小细胞肺癌的临床用药方案现状及潜在靶点药物治疗方案新进展Δ

章欢琪[1*]，林　旭[2]，沈姝颖[3]，李杨玲[1,3#]（1.浙江大学药学院/临床药学研究中心，杭州　310006；2.浙江大学医学院附属第一医院胸外科，杭州　310006；3.浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院临床药理研究室/浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室，杭州　310006）

中图分类号　R979.1；R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-2039-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.23

摘　要　小细胞肺癌（SCLC）约占肺癌的15%，恶性程度高，异质性和侵袭性均较强。依托泊苷联合铂类是广泛期SCLC标准一线治疗的基础，但存在易耐药、易复发的问题。近年来，新型免疫药物和新型细胞毒性药物的出现在一定程度上提高了SCLC患者的生存率，为复发/难治型SCLC患者带来了治疗希望。本文通过综述SCLC临床用药方案的现状和潜在靶点药物治疗方案的新进展发现，目前SCLC一、二、三线方案包括依托泊苷+卡铂、阿替利珠单抗+依托泊苷+铂类药物、阿得贝利单抗、拓扑替康、多西他赛等，作用靶点主要集中在拓扑异构酶Ⅱ/Ⅰ、DNA、免疫检查点分子程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1、微管蛋白等；潜在靶点药物治疗方案包括阿立塞替+紫杉醇、洛伐妥珠单抗、APG-1252等，作用靶点主要集中在DNA损伤应答通路和免疫通路，可通过极光激酶A等多种潜在靶点来发挥抗肿瘤作用，实现延长患者生存期的治疗目标。

关键词　小细胞肺癌；化疗；免疫治疗；作用靶点；潜在靶点药物治疗方案

Status quo of current clinical drug regimens for small cell lung cancer and new progress in the potential target drug therapeutic regimens

ZHANG Huanqi[1], LIN Xu[2], SHEN Shuying[3], LI Yangling[1,3]（1. College of Pharmaceutical Sciences/Research Center for Clinical Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacology/Zhejiang Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research, the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China）

ABSTRACT　Small cell lung cancer (SCLC) accounts for about 15% in lung cancer and is highly malignant, heterogeneous and invasive. Etoposide combined with platinum-based chemotherapy is the basis of standard first-line treatment for extensive-stage SCLC, but suffers from the problem of susceptibility to drug resistance and relapse. In recent years, the emergence of new immunological drugs and novel cytotoxic drugs has improved the survival of SCLC patients to a certain extent, especially bringing therapeutic hope to patients with relapsed/refractory SCLC. In this paper, we review the current clinical drug regimens and the new progress of potential target drug therapeutic regimens for the treatment of SCLC. At present, the first-, second- and third-line schemes of SCLC include etoposide+carboplatin, atezolizumab+etoposide+platinum, adebrelimab, topotecan, docetaxel, etc.; the current drug targets for the treatment of SCLC mainly focus on topoisomerase Ⅱ/Ⅰ, DNA, the immune checkpoint molecules programmed death-1/programmed death-ligand 1, tubulin, etc. The potential target drug therapeutic options include alisertib+paclitaxel, rovalpituzumab, APG-1252, etc., and mainly focus on DNA damage response pathways and immune pathways, which can achieve the prolongation of patient survival by exerting anti-tumor effects through aurora kinase A and other potential targets.

KEYWORDS　small cell lung cancer; chemotherapy; immunotherapy; therapeutic targets; potential target drug therapeutic options

肺癌是全球发病率和病死率均排名首位的恶性肿瘤[1]。依照组织病理学特征可将肺癌分为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC），其中SCLC约占肺癌的15%[2]。SCLC恶性程度高，异质性和侵袭性均较强，且容易发生淋巴结转移。多数SCLC患者确诊时已处于广泛期，且常伴有内分泌异常，病情发展迅速，转移部位以脑、肝、肾上腺、骨和骨髓较为常见[3]。SCLC治疗药物主要包括以铂类药物为代表的化疗药和以靶向程序性死

Δ**基金项目**　浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室（No. 2020E10021）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0571-56007823。E-mail：3180102525@zju.edu.cn

