

胸部肿瘤专题

· 综述 ·

# 免疫检查点抑制剂联合治疗在小细胞肺癌中的研究进展\*

廖龙飞, 杨青青, 陈燕 综述, 肖洪涛<sup>△</sup> 审校

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 临床药学部 (廖龙飞、陈燕、肖洪涛); 610200 成都, 国家知识产权局专利局 专利审查协作四川中心 (杨青青)

**[摘要]** 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 以其恶性程度高、易转移、易复发、易耐药等特点而成为预后差的难治性癌症, 故极大地限制了新型治疗方法和药物的出现。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的问世打破了 SCLC 几十年来所依赖的依托泊苷联合铂类方案的传统治疗模式, 具有显著的治疗效果和广阔的应用前景。但同时, ICI 单药治疗效果不佳的问题也浮出水面。因此, ICI 与不同机制的 ICI、传统化疗药物、放射治疗、靶向药物、以及多种治疗方案联合应用方案应运而生, 以达到发挥协同作用、优势互补、降低不良反应等目的。本文对 ICI 单药或联合治疗 SCLC 的现有进展、不足以及未来的发展方向进行了阐述, 以期对临床工作和研究有所启示。

**[关键词]** 小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗

**[中图分类号]** R734.2; R730.51 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.09.013

**引文格式:** Liao LF, Yang QQ, Chen Y, et al. Research progress of immune checkpoint inhibitors in the combined treatment of small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(9): 806-812. [廖龙飞, 杨青青, 陈燕, 等. 免疫检查点抑制剂联合治疗在小细胞肺癌中的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(9): 806-812.]

## Research Progress of Immune Checkpoint Inhibitors in the Combined Treatment of Small Cell Lung Cancer

Liao Longfei, Yang Qingqing, Chen Yan, Xiao Hongtao

Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Liao Longfei, Chen Yan, Xiao Hongtao); Patent Examination Cooperation Sichuan Center of the Patent Office, CNIPA, Chengdu 610200, Sichuan, China (Yang Qingqing)

**Corresponding author:** Xiao Hongtao, E-mail: xht927@163.com

This study was supported by grants from the Health Commission of Sichuan Province (NO. 2019-801).

**[Abstract]** Small cell lung cancer (SCLC) has become a refractory cancer with poor prognosis due to its high degree of malignancy, easy metastasis, easy recurrence and easy drug resistance, which greatly restricts the emergence of new treatment methods and drugs. The situation was not broken until the emergence of immune checkpoint inhibitor (ICI) broke the traditional treatment mode with etoposide combined with platinum which SCLC has relied on for decades. ICI has remarkable therapeutic effect and broad application prospects. Meanwhile, the problem that the efficacy of ICI monotherapy was low also emerge. Therefore, ICI should be developed in combination with ICI of different mechanisms, traditional chemotherapy drugs, radiation therapies, targeted drugs and multiple therapeutic regimens, so as to play a synergistic role, complement

each other, and reduce adverse reactions. In this paper, research progress, deficiency and future development of ICI monotherapy or combined treatment for SCLC were reviewed, which is expected to enlighten clinical practice and research.

**[Key words]** Small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitor; Combined treatment

**[收稿日期]** 2019-12-19 **[修回日期]** 2020-05-11

**[基金项目]** \* 四川省卫健委干部保健科研课题 (编号: 2019-801)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>肖洪涛, E-mail: xht927@163.com

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种来源于支气管上皮细胞的强侵袭性神经内分泌肿瘤, 约占所有肺癌总数的 15%<sup>[1-2]</sup>。其特点为最初对放化疗较为敏感, 但恶性程度高, 易发生转移, 大部分患者都会出现复发和耐药, 预后极差<sup>[3-4]</sup>。因此, 近 30 年来对于局限期和广泛期小细胞肺癌 (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 的一线治疗方案无重大突破, 仍沿用依托泊苷联合铂类同步放疗的经典治疗方案, 而二线治疗拓扑替康疗效不佳<sup>[2,5]</sup>。近年来, 随着对肿瘤形成机制的深入研究, 研究者们发现肿瘤细胞能够促进免疫检查点分子活化来抑制免疫细胞发挥正常功能, 以此“躲避

