

# 广泛期小细胞肺癌的免疫治疗进展<sup>Δ</sup>

王新月<sup>1\*</sup>, 康 凯<sup>2#</sup>(1. 成都中医药大学附属医院肿瘤二科, 成都 610075; 2. 四川大学华西医院肿瘤中心胸部肿瘤病房, 成都 610041)

中图分类号 R979.1; R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)15-2051-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.15.20



**摘要** 小细胞肺癌是一种高度侵袭性肺癌亚型,多数患者确诊时已处于广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)阶段。传统治疗方案缓解持续时间有限,多数患者在治疗后短期内易复发或发生进展,长期生存率仍较低。然而,免疫治疗改变了ES-SCLC的治疗格局。本文综述ES-SCLC一线免疫联合化疗、维持治疗、疾病进展后治疗的研究进展,发现程序性死亡受体1/程序性死亡配体1(PD-1/PD-L1)抑制剂联合铂类/依托泊苷是ES-SCLC一线治疗的重要基础,PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成治疗、双免疫检查点抑制剂联合铂类/依托泊苷具有一定应用前景,但其额外获益尚未明确。维持治疗中,芦比替定联合阿替利珠单抗已获得Ⅲ期临床研究阳性证据,tarlatamab联合PD-L1抑制剂等维持方案仍需进一步验证。对于一线免疫联合化疗后进展患者,靶向δ样配体3/分化簇3的T细胞衔接器tarlatamab已显示生存获益,靶向B7同源物3、滋养层细胞表面抗原2的抗体偶联药物亦表现出一定抗肿瘤活性。未来,ES-SCLC免疫治疗仍需进一步明确不同治疗阶段的最佳联合模式、治疗顺序及优势人群。

**关键词** 广泛期小细胞肺癌;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;维持治疗;抗体偶联药物

## Progress in immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer

WANG Xinyue<sup>1</sup>, KANG Kai<sup>2</sup>(1. Dept. of Oncology Ward 2, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Division of Thoracic Tumor Multimodality Treatment, Cancer Center and State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** Small cell lung cancer is a highly aggressive subtype of lung cancer, and most patients are diagnosed with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Conventional therapeutic regimens only achieve limited duration of remission; most patients experience recurrence or disease progression shortly after treatment, leading to poor long-term survival rates. Nevertheless, immunotherapy has revolutionized the treatment landscape of ES-SCLC. This paper reviews research advances in first-line immunotherapy combined with chemotherapy, maintenance therapy, and post-progression therapy for ES-SCLC. Programmed death receptor 1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) inhibitors combined with platinum plus etoposide serve as the cornerstone of first-line treatment for ES-SCLC. Regimens combining PD-1/PD-L1 inhibitors with anti-angiogenic agents, or dual immune checkpoint inhibitors plus platinum-etoposide chemotherapy, exhibit promising prospects, yet their additional survival benefits remain unconfirmed. In maintenance therapy, lurbinectedin combined with atezolizumab has yielded positive results in phase III clinical trials, whereas maintenance regimens such as tarlatamab combined with PD-L1 inhibitors require further validation. For patients with disease progression after first-line immunochemotherapy, tarlatamab, a T-cell engager targeting delta-like ligand 3/cluster of differentiation 3, has demonstrated survival benefits, and antibody-drug conjugates targeting B7 homolog 3 and trophoblast cell-surface antigen 2 also exert moderate anti-tumor activity. In the future, further investigations are required to identify the optimal combination regimens, treatment sequences and beneficiary populations for immunotherapy in ES-SCLC.

