$) [15]。目前，FDA批准阿替利珠单抗联合EP方案作为广泛期SCLC一线治疗推荐。

3.2.2. 度伐利尤单抗 (Durvalumab)

度伐利尤单抗商品名英飞凡，简称I药，是由英国阿斯利康公司研发的国内第一款获批的PD-L1免疫治疗

药。BALTIC研究(NCT02937818)是一项II期队列研究，评估了度伐利尤单抗联合CTLA-4抑制剂tremelimumab在铂类难治性/耐药SCLC患者中的疗效。最终有21例患者接受治疗，ORR为9.5%，mPFS和mOS分别为1.9和6.0个月，6个月的PFS率和1年的OS率分别为13.1%和32.7%，双免疫联合治疗在铂类难治性/耐药的SCLC患者中显示出较好的抗肿瘤活性 [16]。2019年CASPIAN研究 (NCT03043872) 的结果也印证了度伐利尤单抗应用于SCLC患者的良好效果。CASPIAN研究表明，在常规化疗方案中加入度伐利尤单抗可以提高患者的疗效，联合治疗的OS显著延长近3个月，客观缓解率高达68% [17]。NCCN、CSCO指南将度伐利尤单抗联合EP方案列入ED-SCLC一线治疗推荐。

3.2.3. 阿得贝利单抗 (Adebrelimab)

阿得贝利单抗是恒瑞医药自主研发的人源化抗PD-L1单克隆抗体。CAPSTONE-1 (NCT03711305) 是一项随机、双盲、安慰剂对照的III期试验，研究共纳入462例符合条件的患者，随机1:1分配至阿得贝利单抗联合化疗组或安慰剂联合化疗组。最终中位随访时间为13.5个月，阿得贝利单抗组和安慰剂组的mOS分别为15.3个月和12.8个月 ($P=0.0017$)，39%的阿得贝利单抗组患者和28%的安慰剂组患者发生了治疗相关的严重不良事件 [18]。研究表明，在ES-SCLC患者中，在化疗中加入阿得贝利单抗展现了良好生存获益，并且不良反应相较于安慰剂组没有显著增加。目前，有关阿得贝利单抗应用于局限期SCLC临床试验也正在积极开展中。

3.3. CTLA-4抗体

伊匹木单抗 (Ipilimumab)：伊匹木单抗是由美国百时美施贵宝公司开发的一种重组人源化单克隆抗体。CA184-156 (NCT01450761) 是一项III期研究，对比了伊匹木单抗或安慰剂联合EP方案治疗广泛期SCLC的疗效。最终954例患者1:1随机分配至伊匹木单抗联合EP方案组或安慰剂联合EP方案组，最终伊匹单抗组的OS、PFS、ORR相较于化疗组均无显著改善，不良反应却增加，这一阴性结果提示一线化疗加入CTLA-4抗体未能改善患者生存结局 [19]。

表1 SCLC的常见免疫检查点治疗临床试验及结果。

study	phase	Study design	Key findings	HR (95%CI)	ClinicalTrials.gov
CheckMate-032	I/II	N vs N+T	ORR: 10%	/	NCT01928394
CheckMate-331	III	N vs CT	mOS: 7.5 mon vs 8.4 mon	0.86 (0.72-1.04)	NCT01928394
EA5161	II	N vs N+CT	mPFS: 5.5 mon vs 4.6 mon	0.65 (0.46-0.91)	NCT03382561
KEYNOTE-028	Ib	P	mOS: 9.7 mon	/	NCT02054806
KEYNOTE-158	II	P	mOS: 8.7 mon	/	NCT02628067
KEYNOTE-604	III	P+ CT vs placebo +CT	mPFS: 4.5 mon vs 4.3 mon	0.75 (0.61-0.91)	NCT03066778
ASTRUM-005	III	S+CT vs placebo +CT	mOS: 15.8 mon vs 11.1 mon	0.62 (0.50-0.76)	NCT04063163
RATIONAL-312	III	Ti+CT vs CT	mPFS: 4.8 mon vs 4.3 mon	0.63 (0.51-0.78)	/
PCD4989g	I	A	TRAEs: 64.7%	/	NCT01375842
Impower 133	III	A+CT vs CT	mOS: 12.3 mon vs 10.3 mon	0.70 (0.54-0.91)	NCT01375842
IFCT-1603	II	A vs CT	6w ORR: 2.3 %	/	NCT03059667
BALTIC	II	D + T	ORR: 9.5 %	/	NCT02937818
CASPIAN	III	D+CT vs CT	mOS: 13.0 mon vs 10.3 mon	0.73 (0.59-0.91)	NCT03043872
CAPSTONE-1	III	Ad+CT vs placebo + CT	mOS: 15.3 mon vs 12.8 mon	0.72 (0.58-0.90)	NCT03711305
CA184-156	III	T+CT vs placebo +CT	mOS: 11.0 mon vs 10.9 mon	0.94 (0.81-1.09)	NCT01450761