捕杀”<sup>[6-7]</sup>。因此, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 可阻断两者结合以防止肿瘤细胞免疫逃逸, 有效延长肿瘤患者的总生存期 (overall survival, OS)<sup>[8]</sup>。ICI 的成功给 SCLC 的治疗模式带来了天翻地覆的变化, 但同时 ICI 单药治疗层出不穷的问题也限制了其疗效进一步的发挥。因此, ICI 联合治疗开始逐步成为当前研究主流趋势。研究 ICI 联用策略和效果将是未来治疗肺癌领域的重点、热点和难点。本文通过对 ICI 单药或联合治疗 SCLC 的临床试验进行总结归纳 (表 1), 对现有 ICI 治疗 SCLC 的进展、不足以及未来的发展方向进行阐述, 以期对临床工作和研究提供帮助。

表 1 已经完成和正在进行的免疫治疗用于 SCLC 的临床试验

Table 1. Completed and Ongoing Immunotherapy Trials in SCLC

Name of the study/ trial identifier	Phase	Treatment arm	Estimated primary completion date
CheckMate032	I / II	Nivolumab + ipilimumab	December 2017
CheckMate227	III	Nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy	May 2018
CheckMate451	III	Nivolumab vs nivolumab + ipilimumab vs placebo	October 2018
KEYNOTE028	I	Pembrolizumab	April 2016
KEYNOTE604	III	Pembrolizumab + EP vs EP	January 2019
IMpower133	III	Atezolizumab + placebo vs EC + placebo	September 2018
CASPAN	III	Durvalumab + tremelimumab + EP vs durvalumab + EP vs EP	September 2019
NCT02551432	II	Pembrolizumab + PTX	June 2020
NCT02701400	II	Tremelimumab + durvalumab vs tremelimumab + durvalumab + SBRT	October 2020
NCT02402920	I	Pembrolizumab + TRT	September 2017
NCT03041311	II	Atezolizumab + trilaciclib + EC vs atezolizumab + EC	October 2019

SCLC: Small cell lung cancer; EP: Etoposide + platinum; EC: Etoposide + carboplatin; PTX: Paclitaxel; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; TRT: Thoracic radiation therapy.

## 1 ICI 单药治疗 SCLC 现状

### 1.1 PD-1 抑制剂

程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 为表达在活化效应 T 细胞上的跨膜糖蛋白, 其拥有的配体称为程序性死亡配体-1 (programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)<sup>[9]</sup>。PD-L1 可与活化 T 细胞表面的 PD-1 结合抑制 T 细胞的免疫功能<sup>[10]</sup>。因此, 阻断、干扰 PD-1/PD-L1 信号通路是重新激活抗肿瘤免疫应答的关键。

纳武利尤单抗 (Nivolumab) 作为最早被 FDA 批准上市的 PD-1 抑制剂, 可应用于多种类型癌症。在 CheckMate032 研究中, Nivolumab 单药作为复发 SCLC 的三线或者更晚期治疗用药具有良好的疗效

和耐受性<sup>[11]</sup>。同样为 PD-1 抑制剂的帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 单药在 KEYNOTE. 028 试验中对 ES-SCLC 癌患者显示出了良好的疗效: 客观有效率 (objective response rate, ORR) 为 33%, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 9.8 个月<sup>[12]</sup>, 并且 Pembrolizumab 对 PD-L1 阳性表达的 SCLC 患者治疗效果更佳<sup>[13]</sup>。

### 1.2 PD-L1 抑制剂

阿特朱单抗 (Atezolizumab) 和德瓦鲁单抗 (Durvalumab) 均是针对 PD-L1 的人源化单克隆抗体。Atezolizumab<sup>[14]</sup> 单药对 SCLC 患者显示出了一定的抗肿瘤活性, 但经过进一步研究发现 Atezolizumab 单药作为 SCLC 患者的二线治疗方案与化疗相比, PFS 及 OS 均无显著性差异<sup>[15]</sup>。同时,