**KEYWORDS** extensive-stage small cell lung cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; maintenance therapy; antibody-drug conjugate

Δ 基金项目 四川省自然科学基金项目(No.2025ZNSFSC0045)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治内科疾病的实验研究。E-mail:wangxinyue991024@163.com

# 通信作者 助理研究员,博士。研究方向:胸部肿瘤的综合治疗。E-mail:k\_kang@126.com

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种高度侵袭性肺癌亚型,具有倍增时间短、恶性程度高、早期易发生血行转移及神经内分泌特征明显等特点<sup>[1]</sup>。多数患者确诊时已处于广泛期小细胞肺癌(extensive-stage

small cell lung cancer, ES-SCLC)阶段,失去了局部根治机会<sup>[2]</sup>。传统铂类联合依托泊苷化疗虽可获得较高初始缓解率,但缓解持续时间有限,多数患者在治疗后短期内易复发或发生进展,长期生存率仍较低<sup>[3]</sup>。

近年来,免疫治疗改变了ES-SCLC的治疗格局。以IMpower133<sup>[4]</sup>和CASPIAN<sup>[5]</sup>为代表的Ⅲ期临床研究证实,程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)免疫检查点抑制剂联合铂类/依托泊苷可改善患者生存,并已成为ES-SCLC一线标准治疗的重要组成部分。随后,ASTRUM-005、CAPSTONE-1等研究进一步丰富了程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)/PD-L1免疫检查点抑制剂联合化疗的一线证据<sup>[6-7]</sup>。然而,一线免疫联合化疗的中位生存期改善仍有限,多数患者最终发生疾病进展;维持治疗方案优化、进展后治疗策略探索及特殊人群管理仍是临床难点<sup>[3]</sup>。

基于上述难点,近年来ES-SCLC的免疫治疗研究逐渐从免疫检查点抑制剂联合化疗,拓展至多种治疗策略,包括双免疫检查点阻断、靶向δ样配体3(delta-like ligand 3, DLL3)/分化簇3(cluster of differentiation 3, CD3)的T细胞衔接器等新型免疫治疗,以及免疫联合抗血管生成治疗、DNA损伤修复通路抑制剂或新型细胞毒性药物等联合治疗策略<sup>[8]</sup>。与此同时,靶向B7同源物3(B7 homolog 3, B7-H3)、滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell-surface antigen 2, TROP-2)、癫痫相关同源蛋白6的抗体偶联药物在既往接受治疗的ES-SCLC患者中显示出一定抗肿瘤活性,其中B7-H3靶向抗体偶联药物与免疫检查点抑制剂的联合应用仍处于早期临床探索阶段<sup>[9]</sup>。Schlafen家族成员11(Schlafen family member 11, SLFN11)表达水平、抗原加工与递呈相关基因特征和肿瘤免疫微环境特征等,正被探索作为免疫治疗及免疫联合治疗策略的候选疗效预测指标。基于此,本文根据ES-SCLC的临床治疗路径,对近年来免疫治疗的相关研究进行综述,重点归纳一线免疫联合化疗、维持治疗、疾病进展后治疗,并总结不同策略的疗效、安全性、证据局限及未来发展方向,旨在为ES-SCLC的免疫治疗提供参考。

## 1 ES-SCLC的一线免疫联合化疗

### 1.1 PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类/依托泊苷

PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类/依托泊苷是目前ES-SCLC一线治疗的基础策略。RATIONALE-312研究为中国多中心、随机、双盲Ⅲ期研究,结果显示,PD-1抑制剂替雷利珠单抗联合铂类/依托泊苷较安慰剂联合化疗显著延长了患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS),中位OS分

别为15.5、13.5个月,中位PFS分别为4.7、4.3个月,进一步证实PD-1抑制剂联合化疗是ES-SCLC一线治疗的重要选择<sup>[10]</sup>。EXTENTORCH研究提供了PD-1抑制剂特瑞普利单抗联合铂类/依托泊苷一线治疗ES-SCLC的Ⅲ期证据。结果显示,特瑞普利单抗联合化疗较安慰剂联合化疗显著延长了患者的PFS和OS,中位PFS分别为5.8、5.6个月,中位OS分别为14.6、13.3个月,且未观察到新的安全性信号<sup>[11]</sup>。此外,一项前瞻性、单臂Ⅱ期研究评估了皮下注射型PD-L1抑制剂恩沃利单抗联合卡铂/依托泊苷作为既往未接受系统治疗的ES-SCLC患者一线治疗的疗效与安全性。结果显示,患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)为87.1%,中位PFS为6.43个月,中位OS为20个月,这说明该方案具有一定疗效和给药便利性<sup>[12]</sup>。