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：肿瘤药理。电话：0571-56007823。E-mail：yanglingli@zju.edu.cn

亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）抑制剂为代表的免疫药物，涉及众多具有潜在发展前景的治疗靶点。长期以来，SCLC的药物治疗方案始终以包含非特异性DNA损伤剂的化疗方案为基础，但该方案的毒副作用较大。近年来，新型免疫药物和细胞毒性药物的出现在一定程度上提高了SCLC患者的生存率，基于新靶点的药物研发为SCLC患者的临床治疗提供了新选择，为复发/难治型SCLC患者带来了治疗希望。本文就SCLC临床用药方案的现状及潜在靶点药物治疗方案的新进展进行综述，旨在为SCLC的药物治疗管理和新治疗靶点的选择提供参考。

1 临床用药方案现状

依托泊苷联合顺铂或卡铂是广泛期SCLC（extensive stage SCLC，ES-SCLC）标准一线治疗的基础，可使患者的总缓解率达到60%～80%，但存在易耐药、易复发的问题[4]。随着免疫治疗的发展，免疫治疗联合化疗被证实可改善ES-SCLC患者的总生存期，其中PD-L1抑制剂阿替利珠单抗、度伐利尤单抗和阿得贝利单抗联合化疗方案先后被美国FDA批准作为ES-SCLC患者的首选治疗方案，其可改善患者病情，且安全可控[5－7]。此外，国产程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）抑制剂斯鲁利单抗联合化疗方案已在我国获批用于ES-SCLC的一线治疗[8]。由此可见，免疫疗法已成为ES-SCLC一线治疗的重要选择，其作用靶点主要集中在DNA、拓扑异构酶Ⅱ和免疫检查点分子PD-1/PD-L1。

综合国内外权威肺癌诊疗相关指南，SCLC的二线治疗方案除传统化疗药物[如拓扑替康（topotecan）、多西他赛、口服型依托泊苷、吉西他滨、伊立替康、紫杉醇、长春瑞滨等]外，近年还新增了芦比替定（lurbinectedin）[9－12]。SCLC的三线治疗药物包括小分子酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼等[13－14]。SCLC二、三线治疗方案药物的作用靶点主要集中在DNA、RNA、微管蛋白和血管内皮生长因子受体等。

SCLC一、二、三线治疗药物的临床研究现状见表1。

2 潜在靶点药物治疗方案新进展

受SCLC一线化疗方案的启发，学者们深入探索了DNA损伤应答（DNA-damage response，DDR）通路抑制剂对肿瘤细胞生长的影响[15]。研究发现，DDR通路抑制剂包括针对极光激酶A（aurora kinase A，AAK）、多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly（ADP-ribose）polymerase，PARP]、共济失调毛细血管扩张突变因子Rad3相关激酶（ataxia telangiectasia and Rad3-related，ATR）、WEE1、细胞周期检测点激酶1/2（checkpoint kinase 1/2，CHK1/2）、共济失调毛细血管扩张突变基因（ataxia telangiectasia-mutated gene，ATM）等的抑制剂，其不但可作为传统放化疗增敏的突破口，而且可有效提升免疫治疗的效果[16－18]。除此之外，抗神经节苷脂、抗Notch信号转导等与免疫通路相关的治疗方案也正在进行临床试验。目前，正在进行的SCLC潜在靶点药物治疗方案的临床试验见表2。

2.1 以AAK为靶点的潜在药物治疗方案

AAK是一种转录因子，可与骨髓细胞瘤病毒癌基因（cellular-myelocytomatosis viral oncogene，c-MYC）结合，通过调节细胞周期来影响细胞的凋亡行为[19]。研究指出，以AAK抑制剂破坏AAK和c-MYC复合物可诱导细胞凋亡，该抑制剂可能是一种有吸引力的潜在治疗策略；同时，c-MYC在18%～31%的SCLC标本中呈高表达，其表达量会在一定程度上正向影响AAK抑制剂的疗效[20]。阿立塞替是一种可供口服的AAK抑制剂，在SCLC的治疗中有一定的安全性，其严重不良反应多涉及血液系统，以中性粒细胞减少、白细胞减少和贫血较为常见[21]。目前，以阿立塞替联合紫杉醇为SCLC二线治疗方案的Ⅱ期试验（试验编号NCT02038647）已经结束，结果显示，该方案可有效延长既往接受过一线化疗SCLC患者的PFS。