Durvalumab 单药以其对 SCLC 的显著疗效获得了 FDA 孤儿药资格认定,其与化疗联合治疗 ES-SCLC 的 III 临床试验“CASPIAN”也在紧锣密鼓地进行中<sup>[16]</sup>。

### 1.3 CTLA-4 抑制剂

细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 是表达于活化 T 淋巴细胞表面跨膜蛋白受体,可以与配体相结合在免疫反应的初期影响效应 T 淋巴细胞的激活与增殖<sup>[17]</sup>。伊匹单抗 (Ipilimumab) 和替西木单抗 (Tremelimumab) 作为 CTLA-4 抑制剂可以消除肿瘤细胞产生的抑制信息并激活抗肿瘤活性,但两者单药治疗肺癌的表现均不佳<sup>[9]</sup>。

## 2 ICI 单药在治疗 SCLC 中的局限性

### 2.1 不良反应

由 ICI 引起的独特的不良反应被称为免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs), 其与常规化疗导致的细胞毒性有非常大的区别: 其通常表现形式为患者发生免疫抑制反应, 如果及时地发现并进行处理可以逆转其不良反应所造成损伤, 但如果失败可能出现严重的不良反应甚至死亡<sup>[18]</sup>。KEYNOTE028 研究显示 Pembrolizumab 单药治疗 SCLC 时可加重自身免疫现象。在该试验中, 有 66.7% 患者出现 irAEs: 关节痛、乏力、皮疹、腹泻、疲劳等<sup>[19]</sup>。在 CheckMate032 研中, Nivolumab 也有类似的不良反应。而且, CTLA-4 抑制剂如 Ipilimumab 单独使用相比于 PD-1 抑制剂 (如 Nivolumab 和 Pembrolizumab), irAEs 的发生率更高。但如果两者联用, irAEs 的发生率将保持稳定, 不会增高<sup>[20]</sup>。

### 2.2 耐药机制

在免疫治疗中, 肿瘤细胞由于某种原因逐渐产生可以提前中和或消除针对肿瘤抗原的 T 细胞的过程, 称之为原发性或获得性耐药<sup>[21]</sup>。其机制与下面几个因素有关: 1) 免疫原性低的肿瘤细胞对于免疫治疗不敏感; 2) 某些肿瘤细胞可以破坏树突细胞的成熟与迁移以降低其抗原呈递作用, 减少 T 细胞产生; 3) 肿瘤细胞内在基因和通路的改变导致了与突变相关抗原的缺失, 以此消除 ICI 对于肿瘤抗原的封锁<sup>[22]</sup>; 4) IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  等作为重要的调节因子在肿瘤细胞的耐药性上起到关键作用: IFN- $\gamma$  信号通路的基因缺陷可以引起对 Ipilimumab 的耐药<sup>[23]</sup>, 导致其在 SCLC 治疗中效果不佳; TGF- $\beta$  形成的肿瘤微环境通过限制 T 细胞浸润来抑制抗肿瘤免疫

反应的发生<sup>[24]</sup>。

### 2.3 低响应性

临床研究表明, 肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 高的肿瘤患者使用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果较为理想, 利用 TMB 作为生物标记有助于精准筛选敏感人群<sup>[25]</sup>。同理, 错配修复缺陷 (mismatchrepair, MMR) 高的突变型肿瘤对于 ICI 响应度和敏感度较高, 相应的治疗效果也较好; 但研究发现 TMB/MMR 低的肿瘤患者 (对 ICI 的响应度和敏感度较低) 占到了绝大多数, 接近 95% 的水平<sup>[26]</sup>。因此, 寻找新的生物标记物和联合治疗方法是扩大治疗受益人群的关键。

## 3 ICI 联合治疗 SCLC

### 3.1 不同类型的 ICI 联合治疗

肿瘤细胞拥有多个免疫信号通路调节途径, 只抑制其中一个可能会导致其它免疫检查点代偿性上调分子表达。这种机制对 ICI 单药治疗有明显的限制作用。而如果将两种不同类型的 ICI 联用就可以通过作用于不同的位点来调节 T 细胞, 早期刺激大量特异性 T 细胞的产生, 在晚期可恢复衰竭 T 细胞的免疫功能, 从而实现抗肿瘤的协同作用<sup>[27]</sup>。

