

小细胞肺癌免疫治疗临床进展

陆云云¹, 范云²

(1.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:肺癌是世界上常见的恶性肿瘤之一,其中小细胞肺癌约占14%。小细胞肺癌对一线化疗高度敏感,但多数患者在一线治疗缓解后很快出现复发或转移。随着分子生物学发展,免疫治疗可能突破小细胞肺癌治疗瓶颈,带来新希望。全文将对免疫节点抑制剂、抗独特型疫苗、细胞因子、过继性免疫治疗等治疗小细胞肺癌的临床研究作一综述。

关键词:小细胞肺癌;免疫治疗;临床试验

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)02-0113-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.02.A008

Clinical Progress of Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer

LU Yun-yun¹, FAN Yun²

(1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Lung cancer is one of the common malignant tumors in the world, of which small cell lung cancer accounts for 14%. Small cell lung cancer is highly sensitive to first-line chemotherapy, but most of the patients relapse or transition after the first-line therapy quickly. With the development of molecular biology, immunotherapy may bring a breakthrough in the treatment of SCLC. This review focuses on immunotherapy of small cell lung cancer, such as immune-node inhibitors, specific vaccine, cytokines and curative effect of adoptive immunotherapy.

Key words: small cell lung cancer; immunotherapy; clinical trial

目前世界范围内,肺癌是男性癌症相关死亡的第一位病因,在女性中仅次于乳腺癌位列第二。肺癌包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),其中SCLC约占14%^[1]。SCLC的生物学特点是癌细胞分化差、增殖快,具有高度侵袭性,因此临床上容易出现早期扩散转移。很多病人被确诊为SCLC时已发生转移,5年生存率仅为2%~10%^[2]。SCLC对放化疗高度敏感,但很多患者在一线治疗缓解后很快出现复发进展,且复发后易出现耐药^[3]。由于传统的放化疗并未使患者生存获益,SCLC治疗已处于瓶颈,迫切需要新的治疗方法。

肿瘤的免疫治疗已有200多年历史,但一直未能成为主要的治疗手段。近几年随着免疫学和分子生物学的迅速发展,人们对肿瘤抗原及其呈递过程、肿瘤免疫耐受、肿瘤免疫逃逸等问题有新的认识,由于其针对性强、副作用小等优势得到越来越多人的重视^[4]。研究表明,与SCLC复发患者相比,生存期长的SCLC患者其调节性T细胞表达水平更高^[5],提示也许可通过免疫治疗来诱导或强化SCLC的免疫应答,从而达到抗肿瘤的目的。全文针对SCLC的免疫治疗综述如下。

1 主动免疫治疗

肿瘤的主动免疫治疗是指利用肿瘤抗原的免疫

收稿日期:2015-09-09;修回日期:2015-11-10

通讯作者:范云, E-mail: Fanyun@zjcc.org.cn

原性,采用各种有效的免疫手段使宿主免疫系统产生针对肿瘤抗原的抗肿瘤免疫应答。主动免疫治疗主要分为三大类:①免疫节点抑制剂:细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡-1(PD-1)抑制剂;②抗独特型疫苗:神经节苷脂肿瘤疫苗、polySA疫苗、树突状细胞疫苗;③增强免疫细胞功能:细胞因子。