表1 SCLC一、二、三线治疗药物的临床研究现状

治疗方案	药物	治疗靶点	治疗人群	研究终点	严重的不良反应（发生率）	试验编号
一线治疗方案	依托泊苷+卡铂	拓扑异构酶Ⅱ+DNA双链	ES-SCLC患者	PFS为4.3个月，OS为10.3个月	中性粒细胞减少（4.08%），肺炎（3.57%）	NCT02763579
	阿替利珠单抗+EP方案	PD-L1+拓扑异构酶Ⅱ+DNA双链	ES-SCLC患者	PFS为5.2个月，OS为12.3个月	肺炎（4.55%），中性粒细胞减少（3.54%）	NCT02763579
	度伐利尤单抗+EP方案	PD-L1+拓扑异构酶Ⅱ+DNA双链	ES-SCLC患者	OS为13.0个月，PFS为5.1个月	中性粒细胞减少性发热（4.53%），肺炎（2.26%）	NCT03043872
	阿得贝利单抗	PD-L1	ES-SCLC患者	OS为13.5个月	中性粒细胞减少（76%），肺炎（1%）	NCT05496166
	斯鲁利单抗+EP方案	PD-1+拓扑异构酶Ⅱ+DNA双链	ES-SCLC患者	OS为10.9个月	肺毒性（11%），神经系统毒性（9%）	NCT05353257
二、三线治疗方案	拓扑替康	拓扑异构酶Ⅰ	复发型SCLC患者	OS为8.57个月	中性粒细胞减少（4.65%），肺炎（4.65%）	NCT03061812
	多西他赛	β微管蛋白	复发/难治型SCLC患者	RR为25%，PFS为4.7个月	中性粒细胞减少（7.92%）	NCT00686985
	依托泊苷	拓扑异构酶Ⅱ	复发型SCLC患者	RR为45.5%，PFS为4个月，OS超过3.5个月	白细胞减少（18%），血小板减少（25%）	NCT02179528
	吉西他滨	DNA双链	复发型SCLC患者	ORR为13%，OS为1.9个月	血小板减少（29%），白细胞减少（18%）	NCT02039518
	伊立替康	拓扑异构酶Ⅰ	复发型SCLC患者	OS为7个月	肺炎（4.81%），中性粒细胞减少（3.74%）	NCT03098030
	紫杉醇	微管蛋白	既往接受过一线化疗的SCLC患者	RR为29%，PFS、OS均为3.3个月	心包积液（2.25%）	NCT02038647
	替莫唑胺	DNA	复发型SCLC患者	ORR为38%	胸腔积液（4.4%），呼吸衰竭（2.2%）	NCT01638546
	苯达莫司汀	DNA	复发型SCLC患者	RR为26%，PFS为4个月，OS为4.8个月	呼吸困难（10%），肺炎（8.00%）	NCT00984542
	芦比替定	RNA聚合酶Ⅱ	既往接受过一线化疗的SCLC患者	OS为8.6个月，PFS为4.0个月	中性粒细胞减少性发热（3.96%）	NCT02566993
	安罗替尼	血管内皮生长因子受体等	既往接受过二线化疗的SCLC患者	PFS为4.1个月，OS为7.3个月	高血压（13.6%）	NCT03059797

EP方案：依托泊苷+铂类药物（etoposide+platinum）方案；PFS：无进展生存时间（progression-free survival）；OS：总生存期（overall survival）；RR：缓解率（remission rate）；ORR：客观缓解率（objective remission rate）。