在 II 期临床试验 CheckMate032<sup>[11,28]</sup> 中, 接受过化疗的 216 名 ES-SCLC 患者使用 3 mg/kg Nivolumab (3N) 单药或 1 mg/kg Nivolumab + 1 mg/kg Ipilimumab (1N + 1I); 1 mg/kg Nivolumab + 3 mg/kg Ipilimumab (1N + 3I); 3 mg/kg Nivolumab + 1 mg/kg Ipilimumab (3N + 1I) 联合治疗。所有组给药 4 次后均采用 3N 维持治疗 2 周。发现其 ORR 分别为: 10%、33%、23%、19%。同时, 其 3~4 级的 irAEs 发生率分别为: 13%、0%、30%、19%。相比于单药组, 联合用药组显示出了更高的抗肿瘤活性和安全性。因此, 美国国家癌症综合网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐 Nivolumab + Ipilimumab (N + I) 作为治疗复发 SCLC 患者的二线方案。但同时该研究者也承认试验存在没有随机分组和组间差异大等局限性: 1N + 1I 组为过渡组, 主要为了测试实验者对于联合用药的耐受性, 该组人数较少, 所得数据不具有较强的说服力。因此, 联合用药组的具体使用剂量、时间、顺序等问题需要进行进一步论证。

全球多中心双盲 III 期试验 CheckMate451<sup>[29]</sup> 继续对 N + I 联合、Nivolumab 单药、安慰剂对 ES-SCLC 维持治疗的效果进行比较: 共纳入 834 患者, 联合组

按 1N + 3I, q3w 给药, N 单药组按 240mg, q2w 给药, 一直给满两年。结果发现联合组 ( $HR = 0.92$ ; 95%  $CI$ : 0.75 ~ 1.12)、单药组 ( $HR = 0.84$ ; 95%  $CI$ : 0.69 ~ 1.02) 相比安慰剂组并没有显著提升 OS。同时, 两组的安全性保持一致。虽然试验结果与预期有所出入, 表明 Nivolumab 单药或 N + I 联合对于 ES-SCLC 患者的维持治疗效果不佳。但联合组患者显示出一定的获益趋势, 相关临床试验仍在进行以期获得更多优化联合用药方案的数据。

鉴于两种类型的 ICI 联合治疗 SCLC 的良好效果。研究者将目光转向了有着相同作用机制的 Durvalumab + Tremelimumab (D + T) 联合治疗 SCLC 上。在 II 期临床试验 NCT02937818<sup>[30]</sup> 已经初步证实了这组“黄金搭档”具有不错的安全性和可靠的抗肿瘤活性之后, CASPIAN 作为 III 期临床试验<sup>[16]</sup> 将继续考察两者的协同作用。

### 3.2 ICI 与化疗联合

研究发现 ICI 与化疗药物联用对免疫细胞有激活作用: 在节律性(高频低剂量)化疗刺激特异性抗肿瘤免疫细胞后使用 ICI 可以维持 T 细胞的激活状态。因此, ICI 与化疗联合能产生协同效应, 增强抗肿瘤免疫反应, 清除代谢竞争。这将使消除耐药性肿瘤细胞成为可能, 而这一效果仅靠任何一种治疗方式都无法单独达到<sup>[31]</sup>。

IMpower133 研究<sup>[32]</sup> 旨在评价 Atezolizumab 联合依托泊苷和卡铂 (Etoposide + Carboplatin, EC) 治疗 ES-SCLC 患者的有效性和安全性。403 例患者随机分入 Atezolizumab 联合 EC 组或安慰剂联合 EC 组进行 4 × 21 天的治疗。其结果显示 Atezolizumab 组和安慰剂组的中位 OS 和 PFS 分别为 12.3 个月和 10.3 个月 ( $HR = 0.70$ ; 95%  $CI$ : 0.54 ~ 0.91;  $P = 0.007$ ); 5.2 个月和 4.3 个月 ( $HR = 0.77$ ; 95%  $CI$ : 0.62 ~ 0.96;  $P = 0.02$ )。Atezolizumab 联合 EC 作为近 20 年来首次给 ES-SCLC 患者的 OS 和 PFS 均带来显著提升的方案被 NCCN 指南推荐用于 SCLC 的一线标准治疗<sup>[33]</sup>。