CANTABRICO是一项前瞻性、单臂Ⅲb期临床研究,纳入既往未接受系统治疗、世界卫生组织/美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分(performance status, PS)为0~2分的ES-SCLC患者,评估PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合铂类/依托泊苷诱导治疗、序贯度伐利尤单抗维持治疗的疗效与安全性。结果显示,患者中位PFS为6.1个月,中位OS为9.6个月<sup>[13]</sup>。该方案为较宽泛临床人群的应用提供了补充证据,但其单臂设计限制了疗效解释强度。NEJ045A研究纳入既往未接受系统治疗且ECOG PS为2~3分的ES-SCLC患者,在固定剂量度伐利尤单抗的基础上,根据PS分层减少卡铂/依托泊苷的初始剂量,并依据治疗期间发生的不良事件对后续剂量进行调整。结果显示,PS 2分和PS 3分的患者完成4个周期诱导治疗的比例分别为67%、50%,总体ORR为50.9%,中位OS为9.0个月。在严密管理和剂量调整的基础上,部分PS较差的患者仍可能从免疫联合化疗中获益,但证据强度有限<sup>[14]</sup>。

上述临床研究进一步巩固了PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类/依托泊苷作为ES-SCLC一线治疗方案的地位,但不同研究中OS获益幅度相对有限,且特殊人群、给药方式优化及在现有标准方案基础上的进一步增效仍需更多前瞻性证据支持。

### 1.2 PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成治疗

抗血管生成治疗可通过诱导血管正常化、改善T细胞浸润及调节免疫抑制微环境,增强免疫治疗效应<sup>[15]</sup>。因此,PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成治疗成为ES-SCLC的重要研究方向。ETER701研究纳入既往未接受系统治疗的ES-SCLC患者,比较贝莫苏拜单抗(PD-L1抑制剂)联合安罗替尼(多靶点抗血管生成酪氨酸激酶

抑制剂)+依托泊苷/卡铂、安罗替尼联合依托泊苷/卡铂、单纯化疗的治疗效果。结果显示,贝莫苏拜单抗联合安罗替尼+依托泊苷/卡铂较单纯化疗显著延长了患者OS,中位OS分别为19.3、11.9个月,提示该三联方案具有潜在的一线治疗价值,然而对照组为化疗而非当前标准免疫联合化疗,其相较现有PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗方案的额外获益仍需进一步验证<sup>[16]</sup>。

除ETER701研究外,其他一线治疗研究也从不同联合模式和药物形式对免疫联合抗血管生成治疗进行了探索。CeLEBrATE研究在PD-L1抑制剂阿替利珠单抗联合卡铂/依托泊苷基础上加入抗血管生成药物贝伐珠单抗,用于治疗ES-SCLC。结果显示,患者1年OS率为61.8%,达到了研究预设的主要终点;中位OS为12.9个月、PFS为6.2个月;然而该研究未设置对照组,尚不能确定该方案能否带来额外生存获益,仍需随机对照研究进一步验证<sup>[17]</sup>。

除“免疫检查点抑制剂+抗血管生成药物”联合模式外,双特异性抗体也为该方向提供了新的治疗思路。例如,依沃西单抗作为PD-1/血管内皮生长因子A双特异性抗体,联合依托泊苷/卡铂用于ES-SCLC一线治疗的Ib期临床研究显示,患者ORR为80.0%、中位PFS为6.9个月、中位OS为14.5个月,提示该方案具有初步抗肿瘤活性;然而该研究处于早期临床阶段,且为单臂、小样本研究,仍需随机对照研究进一步验证<sup>[18]</sup>。

### 1.3 双免疫检查点抑制剂联合铂类/依托泊苷

在PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类/依托泊苷的基础上增加另一免疫检查点抑制剂,是强化ES-SCLC一线治疗的重要研究方向。含免疫球蛋白和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains, TIGIT)是一种抑制性免疫检查点。SKYSCRAPER-02是一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究,纳入既往未接受系统治疗的ES-SCLC患者,比较抗TIGIT单克隆抗体tiragolumab联合阿替利珠单抗+卡铂/依托泊苷,与安慰剂联合阿替利珠单抗+卡铂/依托泊苷的疗效。结果显示,加入tiragolumab未改善患者的PFS或OS,说明在未经筛选人群中增加TIGIT阻断并未转化为明确生存获益<sup>[19]</sup>。