表2　正在进行的SCLC潜在靶点药物治疗方案的临床试验

治疗方案	药物	治疗靶点	治疗人群	临床试验阶段	研究终点	严重不良反应(发生率)	试验编号
与DDR通路相关的药物治疗方案	阿立塞替+紫杉醇	AAK	既往接受过一线化疗的SCLC患者	Ⅱ期	PFS为101 d	中性粒细胞减少(5.75%),肺炎(3.45%),肺栓塞(2.30%)	NCT02038647
	berzosertib+伊立替康	ATR	肿瘤不可切除的SCLC患者	Ⅰ期	进行中		NCT02595931
	berzosertib+拓扑替康	ATR	既往接受过一线化疗的SCLC患者	Ⅱ期	PFS为4.6个月	肺部感染(7.32%),中性粒细胞计数减少(2.44%),胸腔积液(2.44%)	NCT02487095
	奥拉帕利	PARP	复发型SCLC患者	Ⅱ期	PFS为1.25个月,OS为8.56个月	肾功能损害(13.3%),血小板减少(13.3%)	NCT03009682
	奥拉帕利+度伐利尤单抗	PARP	复发型SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	进行中		NCT02734004
	奥拉帕利+替莫唑胺	PARP	复发型SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	进行中		NCT02446704
	维利帕尼+替莫唑胺	PARP	复发/难治型SCLC患者	Ⅱ期	PFS为18个月	－	NCT01638546
	BGB-290+替莫唑胺	PARP	局部晚期/转移性SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	进行中		NCT03150810
	他拉唑帕尼+替莫唑胺	PARP	复发/难治型SCLC患者	Ⅱ期	进行中		NCT03672773
	AZD1775	WEE1	复发型SCLC患者	Ⅱ期	PFS为1.28个月	－	NCT02593019
	AZD1775+奥拉帕利	WEE1	难治型SCLC患者	Ⅰ期	－	恶心(66.6%),腹泻(66.6%)	NCT02511795
	曲拉西利+EP方案	CDK4/6	ES-SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	－	心肌梗死(8.33%),肺炎(8.33%)	NCT02499770
	维奈克拉+阿替利珠单抗+EP方案	BET	既往未经治疗的ES-SCLC患者	Ⅰ期	已完成		NCT04422210
与免疫通路相关的药物治疗方案	洛伐妥珠单抗	DLL3	晚期/转移型SCLC患者	Ⅲ期	OS为6.34个月	肺炎(6.62%),胸腔积液(5.92%)	NCT03061812
	AMG757	DLL3	既往接受过一线化疗的SCLC患者	Ⅰ期	招募中		NCT03319940
	HPN328	DLL3	晚期SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	招募中		NCT04471727
	塔拉妥单抗	DLL3	复发/难治型SCLC患者	Ⅱ期	招募中		NCT05060016
	BMS-986012+纳武利尤单抗	岩藻糖基GM1	复发/难治型SCLC患者	Ⅰ/Ⅱ期	OS为18.7个月	瘙痒(5.2%),疲乏(1.3%),低钾血症(1.3%)	NCT02247349
	达妥昔单抗+伊立替康	神经节苷脂GD2	复发/难治型SCLC患者	Ⅱ/Ⅲ期	OS为6.9个月	腹泻(4.37%),中性粒细胞减少(3.83%),肺炎(3.28%)	NCT03098030
	TTI-621	CD47	复发/难治型SCLC患者	Ⅰ期	进行中		NCT02663518
	替瑞利尤单抗+阿替利珠单抗+EP方案	TIGIT	既往未经治疗的ES-SCLC患者	Ⅲ期	进行中		NCT04256421
其余治疗方案	APG-1252	Bcl-2	晚期/转移型SCLC患者	Ⅰ期	－	血小板计数下降(14.3%),天冬氨酸转氨酶增加(9.5%),丙氨酸转氨酶增加(7.1%)	NCT03080311

－:未提及;CKD4/6:周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6);BET:溴结构域和超末端结构域(bromodomain and extra terminal domain);DLL3:Delta样配体3(Delta-like ligand 3);TIGIT:T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains);Bcl-2:B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2)。

2.2　以ATR为靶点的潜在药物治疗方案

ATR是S期复制检查点的调节蛋白,ATR抑制剂可通过阻滞细胞周期来发挥对肿瘤细胞的杀伤作用[22]。Ⅱ期临床试验(试验编号NCT02487095)评价显示,ATR抑制剂berzosertib联合拓扑异构酶Ⅰ抑制剂拓扑替康可在既往接受过一线化疗的SCLC患者体内发挥抗肿瘤活性,且具有较好的耐受性;Ⅰ期临床试验(试验编号NCT02595931)评价显示,berzosertib联合伊立替康用于治疗肿瘤不可切除SCLC患者的安全性可控。