同样作为 PD-L1 抑制剂 Durvalumab 也在 CASPIAN 试验的中期结果中显示出了联合化疗的优越性<sup>[16]</sup>: Durvalumab 联合依托泊苷和顺铂 (Etoposide + Platinum, EP) 组与单纯 EP 化疗组相比 OS 显著提升 ( $HR = 0.73$ , 95%  $CI$ : 0.59 ~ 0.91,  $P = 0.0047$ ), 中位 OS 为 13 个月和 10.3 个月。但同时 PFS 未有显著提升 ( $HR = 0.78$ , 95%  $CI$ : 0.65 ~ 0.94)。这也是 CASPIAN 和 IMpower133 不同之处: IMpower133 中

患者的 OS 和 PFS 均得到显著提升。研究者考虑其可能原因是在 CASPIAN 超过半数的患者接受了 6 个循环的化疗而 IMpower133 中最多只接受了 4 个循环的化疗。另外, 两组试验对于 ICI 和铂类的选择也不径相同可能是导致上述结果的原因之一<sup>[16]</sup>。鉴于 Durvalumab 联合 EP 的良好效果, 2020 年第 2 版的 NCCN 肺癌指南中推荐其作为治疗 SCLC 一线首选方案<sup>[33]</sup>。

看到 PD-L1 抑制剂联合化疗取得了良好的疗效, 研究者举一反三, 将 CTLA-4 抑制剂与化疗联合<sup>[34]</sup>: ES-SCLC 患者接受 Ipilimumab 联合 EP 或单纯 EP 治疗的中位 OS 为 11 个月和 10.9 个月 ( $HR = 0.94$ , 95%  $CI$ : 0.81 ~ 1.09;  $P = 0.3775$ )、中位 PFS: 4.6 个月和 4.4 个月 ( $HR = 0.85$ , 95%  $CI$ : 0.75 ~ 0.97)。Ipilimumab 联合化疗对于患者作用有限, 未能显著提升 OS 和 PFS。其可能原因是 Ipilimumab 只能刺激外周 T 细胞活化而对肿瘤微环境中的 T 细胞无效。与此同时, Atezolizumab 则可以激活瘤内未能完全耗尽的 T 细胞而产生了抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。

NCT02551432<sup>[35]</sup> 为 II 期临床试验, 共纳入 26 例铂类耐药的 ES-SCLC 患者接受紫杉醇 (Paclitaxel, PTX) 175mg/m<sup>2</sup>, q3w × 6。Pembrolizumab 200mg 从第 2 次用药开始加入持续治疗。结果显示: ORR 为 23.1%, 中位 PFS 和 OS 为分别 5.0 个月 (95%  $CI$ : 2.7 ~ 6.7) 和 9.2 个月 (95%  $CI$ : 6.6 ~ 15.1)。Pembrolizumab 和 PTX 联合治疗显示出可观的活性和可控的毒性。后续研究需要确定受益患者的类型。在 III 期试验 KEYNOTE604<sup>[36]</sup> 中 Pembrolizumab 联合 EP 治疗与 EP 单独治疗作为 ES-SCLC 患者的一线治疗方案进行比较, 预计 2020 年完成初步试验目标。

### 3.3 ICIs 与放疗联合

研究表明放疗后死亡的肿瘤细胞将产生和暴露新抗原, 从而调节肿瘤免疫微环境以及全身免疫应答, 增强肿瘤 T 细胞浸润。放疗可以作为 ICI 不敏感 (TMB/MMR 低) 患者补充的治疗<sup>[37]</sup>。因此, 两者合理联用可以增强局部和系统的抗肿瘤免疫反应, 提升治疗成功率<sup>[38]</sup>。