1.1 免疫节点抑制剂

1.1.1 Ipilimumab CTLA-4

Ipilimumab是一种人源化的IgG1型抗CTLA-4单克隆抗体,与CTLA-4结合后阻碍后者与其配体(CD80/CD86)相互作用,可负性调节T细胞活性;阻断CTLA-4信号,导致T细胞受到的负向调控信号大幅减弱,进而恢复T细胞的抗肿瘤活性,属于新型的T细胞增强剂和免疫系统激活剂。与治疗晚期黑色素瘤不同,Ipilimumab单药治疗肺癌几乎没有明显的疗效。当Ipilimumab与化疗联合时,在SCLC患者中均可观察到一定程度的临床获益。Reck等^[6]报道了Ipilimumab联合紫杉醇和卡铂方案一线及维持治疗广泛期SCLC患者的随机、双盲、多中心研究,130例患者被分为三组:Ipilimumab同步化疗治疗组、Ipilimumab阶段治疗组(先予2个疗程的诱导化疗,再同步联合化疗与Ipilimumab)及安慰剂组(单纯化疗组),前两组一线治疗无进展患者继续予Ipilimumab维持治疗,结果为Ipilimumab阶段治疗组的免疫相关无进展生存期(PFS)较安慰剂组明显延长($P=0.03$),但Ipilimumab同步治疗组的免疫相关PFS与安慰剂组无明显差异,三组PFS和总生存期(OS)均无统计学意义差异。研究者认为Ipilimumab在广泛期SCLC中的治疗值得进一步的研究。由此,拉开了目前为止唯一一项Ipilimumab治疗SCLC III期临床研究的序幕。CA184-156和CA184-R62研究是Ipilimumab治疗广泛期SCLC III期随机对照研究,分别在全球和中国患者中进行,研究方案的设计基本类同于CA184-104研究。目的是全面评估Ipilimumab在肺癌中的疗效、不良反应及治疗价值。在SCLC I/II期研究(Check-Mate 032)中,Nivolumab联合或不联合Ipilimumab治疗复发SCLC 86例,联合组与单药组的客观缓解率(ORR)分别为18.0%和17.4%,PD-L1的表达与疗效无关^[7]。至此,Nivolumab在治疗广泛期或经治的SCLC中的疗

效尚未得到肯定。进一步的研究及探索仍需继续,如用于一线治疗,与化疗比较能否胜出?Nivolumab能否与其他治疗手段及治疗药物联合应用?PD-L1表达能否预测疗效?如何联合两种免疫检验点抑制剂等。

1.1.2 Pembrolizumab (MK3475)

Pembrolizumab为另一种人源化IgG4- κ 型单克隆抗体,高选择性阻断PD-1,其作用机制类似Nivolumab。Ott等^[8]报道了KEYNOTE-028研究的初步结果,入组20例化疗失败的PD-L1(+)的广泛期SCLC患者,身体状态评分为0~1。经Pembrolizumab(10mg/kg,1次/2周)治疗,结果显示,ORR高达35%,其中达到临床有效中位时间为8.6周,有效者疗效持续时间已超过16周。这对中位OS只有8~12个月、5年生存率只有1%~3%的SCLC患者来说无疑是一个福音。而其他关于Pembrolizumab治疗广泛期SCLC的研究包括NCT02359019(标准化疗后pembrolizumab维持治疗的II期研究)和NCT02403920(pembrolizumab+放疗联合化疗的I期研究)均正在进行中。关于Pembrolizumab对比含铂两药疗效与安全性的III期临床研究也正在中国香港进行,期待给我们带来惊喜。

1.2 抗独特型疫苗

1.2.1 神经节苷脂肿瘤疫苗

神经节苷脂是一大类结构上相关的糖脂,位于细胞的外侧面,参与包括细胞—细胞识别、细胞基质连接、分化等在内的多种生物学功能。神经节苷脂在恶性肿瘤中表达异常,而在正常组织中几乎不表达。也是SCLC最常见的主要分化抗原,包括BEC2/BCG、Fuc-GM1等。

BEC2/BCG疫苗:是一种模拟神经节苷脂抗原GD3的单克隆抗体。其在60%的SCLC组织中存在表达,但只有在20%~33%的SCLC患者中能检测到由BEC2/BCG产生的抗GD3抗体^[9-12]。1999年Grant等^[12]率先报道15例SCLC患者接受BEC2/BCG疫苗治疗,其中13例有效病例均产生抗BEC2的IgM抗体,5例产生抗GD3抗体,3例产生IgG抗体,1例患者治疗结束1年后体内仍可检测到抗体。结果显示,OS为20.5个月,检测到GD3抗体的患者疾病复发间隔时间较其他患者长;其中广泛期患者的PFS为11个月,7例局限期患者均未达到中位PFS,表明