## 2 一线免疫联合化疗后的维持治疗

目前ES-SCLC一线免疫联合化疗后通常进入PD-1/PD-L1抑制剂维持阶段,但单纯免疫维持的疾病控制时间仍有限。为进一步延长疾病控制时间并改善患者生存,现有研究主要评估了芦比替定联合阿替利珠单抗维持治疗、tarlatamab联合阿替利珠单抗/度伐利尤单抗维持治疗、SLFN11阳性患者中他拉唑帕利联合阿替利珠

单抗维持治疗,以及特瑞普利单抗联合安罗替尼维持治疗等策略<sup>[3,20]</sup>。

### 2.1 芦比替定联合阿替利珠单抗维持治疗

芦比替定是一种烷化类细胞毒性抗肿瘤药物,IMforte研究显示,芦比替定联合阿替利珠单抗作为一线免疫联合化疗后的维持治疗,较阿替利珠单抗单药显著延长了患者的PFS和OS,中位PFS分别为5.4、2.1个月,中位OS分别为13.2、10.6个月,这为ES-SCLC维持治疗优化提供了较高等级的Ⅲ期临床研究阳性证据,但需关注骨髓抑制和感染风险<sup>[21]</sup>。

### 2.2 tarlatamab联合阿替利珠单抗/度伐利尤单抗维持治疗

除芦比替定联合阿替利珠单抗维持治疗外,靶向DLL3和CD3的双特异性T细胞衔接器tarlatamab也被用于一线免疫联合化疗后的维持治疗。基于tarlatamab在既往接受过治疗的SCLC患者中展现出抗肿瘤活性,相关研究进一步由后线治疗前移至一线后维持治疗阶段<sup>[22]</sup>。DeLLphi-303为多中心、非随机Ib期临床研究,纳入铂类/依托泊苷联合PD-L1抑制剂治疗后未进展的ES-SCLC患者,给予tarlatamab联合阿替利珠单抗/度伐利尤单抗维持治疗。结果显示,88例患者中位OS达25.3个月,且未发生治疗相关死亡,表明该联合方案具有初步抗肿瘤活性和可管理的安全性<sup>[23]</sup>。

### 2.3 SLFN11阳性患者中他拉唑帕利联合阿替利珠单抗维持治疗

SWOG S1929是具有代表性的生物标志物筛选研究,专门纳入SLFN11阳性ES-SCLC患者,比较阿替利珠单抗单药维持与阿替利珠单抗联合聚(ADP-核糖)聚合酶(poly[ADP-ribose] polymerase, PARP)抑制剂他拉唑帕利维持治疗的效果。结果显示,联合组患者PFS较阿替利珠单抗单药维持组延长,中位PFS分别为2.9、2.4个月(风险比=0.66,80%置信区间为0.50~0.86,单侧 $P=0.019$ );两组OS未显示统计学差异(风险比=0.98,80%置信区间为0.71~1.36,单侧 $P=0.47$ );同时,联合组 $\geq 3$ 级血液学治疗相关不良事件明显增加<sup>[24]</sup>。这提示即使在SLFN11阳性人群中,PARP抑制剂联合免疫维持治疗的获益仍主要体现为PFS的轻度改善,其临床应用价值需结合后续验证结果综合判断。

### 2.4 特瑞普利单抗联合安罗替尼维持治疗

抗血管生成药物联合免疫治疗除用于一线诱导治疗外,也被用于一线治疗后未进展患者的维持治疗。例如,特瑞普利单抗联合安罗替尼用于ES-SCLC一线治疗后维持治疗的研究显示,该方案具有初步抗肿瘤活性和可管理的安全性,但由于样本量较小且缺乏对照组,其