在 II 期临床试验 (NCT02701400) 中<sup>[39]</sup>, SCLC 患者随机接受 Tremelimumab 1500 mg + Durvalumab 75 mg, q4w (A 组), 另一组患者在此基础上, 对选定的病灶进行立体定向放疗。A 组和 B 组的 PFS 分别为 2.1 个月和 3.3 个月 ( $HR = 2.44$ , 95%  $CI$ :

0.75 ~ 7.93,  $P=0.122$ ), 中位 OS 分别为 2.6 个月和 5.7 个月 ( $HR=1.50$ , 95%  $CI: 0.45 \sim 4.99$ ,  $P=0.507$ )。研究显示在 SCLC 中在免疫治疗的基础上联合放疗有增加疗效的趋势, 但未联合组相比 OS 和 PFS 没有显著性差异。

在 I 期试验 (NCT02402920)<sup>[40]</sup> 中, 研究评价了 ES-SCLS 患者接受化疗后受 Pembrolizumab 联合胸段放疗 (thoracic radiation therapy, TRT) 的安全性, 发现接受 Pembrolizumab 联合 TRT 治疗的患者耐受性良好, 严重不良事件发生率低。虽然受限于随访时间短和数据样本少的问题, 但该试验联合治疗组和欧洲 III 临床试验中 TRT 单独治疗组<sup>[41]</sup> 的 PFS, OS 分别为 6.1 个月和 4 个月; 8.4 个月和 8 个月, 展现了联合优越性。I 期试验对该联合方案的安全性和有效性研究对未来的前瞻性研究奠定了坚实的基础。

### 3.4 ICI 与分子靶向药物联合治疗

随着分子生物学的进展, 逐步揭示了 SCLC 的几个候选的治疗靶点: 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)、组蛋白甲基化转移酶 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2)、 $\delta$  样配体 3 (delta-like ligand 3, DLL3) 等。ICI 联合 PARP 抑制剂、靶向 DLL3 的抗体偶联药物等将成为治疗耐药性 SCLC 研究的新方向<sup>[42]</sup>。

奥拉帕尼 (Olaparib) 作为 PARP 抑制剂可以阻止携带受损 DNA 的肿瘤细胞进行自我修复, 达到杀死肿瘤细胞目的<sup>[43]</sup>, 其与替莫唑胺 (Temozolomide) 联合用于 SCLC 二线治疗的, 结果 ORR 为 41.7%; 中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 个月和 8.5 个月<sup>[44]</sup>。进一步研究发现, PARP 抑制剂可以增强 T 细胞在 SCLC 模型小鼠中的浸润, 激活体内免疫反应, 与 PD-L1 抑制剂联合治疗可以使 SCLC 细胞对免疫治疗更加敏感, 从而增强了抗肿瘤活性、提升了联合治疗效果<sup>[45]</sup>, 是未来联合用药重点研究方向之一。

Trilaciclib 是一种高效、可逆的细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 抑制剂, 可减轻治疗期间骨髓造血干细胞的消耗, 实现保护免疫系统的功能<sup>[46]</sup>。Atezolizumab 联合化疗受限于骨髓毒性在 SCLC 的治疗中无法发挥全部作用, 添加 Trilaciclib 能够带来显著的临床获益。一项 Trilaciclib + Atezolizumab + EC 对比 Atezolizumab + EC 一线治疗 ES-SCLC 的 II 期研究<sup>[47]</sup> (NCT03041311) 为其“减毒增效”效果提供了新的证据: Trilaciclib 在没有影响 Atezolizumab + EC 疗效的同时降低了骨髓抑制作用, 显著性地提升了治疗的安全性和耐受性, 该结果为

ICI 联合治疗 SCLC 提供了一种新的研究思路和策略选择。

## 4 总结与展望

在日新月异的 SCLC 治疗领域, ICI 治疗的临床初步数据令人惊艳, 但单药治疗时部分患者出现不良反应、耐药、低响应性等缺点正在逐步显现。因此, ICI 联合治疗有望提升疗效、减免不良反应、提高应答率、降低耐药性。