A: Atezolizumab; Ad: Adebrelimab; D: Durvalumab; I: Ipilimumab; N: Nivolumab; P: Pembrolizumab; T: Tremelimumab; Ti: Tislelizumab; S: Serplulimab ; CT: chemotherapy

3.4. 其他免疫检查点抑制剂

除上述常见的免疫检查点外,近些年来,新型免疫检查点的问世给小细胞肺癌的免疫治疗带来更多可能。TIGIT [20]、LAG3 [21]、TIM-3 [22]、NKG2A [23]等不断被发现并逐渐开发出相应的ICIs药物,相关临床研究也在不断开展中。替瑞利尤单抗(Tiragolumab)是由罗氏公司开发的一款全人源化单克隆抗体,靶向结合于免疫细胞上的蛋白受体TIGIT。在SCLC领域,III期SKYSCRAPER-02 (NCT04256421)正在进行中。490名患者随机1:1分配至阿替利珠单抗化疗联合或不联合tiragolumab组,该研究未能达到主要终点,中位PFS分别为5.4个月和5.6个月 [24]。

4. SCLC的联合治疗

4.1. 免疫联合放疗

放射治疗是常见的肿瘤治疗模式,一些研究表明,免疫治疗可以增强放疗的远隔效应 [25],即照射肿瘤局部病灶时,照射靶区之外的肿瘤病灶也会缩小。同时,放疗照射又可以增强机体免疫系统识别肿瘤细胞的能力 [26]。James W Welsh等人于2019年发表了一项关于帕博利珠单抗联合胸部放疗用于化疗后的广泛期SCLC的I期临床研究,此研究共入组38例患者,中位随访时间7.3个月,最终mOS和mPFS分别为8.4个月和6.1个月,无4~5级不良反应 [27]。

4.2. 免疫联合放化疗

研究发现化疗和放疗可以通过增强肿瘤细胞的免疫原性、增强MHC-I的表达、直接激活NK细胞等免疫效应因子以及靶向免疫抑制细胞来促进免疫应答 [28, 29]。因此,在SCLC的治疗中,可以通过联合放化疗优化免疫治疗的疗效。James W Welsh等人于2020年发表了一项帕博利珠单抗联合同步放化疗治疗局限期SCLC的1/2期试验结果,共入组40例患者,中位随访时间为23.1个月,mPFS为19.7个月,mOS为39.5个月 [30]。该研究展现了免疫联合放化疗的显著优势。

4.3. 免疫联合PARP抑制剂

PARP是真核细胞中一种DNA损伤修复酶。与正常肺上皮细胞和其他组织学亚型肺癌相比,它在SCLC中相对高表达,因此可以作为SCLC潜在的治疗靶点。PARP抑制剂可诱导肿瘤细胞内DNA损伤增加,提高肿瘤细胞表面PD-L1的表达 [31],从而增强机体免疫细胞的活性。Triparna Sen等人进行的一项临床前研究表明,在多种免疫活性SCLC体内模型中,当PARP或CHK1(细胞周期检查点激酶1)被抑制时,机体PD-L1抗体的抗肿瘤作用得到了显著增强,细胞毒性T细胞的活性也得到了显著提高 [32]。

4.4. 免疫联合WEE1抑制剂

WEE1是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,主要通过抑制CKD1(细胞周期蛋白依赖性激酶1)的活性来调节细胞周期进程,从而为DNA修复提供时间 [33]。有研究表明,

在SCLC小鼠模型中,WEE1抑制剂可通过同时激活STING和STAT1这两条通路来增强PD-L1抗体的抗肿瘤免疫反应 [34]。WEE1抑制剂联合PD-L1抗体是一种充满前景的SCLC免疫治疗方法。