2.3　以PARP为靶点的潜在药物治疗方案

PARP可参与DNA的损伤修复,在SCLC组织中的表达水平较高。尽管尚未获得上市批准,烷化剂替莫唑胺在治疗复发型SCLC方面表现出色,尤其对脑转移患者的疗效更为显著;同时,联用PARP抑制剂还可改善替莫唑胺的耐药情况[23]。临床试验(试验编号NCT01638546)也发现,替莫唑胺联合PARP抑制剂维利帕尼可有效提高复发/难治型SCLC患者的ORR,并可通过检测Schlafen家族成员11蛋白的表达来评价PARP抑制剂的疗效[24]。另外,PARP抑制剂还可显著增加SCLC细胞表面PD-L1蛋白的表达水平,促进肿瘤浸润T淋巴细胞的增殖,进而达到与抗PD-L1治疗相辅相成的效果,表现出联合治疗SCLC的潜力[25]。

2.4　以WEE1为靶点的潜在药物治疗方案

WEE1是一种重要的蛋白激酶,能抑制周期蛋白的磷酸化。在SCLC群体中,WEE1的表达水平显著高于正常人和NSCLC患者,差异倍数分别为4.23和1.66[26]。虽然相应抑制剂的Ⅱ期临床试验没有明确患者的ORR,但不能否认WEE1仍然是SCLC治疗中重要的潜在靶点,在治疗复发/难治型SCLC方面具有巨大的潜力[27]。

2.5　以周期相关激酶为靶点的潜在药物治疗方案

CHK1和CHK2分别是ATR和ATM的下游靶点,在SCLC细胞中表现出较高的表达水平,应用其抑制剂可能会造成DNA损伤增加,进而诱导肿瘤细胞的老化和凋亡。然而,由于CHK1/2抑制剂的选择能力较差,加之脱靶相关严重不良反应最终导致了临床试验的结束[28]。2021年,CDK4/6抑制剂曲拉西利被美国FDA批准用于ES-SCLC患者的临床治疗,其与EP的联合方案能有效减少化疗所致的骨髓抑制,提高患者的生存质量[29]。

2.6　以DLL3为靶点的潜在药物治疗方案

DLL3是Notch受体配体家族成员之一,能有效抑制Notch激活,是SCLC治疗药物研发的另一个重要靶点。研究发现,DLL3在约80%的SCLC标本中均有表达,而在正常成人组织中的表达率较低[30]。AMG757是针对DLL3和CD3的双特异性抗体,在临床前研究工作中表现出较好的安全性和干预效果,目前正在积极推进Ⅰ期

试验（试验编号NCT03319940），以期为既往接受过一线化疗的SCLC患者提供新的治疗选择[31]。

2.7 以神经节苷脂为靶点的潜在药物治疗方案

大多数SCLC患者肿瘤组织中神经节苷脂的表达均有所上调[32]。岩藻糖基GM1是一种神经节苷脂，在70%的SCLC标本中均有表达。BMS-986012作为一种单克隆抗体，对岩藻糖基GM1具有特异性亲和力，单用可提高复发/难治型SCLC患者的OS（可达5.4个月）[33－34]。达妥昔单抗（dinutuximab）是一种嵌合抗体，可与神经节苷脂GD2特异性结合[35]。该药联合伊立替康用于复发/难治型SCLC患者的Ⅱ/Ⅲ期临床试验（试验编号NCT03098030）结果显示，该联合方案可使患者的OS达到6.9个月。

2.8 以CD47为靶点的潜在药物治疗方案

CD47属于免疫球蛋白超家族，普遍表达于细胞表面，当CD47与巨噬细胞表面信号调节蛋白α的相互作用被阻断时，由此介导的肿瘤细胞免疫逃逸将有所减少。目前，针对CD47的免疫检查点抑制剂TTI-621正处于Ⅰ期临床研究阶段，旨在评价该药用于复发/难治型SCLC等恶性肿瘤的安全性和耐受性[36]。