然而相较于完善的单药临床试验而言, 联合治疗通常缺少充足的安全性和有效性的临床试验数据。同时, ICI 的独特作用机制可能会增加联合治疗时相互作用的风险, 给患者带来意想不到的损害。因此, 需要高度重视联合治疗的复杂性与不确定性, 充分考虑并证明联合治疗的合理性证据, 进一步研究其协同机制, 不断优化和调整联用策略, 包括联合治疗的方案和联合用药的种类、剂量、顺序、持续时间。实时监测 irAEs 的发生, 做到及时发现和合理处置。

SCLC 是一种以恶性程度高、易转移、易耐药等特点而闻名的难治性癌症。因此, 在研究 ICI 联合治疗 SCLC 时是否可以借鉴 NSCLC 甚至其他癌种的联合治疗的成功经验, 这是研究者心中巨大的疑问。例如, CheckMate227 试验测试了 N + I 联合用于 TMB 高 ( $TMB \geq 10$  个突变/Mb) 的晚期 NSCLC 患者一线治疗的情况。该研究发现 ICI 联合治疗 PFS 和 ORR 与化疗相比均有显著性提升: 7.2 个月和 5.5 个月; 45.3% 和 26.9%<sup>[48]</sup>。该试验的经验被成功“移植”到 SCLC 的 CheckMate032 和 CheckMate451 试验中: 同样的组合模式; 同样剂量; 同样四个周期的给药时间, 最终结果同样也显示出了 ICI 联合治疗的优越性<sup>[28-29]</sup>。同时, 机制类似 D + T 的联合治疗不同种类的肺癌却有着不同的表现: 在 SCLC 治疗中取得可观的疗效<sup>[30,39]</sup>, 但却在 NSCLC 治疗中效果不佳<sup>[48]</sup>。因此, SCLC 试验可以在一定程度上借鉴 NSCLC 上取得成功的联合治疗方案, 但是不能全盘抄袭。

综上所述, 联合治疗的复杂性使和 SCLC 的特殊性使 ICI 联合治疗的难度陡增。大量的研究已表明 ICI 联合治疗 SCLC 不能是简单的“复制、粘贴”, 更不能是简单的“生搬硬套”其他的试验设计。要针对 SCLC 自身特点, 在找到“共性”的前提下, 吸收、借鉴现有研究成果, 筛选出疗效确切的单药、治疗手段, 制定出具有协同作用的联合策略并在临床

试验中逐步实施。

随着免疫机制及肿瘤微环境研究的深入,关于 ICI 联合治疗的研究从一开始的寥寥无几正逐步走向多元化、常态化。虽然,现在大多数试验还处在 I 期、II 期的阶段,但随着时间的推移更多的研究者将投身于其中,推动联合治疗更好发展,为 SCLC 患者带来更多的获益。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Amini A, Byers LA, Welsh JW, *et al.* Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2014, 120(6):790-798.

[2] Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, *et al.* What's new in SCLC? A review [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(10):842-847.

[3] Park KS, Liang MC, Raiser DM, *et al.* Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(16):2806-2815.

[4] Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in small cell lung cancer [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(1):143-156.

[5] Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(S5):S565-578.

[6] Li Y, Li F, Jiang F, *et al.* A mini-review for cancer immunotherapy: Molecular understanding of PD-1/PD-L1 pathway; Translational blockade of immune checkpoints [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7).

[7] Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immun*. 2006 :297-339.

[8] Waqar SN, Morgensztern D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC) [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180(16-23).

[9] Reck M, Heigener D, Reinmuth N. Immunotherapy for small-cell lung cancer; Emerging evidence [J]. *Future Oncol (London, England)*, 2016, 12(7):931-943.

[10] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *New Engl J Med*, 2012, 366(26):2455-2465.

[11] 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.

[12] Ott PA, 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.

[13] Chung HC, Ros W, Delord JP, *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer; Results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17):1470-1478.

[14] Sequist L, Chiang A, Gilbert J, *et al.* Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(S6):Vi493-Vi496.