结果更适合作为免疫联合抗血管生成维持治疗的早期证据<sup>[25]</sup>。目前仍需进一步明确该方案是否能在标准PD-1/PD-L1抑制剂维持治疗基础上带来额外获益,以及其适用人群、最佳维持时机和长期安全性。

### 3 一线免疫联合化疗后进展的后续治疗

#### 3.1 靶向DLL3/CD3的T细胞衔接器治疗

DLL3在SCLC中高表达而在正常组织中表达有限,是近年来SCLC免疫治疗的重要靶点<sup>[26]</sup>。DLL3/CD3 T细胞衔接器通过同时结合肿瘤细胞表面DLL3和T细胞表面CD3,从而诱导T细胞介导的肿瘤杀伤,其中tarlatamab是目前证据最充分的代表药物<sup>[27]</sup>。DeLLphi-304研究提供了随机Ⅲ期临床研究证据,该研究纳入一线含铂方案治疗期间或治疗后发生疾病进展的ES-SCLC患者,比较tarlatamab与研究选择的标准化疗的疗效和安全性。结果显示,tarlatamab较标准化疗显著延长了患者OS,中位OS分别为13.6、8.3个月,ORR分别为35%、20%,且≥3级不良事件发生率低于化疗组<sup>[28]</sup>。这提示,相较于研究者选择的标准化疗,tarlatamab可带来生存获益,为含铂方案治疗进展的SCLC提供了新的后线治疗选择;然而临床应用中需关注细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征等特异性毒性。

#### 3.2 双免疫检查点抑制剂联合治疗

双免疫检查点抑制剂曾被认为可通过同时增强T细胞启动和效应阶段活化,提高SCLC免疫治疗的疗效,但近年研究结果总体并不理想<sup>[29]</sup>。BALTIC研究显示,度伐利尤单抗联合细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4)免疫检查点抑制剂曲美利尤单抗治疗铂难治性ES-SCLC患者的ORR仅为7.3%,进一步说明传统PD-L1/CTLA-4双免策略在后线人群中的抗肿瘤活性有限<sup>[30]</sup>。相比之下,B和T淋巴细胞衰减因子(B- and T-lymphocyte attenuator,BTLA)联合PD-1阻断显示出一定探索价值。BTLA免疫检查点抑制剂tifcemalimab联合特瑞普利单抗在既往接受过治疗的ES-SCLC队列中ORR为35.0%,中位OS为12.3个月,安全性总体可控<sup>[31]</sup>。由此可知,传统PD-L1/CTLA-4双免策略在后线ES-SCLC人群中未能稳定转化为明确生存获益,BTLA联合PD-1阻断仍处于早期探索阶段。

#### 3.3 免疫检查点抑制剂联合免疫调节药物治疗

除强化免疫检查点阻断外,免疫检查点抑制剂联合具有免疫调节作用的药物也被用于一线治疗进展的ES-SCLC的后续治疗。BTCRC-LUN17-127研究考察了选择性免疫调节微管结合剂普那布林联合PD-1抑制剂

纳武利尤单抗和CTLA-4抑制剂伊匹木单抗治疗复发ES-SCLC的疗效与安全性。结果显示,患者中位PFS为1.6个月(未达到研究预设目标),中位OS为5.5个月,该联合策略在免疫耐药人群中的总体疗效有限,但少数患者可获得较长持续缓解;然而该研究缺乏随机对照研究且样本量有限,其结果仅适合作为早期证据<sup>[32]</sup>。

#### 3.4 抗体偶联药物治疗

抗体偶联药物为一线免疫联合化疗后进展的ES-SCLC提供了新的治疗方向,但目前多数研究仍处于早期或单臂Ⅱ期阶段。IDeate-Lung01是一项针对既往接受过治疗的ES-SCLC患者的Ⅱ期临床研究,靶向B7-H3的抗体偶联药物ifinatamab deruxtecan(I-DXd)在该研究中显示出较高缓解率,12 mg/kg剂量下患者ORR为48.2%、中位PFS为4.9个月、中位OS为10.3个月;另外,该药物在基线伴脑转移患者中亦观察到一定颅内活性,但需重点关注间质性肺疾病/肺炎的发生风险;然而该研究未设置标准后线治疗对照组,I-DXd相较于现有治疗的生存获益仍需随机对照研究验证<sup>[33]</sup>。靶向TROP-2的抗体偶联药物戈沙妥珠单抗在TROPiCS-03研究中用于ES-SCLC的二线治疗,同样显示出抗肿瘤活性,ORR为41.9%,中位PFS为4.40个月,中位OS为13.60个月,且铂耐药和铂敏感患者均可获益<sup>[34]</sup>。