2.9 以TIGIT为靶点的潜在药物治疗方案

TIGIT一旦被激活，便会对细胞免疫反应产生抑制，且相较于正常细胞，TIGIT及其主要配体CD155在SCLC细胞中均呈较高表达。替瑞利尤单抗（tiragolumab）作为一种TIGIT抗体，目前正在推进其联合阿替利珠单抗、EP方案用于既往未经治疗的ES-SCLC患者的Ⅲ期临床试验（试验编号NCT04256421）[37]。

2.10 以Bcl-2为靶点的潜在药物治疗方案

Bcl-2是一种抗凋亡蛋白，在高达75%的SCLC标本中呈高表达，且与化疗耐药密切相关[38]。APG-1252是一种有效的Bcl-2抑制剂，目前已完成Ⅰ期临床试验，初步结果显示，该抑制剂具有较高的治疗指数，血小板计数下降等不良反应会在2～6 d内消退，尚未发现有明显的血液毒性[39]。

3 结语

目前，SCLC的标准治疗方案主要涵盖细胞毒性药物和免疫药物，作用靶点主要集中在DNA、免疫抑制性检查点PD-1/PD-L1、微管蛋白等。其中，化疗方案能有效治疗大多数SCLC患者，但存在耐药和复发的情况；二线化疗方案的副作用也较为明显，基于DNA损伤的细胞毒性药物有进一步减少不良反应的必要。免疫疗法的出现为SCLC的治疗注入了新的动力，其主要通过调动机体内免疫防御功能而发挥抗肿瘤的作用，毒副作用大多为免疫性炎症反应。针对SCLC治疗后易复发、易耐受的难题，免疫治疗联合化疗方案是临床肿瘤治疗的主要手段。目前，SCLC潜在治疗药物的靶点主要集中在DDR、免疫等通路，可通过不同作用机制而实现延长患者生存期的治疗目标。更多免疫联合治疗方案正在积极探索中，通过探寻其余可增强免疫反应的靶点或明确具有预测作用的生物标志物，进而逐步完善SCLC的治疗方案，以充分保证免疫疗法的治疗效果。

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.

[2] KALEMKERIAN G P, GADGEEL S M. Modern staging of small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 99-104.

[3] KASHIMA J, OKUMA Y. Advances in biology and novel treatments of SCLC: the four-color problem in uncharted territory[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 386-395.

[4] 莫淑芬，许靖靖，李祖设，等. 小细胞肺癌的药物治疗研究进展[J/OL]. 心电图杂志（电子版），2017，6(1)：125-126[2022-12-17]. https://doc.taixueshu.com/journal/2017-0236xdtzz-d.html?utm_source=doc_share.

[5] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA 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.

[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.

[7] 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.

[8] 李梦洁，黄鼎智. 2022年度小细胞肺癌治疗进展[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2023，9(1)：18-23[2022-12-17]. https://www.zhangqiaokeyan.com/academic-journal-cn_cancer-comprehensive-therapy-e-magazine_thesis/020121-00706127.html. DOI：10.12151/JMCM.2023.01-03.

[9] READY N E, OTT P A, HELLMANN M D, et al. Nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer: results from the checkmate 032 randomized cohort[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(3): 426-435.

[10] 崔晓霞，张力. 小细胞肺癌诊疗新进展[J]. 中国肺癌杂志，2019，22(6)：355-362.

[11] SAYED R E, DARSA H E. Therapeutic modalities in small cell lung cancer: a paradigm shift after decades of quiescence[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(5): 583-597.

[12] 阿丽亚·奥斯曼，王效刚，刘俊远，等. 小细胞肺癌内科治疗新进展[J]. 现代肿瘤医学，2023，31(7)：1362-1366.