[15] Pujol JL, Greillier L, Audigier Valette C, *et al.* 1664OA randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 ATEZOLIZUMAB or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer; Results from the IFCT-1603 trial [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S8):Viii596-Viii602.

[16] Pazares 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.

[17] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(1):98-106.

[18] Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice; Update on management of immune-related toxicities [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5):560-575.

[19] Navarro A, Felip E. Pembrolizumab in advanced pretreated small cell lung cancer patients with PD-L1 expression; Data from the KEYNOTE-028 trial: A reason for hope? [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(S1):S78-S83.

[20] Friedman CF, Proverbs-singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: A review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1346-1353.

[21] O'donnell JS, Long GV, Scolyer RA, *et al.* Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, (52):71-81.

[22] Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, *et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3):264-276.

[23] Gao J, Shi LZ, Zhao H, *et al.* Loss of IFN-gamma pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, 167(2):397-404 e9.

[24] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, *et al.* TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells [J]. *Nature*, 2018, 554(7693):544-548.

[25] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, *et al.* Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11):2598-

- 2608.
- [26] Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26) : 2509-2520.
- [27] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(9) : 1069-1086.
- [28] Antonia SJ, López-martin JA, 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) : 883-895.
- [29] Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R, *et al.* LBA1\_PRNivolumab (nivo) plus ipilimumab (ipi), nivo, or placebo (pbo) as maintenance therapy in patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC) after first-line (1L) platinum-based chemotherapy (chemo): Results from the double-blind, randomized phase III CheckMate 451 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(S2) : ii77-ii80.
- [30] 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; Proceedings of the Annals of Oncology, F, 2018 [C]. Oxford: Oxford University Press, 2018.
- [31] Kareva I. A combination of immune checkpoint inhibition with metronomic chemotherapy as a way of targeting therapy-resistant cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10) : 2134
- [32] 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) : 2220-2209.
- [33] NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer Version 2. 2020 [EB/OL]. <http://www.nccn.org/patients>. 2020-05-10.
- [34] 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.
- [35] Kim YJ, Keam B, Ock CY, *et al.* A phase II study of pembrolizumab and paclitaxel in refractory extensive disease small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(S15) : 8575-8575.
- [36] Rudin C, Shen L, Pietanza MC. P2. 04-007 KEYNOTE-604: Phase 3 randomized, double-blind trial of pembrolizumab/placebo plus etoposide/platinum for extensive stage-SCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11) : S2.
- [37] Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9) : 1325-1332.
- [38] Patel SH, Rimmer A, Cohen RB. Combining immunotherapy and radiation therapy for small cell lung cancer and thymic tumors [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(2) : 186-195.
- [39] Owonikoko TK, Higgins KA, Chen Z, *et al.* A randomized phase II study of tremelimumab and durvalumab with or without radiation for patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(S15) : 8515.
- [40] Welsh JW, Heymach JV, 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*, 2019. DOI:10.1016/j.jtho.2019.10.001.
- [41] Slotman BJ, Van Tinteren H, Praag JO, *et al.* Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: A phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9962) : 36-42.
- [42] Saito M, Shiraishi K, Goto A, *et al.* Development of targeted therapy and immunotherapy for treatment of small cell lung cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(7) : 603-608.
- [43] Lord C J, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic [J]. *Science*, 2017, 355(6330) : 1152-1158.
- [44] Farago AF, Yeap BY, Stanzione M, *et al.* Combination olaparib and temozolomide in relapsed small-cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(10) : 1372-1387.
- [45] Sen T, Rodriguez BL, 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) : 646-661.
- [46] Sorrentino JA, Lai AY, Strum JC, *et al.* Trilaciclib (G1T28), a CDK4/6 inhibitor, enhances the efficacy of combination chemotherapy and immune checkpoint inhibitor treatment in preclinical models [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 : 5628.
- [47] Daniel D, Kuchava V, Bondarenko I, *et al.* 1742PD Trilaciclib (T) decreases myelosuppression in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients receiving first-line chemotherapy plus atezolizumab [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(S5) : mdz264. 006.
- [48] Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22) : 2093-2104.