5. 小结

综上所述,SCLC恶性程度高,虽然免疫治疗的出现带来了新的治疗格局,但相比与非小细胞肺癌,其生存时间依然较短,且目前只有少数ICIs获批临床适应症,这可能是由于SCLC自身的肿瘤微环境导致。大量研究表明,ICIs有其独特的适用人群,如PD-1/PD-L1抗体在PD-L1高表达患者中获益更大,而SCLC患者肿瘤组织的PD-L1往往低表达或为阴性。这些因素阻碍着免疫治疗在SCLC中的发展,需要我们进一步探寻适合预测SCLC免疫治疗疗效的标志物,以便筛选获益人群。随着更多临床试验的开展,期待SCLC会有更好的治疗前景。

参考文献

- [1] ROWSHANRAVAN B, HALLIDAY N, SANSOM D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy [J]. *Blood*, 2018, 131(1): 58-67.
- [2] MADDISON P, NEWSOM-DAVIS J, MILLS K R, et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma [J]. *Lancet*, 1999, 353(9147): 117-8.
- [3] ANTONIA S J, LÓPEZ-MARTÍN J A, BENDELL J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 883-95.
- [4] SPIGEL D R, VICENTE D, CIULEANU T E, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331(☆) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 631-41.
- [5] LEAL T, WANG Y, DOWLATI A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161 [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(15_suppl): 9000-.
- [6] 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): 3823-9.
- [7] CHUNG H C, PIHA-PAUL S A, LOPEZ-MARTÍN 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): 618-27.
- [8] 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): 2369-79.

- [9] 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): 1223-32.
- [10] CHENG Y, HAN L, WU L, et al. Updated results of first-line serplulimab versus placebo combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: An international multicentre phase III study (ASTRUM-005) [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1562-S.
- [11] CHENG Y, FAN Y, ZHAO Y, 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.
- [12] CHIANG A C, SEQUIST L V D, GILBERT J, et al. Clinical Activity and Safety of Atezolizumab in a Phase 1 Study of Patients With Relapsed/Refractory Small-Cell Lung Cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(5): 455-63.e4.
- [13] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-7.
- [14] 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): 2220-9.
- [15] PUJOL J L, 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): 903-13.
- [16] BONDARENKO I, JUAN-VIDAL O, PAJKOS G, et al. Preliminary efficacy of durvalumab plus tremelimumab in platinum-refractory/resistant ED-SCLC from arm A of the phase II BALTIC study [J]. *Annals of Oncology*, 2018, 29: viii596.
- [17] 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): 1929-39.
- [18] WANG J, ZHOU C, YAO W, 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): 739-47.
- [19] 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): 3740-8.
- [20] CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2).
- [21] QIN S, XU L, YI M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155.
- [22] ANDERSON A C. Tim-3, a negative regulator of anti-tumor immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 213-6.
- [23] HAANEN J B, CERUNDOLO V. NKG2A, a New Kid on the Immune Checkpoint Block [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1720-2.
- [24] BRAZEL D, OU S I, NAGASAKA M. Tiragolumab (Anti-TIGIT) in SCLC: Skyscraper-02, a Towering Inferno [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2023, 14: 1-9.
- [25] ARINA A, GUTIONTOV S I, WEICHSELBAUM R R. Radiotherapy and Immunotherapy for Cancer: From "Systemic" to "Multisite" [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2777-82.
- [26] EL CHEDIAK A, SHAMSEDDINE A, BODGI L, et al. Optimizing tumor immune response through combination of radiation and immunotherapy [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(9): 165.
- [27] WELSH J W, HEYMACH J V, CHEN D, et al. Phase I Trial of Pembrolizumab and Radiation Therapy after Induction Chemotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 266-73.
- [28] GHIRINGHELLI F, APETOH L. The interplay between the immune system and chemotherapy: emerging methods for optimizing therapy [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(1): 19-30.
- [29] REITS E A, HODGE J W, HERBERTS C A, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-71.
- [30] WELSH J W, HEYMACH J V, GUO C, et al. Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab and Concurrent Chemoradiation Therapy for Limited-Stage SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(12): 1919-27.
- [31] STEWART R A, PILIÉ P G, YAP T A. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(24): 6717-25.
- [32] SEN T, RODRIGUEZ B L, CHEN L, et al. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 646-61.
- [33] DO K, DOROSHOW J H, KUMMAR S. Wee1 kinase as a target for cancer therapy [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(19): 3159-64.
- [34] TANIGUCHI H, CAESER R, CHAVAN S S, et al. WEE1 inhibition enhances the antitumor immune response to PD-L1 blockade by the concomitant activation of STING and STAT1 pathways in SCLC [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(7): 110814.