[13] XIA X H, PI W H, LAN Y L, et al. Synergistic antitumor

effects of anlotinib combined with oral 5-fluorouracil/S-1 via inhibiting Src/AKT signaling pathway in small-cell lung cancer[J]. Anal Cell Pathol,2022,2022:4484211.
[14] 郭家毓,呼群. 小细胞肺癌免疫治疗研究进展[J]. 陕西医学杂志,2023,52(1):118-121.
[15] ROTTENBERG S,DISLER C,PEREGO P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer,2021,21(1):37-50.
[16] PILIÉ P G,TANG C,MILLS G B,et al. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2019,16(2):81-104.
[17] BYERS L A,WANG J,NILSSON M B,et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1 [J]. Cancer Discov,2012,2(9):798-811.
[18] SEN T,TONG P,STEWART C A,et al. CHK1 inhibition in small-cell lung cancer produces single-agent activity in biomarker-defined disease subsets and combination activity with cisplatin or olaparib[J]. Cancer Res,2017,77(14):3870-3884.
[19] HENDRIKS L E L,MENIS J,RECK M. Prospects of targeted and immune therapies in SCLC[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2019,19(2):151-167.
[20] SOS M L,DIETLEIN F,PEIFER M,et al. A framework for identification of actionable cancer genome dependencies in small cell lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(42):17034-17039.
[21] SERZAN M T,FARID S,LIU S V. Drugs in development for small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis,2020,12(10):6298-6307.
[22] HERZOG B H,DEVARAKONDA S,GOVINDAN R. Overcoming chemotherapy resistance in SCLC[J]. J Thorac Oncol,2021,16(12):2002-2015.
[23] PIETANZA M C,WAQAR S N,KRUG L M,et al. Randomized,double-blind,phase Ⅱ study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2018,36(23):2386-2394.
[24] MURAI J,TANG S W,LEO E,et al. SLFN11 blocks stressed replication Forks independently of ATR[J]. Mol Cell,2018,69(3):371-384.
[25] SEN T,RODRIGUEZ B L,CHEN L M,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.
[26] SEN T,TONG P,DIAO L X,et al. Targeting AXL and mTOR pathway overcomes primary and acquired resistance to WEE1 inhibition in small-cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2017,23(20):6239-6253.
[27] PARK S,SHIM J,JUNG H,et al. Biomarker driven phase Ⅱ umbrella trial study of AZD1775,AZD2014,AZD2811 monotherapy in relapsed small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol,2019,37(15_suppl):8514.
[28] KE Z Y,LIANG A L,LIU Y J. Cell cycle checkpoint kinase and drug resistance of lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2021,24(4):265-270.
[29] 葛凡,孙建,黄璐. 小分子周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂药物及其专利研究[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(4):464-473.
[30] 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.
[31] 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.
[32] ZHAN J B,HAN Q,WANG K Y. Development of antibody therapeutics for small cell lung cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs,2013,22(2):235-244.
[33] BREZICKA T,BERGMAN B,OLLING S,et al. Reactivity of monoclonal antibodies with ganglioside antigens in human small cell lung cancer tissues[J]. Lung Cancer,2000,28(1):29-36.
[34] CHU Q,LEIGHL N B,SURMONT V,et al. BMS-986012,an anti-fucosyl-GM1 monoclonal antibody as monotherapy or in combination with nivolumab in relapsed/refractory SCLC:results from a first-in-human phase 1/2 study[J]. JTO Clin Res Rep,2022,3(11):100400.
[35] 谢君鸿,何晶晶,周鹏辉. 合成生物学与工程化T细胞治疗[J]. 合成生物学,2023,4(2):373-393.
[36] WALIA H K,SHARMA P,SINGH N,et al. Immunotherapy in small cell lung cancer treatment:a promising headway for future perspective[J]. Curr Treat Options Oncol,2022,23(2):268-294.
[37] BIANCO A,D'AGNANO V,MATERA M G,et al. Immune checkpoint inhibitors:a new landscape for extensive stage small cell lung cancer treatment[J]. Expert Rev Respir Med,2021,15(11):1415-1425.
[38] 戢福云,钱桂生,钱频,等. bcl-2对人小细胞肺癌细胞系H446/DDP多药耐药性的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(3):156-160.
[39] LAKHANI N J,RASCO D W,ZENG Q,et al. First-in-human study of palcitoclax(APG-1252),a novel dual Bcl-2/Bcl-xL inhibitor,demonstrated advantages in platelet safety while maintaining anticancer effect in US patients with metastatic solid tumors[EB/OL]. [2023-02-10]. http://www.mhn24.com/7673.html.

(收稿日期:2023-02-28 修回日期:2023-07-24)
(编辑:邹丽娟)