靶向B7-H3、TROP-2的抗体偶联药物在既往接受过治疗的ES-SCLC患者中显示出一定抗肿瘤活性,为免疫治疗进展的患者提供了新的研究方向;然而目前相关证据主要来自早期或单臂Ⅱ期临床研究,其相较现有后线标准治疗的生存获益、优势人群、安全性管理及与免疫治疗联合的最佳时机等,仍需随机对照研究进一步明确。

### 4 总结与展望

近年来,ES-SCLC的免疫治疗取得重要进展,治疗模式已由传统铂类联合依托泊苷化疗逐步转向以PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗为基础,并向维持治疗、进展后治疗及多种联合策略拓展,形成综合治疗格局。IMpower133、CASPIAN、ASTRUM-005、CAPSTONE-1、RATIONALE-312及EXTENTORCH等研究确立了免疫联合化疗在ES-SCLC一线治疗中的重要地位,使PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类/依托泊苷成为当前一线治疗的标准方案。

一线治疗进展仍是ES-SCLC治疗的关键难点。靶向DLL3/CD3的T细胞衔接器治疗、抗体偶联药物治疗、免疫联合抗血管生成治疗及新型免疫检查点联合治疗策略等,为进展后治疗提供了新的研究方向。其中,tarlatamab在既往接受治疗的SCLC中已积累了较为充

分的临床证据,并在含铂治疗后进展人群中显示出后线治疗价值;靶向B7-H3、TROP-2的抗体偶联药物显示出一定抗肿瘤活性;tarlatamab联合PD-L1抑制剂维持治疗、抗体偶联药物联合免疫治疗等方案仍处于不同阶段的临床研究中。然而,这些策略的研究设计、证据层级和目标人群差异较大,部分结果主要来自早期、单臂或会议摘要研究,不宜直接外推为临床方案。

未来研究应进一步围绕以下几个方向展开:第一,进一步明确不同治疗阶段的临床定位,区分一线标准治疗、免疫维持治疗和进展后治疗之间的关系,避免将早期研究结果过度外推至常规临床实践。第二,优化联合治疗模式和治疗顺序,重点评估免疫治疗与抗血管生成治疗、DLL3靶向治疗及抗体偶联药物治疗之间的协同价值,并通过随机对照研究明确其相较于现有标准治疗的额外获益。第三,关注常见但临床试验纳入不足的人群,包括体能状态较差、脑转移及合并基础疾病患者,以提高研究结果对临床实践的指导价值。随着更多随机对照研究和转化医学研究结果公布,ES-SCLC免疫治疗有望由经验性联合逐步转向基于证据分层指导的个体化治疗。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Behrouzi R, Blackhall F. State of the art in treatment of small cell lung cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17: 17588359251363518.
- [3] Paz-Ares L, Gupta B, Baena J, et al. Unmet needs in maintenance therapy for extensive stage small cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2025, 26(3): 168-178.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplumab 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.
- [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] Dolkar T, Gates C, Hao Z L, et al. New developments in immunotherapy for SCLC[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(1): e009667.
- [9] Li Y W, Chen K Y, Li H, et al. Targeted precision strike in extensive-stage small cell lung cancer: current advances and future perspectives for antibody-drug conjugates[J]. Cancer Treat Rev, 2026, 143: 103091.
- [10] 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.
- [11] 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]. JAMA Oncol, 2025, 11(1): 16-25.
- [12] Zhao X, Zhang J, Qiu L P, et al. Efficacy, safety, and exploratory biomarker analysis of envafolelimab plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: a prospective, single-arm, phase II trial[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 535.
- [13] Isla D, Zugazagoitia J, Arriola E, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer (CANTABRICO): a single-arm clinical trial[J]. Lung Cancer, 2025, 209: 108763.
- [14] Asao T, Yu S D, Watanabe S, et al. Durvalumab, carboplatin, and etoposide in patients who are treatment-naive with extensive-stage small-cell lung cancer and poor performance status (NEJ045A): a single-arm phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2025, 13(12): 1057-1066.
- [15] Choi Y, Jung K. Normalization of the tumor microenvironment by harnessing vascular and immune modulation to achieve enhanced cancer therapy[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(11): 2308-2319.
- [16] 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.
- [17] Lamberti G, Rihawi K, Mazzoni F, et al. Carboplatin, eto-

- poside, atezolizumab, and bevacizumab in the first-line treatment of patients with extensive stage small-cell lung cancer: the GOIRC-01-2019 CeLEBrATE study[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(5):e010694.
- [18] Chen Z W, Wu L, Wang Q M, et al. Brief report: ivonescimab combined with etoposide plus carboplatin as first-line treatment for extensive-stage SCLC: results of a phase 1b clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(2):233-239.
- [19] 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.
- [20] Khurshid H, Ismaila N, Bian J, et al. Systemic therapy for small-cell lung cancer: ASCO-Ontario health (cancer care Ontario) guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(35):5448-5472.
- [21] Paz-Ares L, Borghaei H, Liu S V, et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10495):2129-2143.
- [22] 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.
- [23] Paulson K G, Lau S C M, Ahn M J, et al. Safety and activity of tarlatamab in combination with a PD-L1 inhibitor as first-line maintenance therapy after chemo-immunotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-303): a multicentre, non-randomised, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(10):1300-1311.
- [24] Abdel Karim N, Miao J L, Reckamp K L, et al. Phase II randomized study of maintenance atezolizumab versus atezolizumab plus talazoparib in patients with SLFN11 positive extensive-stage SCLC: S1929[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(3):383-394.
- [25] Lv D Q, Zhu R Q, Wu G X, et al. Anlotinib+toripalimab maintenance in extensive-stage small cell lung cancer: clinical efficacy and preclinical mechanism of anlotinib-induced neuroendocrine differentiation suppression via Notch1[J]. *Lung Cancer*, 2026, 215:109371.
- [26] Serrano A G, Rocha P, Freitas Lima C, et al. Delta-like ligand 3 (DLL3) landscape in pulmonary and extra-pulmonary neuroendocrine neoplasms[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8:268.
- [27] Paz-Ares L, Champiat S, Lai W V, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):2893-2903.
- [28] Mountzios G, Sun L H, Cho B C, et al. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(4):349-361.
- [29] 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.
- [30] Reinmuth N, Juan-Vidal O, Kowalski D, et al. Novel combinations of immunotherapies or DNA damage repair inhibitors in platinum-refractory extensive-stage small cell lung cancer: the phase II BALTIC study[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(18):4055-4067.
- [31] Cheng Y, Wang J, Yu Y, et al. Phase I/II study of tifce-malimab, an anti-B- and T-lymphocyte attenuator antibody, in combination with toripalimab in previously treated advanced lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(14):2926-2934.
- [32] Malhotra J, Chiappori A, Fujioka N, et al. Phase I/II trial of plinabulin in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with recurrent small cell lung cancer (SCLC): big ten cancer research consortium (BTCRC-LUN17-127) study[J]. *Lung Cancer*, 2024, 195:107932.
- [33] Rudin C M, Johnson M L, Paz-Ares L, et al. Ifinatamab deruxtecan in patients with extensive-stage small cell lung cancer: primary analysis of the phase II IDEate-Lung01 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(4):261-273.
- [34] Dowlati A, Chiang A C, Cervantes A, et al. Phase 2 open-label study of sacituzumab govitecan as second-line therapy in patients with extensive-stage SCLC: results from TROPiCS-03[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(6):799-808.

(收稿日期:2026-05-21 修回日期:2026-07-20)

(本文责编:唐晓莲)