局限期患者可在此治疗中获益。然而,在2005年的一项随机Ⅲ期临床试验中,入组515例局限期SCLC患者,在接受化疗或胸部放疗之后,随机接受BEC2/BCG疫苗或随访,疫苗组患者在10周内接受5次疫苗注射。结果显示为阴性,疫苗组和随访组的中位OS分别为14.3个月和16.4个月($P=0.28$);PFS及生活质量也均未能改善;且其主要不良反应为注射部位短暂性的皮肤溃烂和轻度流感样症状^[10]。2008年一项Ⅲ期临床试验显示,BEC2/BCG疫苗辅助治疗SCLC也未能提高患者的生活质量^[13]。

Fuc-GM1疫苗:研究发现Fuc-GM1在75%~90% SCLC肿瘤组织中存在表达,但在正常肺组织中表达率很低。前期临床试验显示,来源于牛的甲状腺组织的Fuc-GM1疫苗可诱导SCLC患者产生抗Fuc-GM1的IgM和IgG抗体^[14]。2004年,Krug等^[15]报道17例既往接受化疗有效的SCLC患者,予以3种不同剂量组的Fuc-GM1疫苗治疗。在接受30 μ g疫苗的6例患者中,5例出现抗Fuc-GM1 IgM水平升高;接受10 μ g疫苗的5例患者中,有3例IgM水平升高;接受5 μ g患者中未出现IgM水平的升高。结果显示Fuc-GM1疫苗可对SCLC产生免疫原性,但疫苗的最适剂量需进一步探讨。

1.2.2 ploySA

ploySA是一种带负电的唾液酸聚合物,位于胚胎神经细胞黏附分子上的侧链。与神经内分泌癌相比,ploySA在SCLC中的表达更明显。因此产生一种假说:ploySA抑制细胞黏附分子结合,使癌细胞更容易迁移和早期转移,而形成SCLC特有的临床特性^[16]。2012年,Krug等^[17]将完成初治、病情稳定的18例SCLC患者入组,包括局限期和广泛期,根据剂量随机分成两组。在接受疫苗前,每组均有1例患者检测出低滴度ploySA抗体。在第1、2、3、4、8和16周时注射10 μ g或3 μ gNP-polySA-KLH疫苗(同时混合注射100 μ g免疫佐剂QS-21)。10 μ g组中所有患者均产生抗ploySA的IgM抗体,并且其中1例患者还产生IgG抗体。而在3 μ g组中患者产生的抗体滴度相对较低,只有6例患者针对ploySA产生相应抗体。通过荧光活化细胞分选系统,发现接种疫苗后患者血清中均出现SCLC细胞强免疫应答。10 μ g组的6例和3 μ g组的3例患者血清出现SCLC细胞强应答。但1例患者出现3级共济失调,机制目前不明;

其他毒副反应如便秘、腹泻、乏力、发热、头痛、注射部位溃烂、恶心呕吐等均可耐受。该研究证实NP-ploys-KLH疫苗的安全性,有效最佳免疫剂量为10 μ g。

1.2.3 树突状细胞

树突状细胞是功能最强的抗原递呈细胞,具有独特的刺激T细胞增殖的能力,是机体免疫应答的始动者。抗原呈递在诱导抗肿瘤免疫应答中起重要作用,利用负载肿瘤抗原的树突状细胞进行恶性肿瘤的免疫治疗是一种抗肿瘤主动免疫治疗的研究方向。*p53*基因是一种肿瘤抑制基因,在控制细胞生长的过程中扮演着重要角色。90%以上的SCLC患者发生*p53*突变,主要是野生型*p53*基因单点突变或异常退化,而在正常组织中表达较低^[18]。INGN-225产生于自体外周血单核细胞,在体外与人野生型*p53*基因的腺病毒共同培育。2010年,Chipper等^[18]对INGN-225的I/II期临床免疫研究进行了报道,入组者为病情缓解,并已完成化疗的广泛期SCLC患者,其中男性24例,女性30例。结果表明,18例/43例(41.8%)患者特异性抗*p53*免疫应答阳性;其中2例患者病情缓解,13例病情稳定,其余出现进展;进展患者中33例接受二线化疗,客观缓解率为51.5%;22例铂类耐药者经疫苗治疗之后,再予化疗的客观缓解率为45.5%;阳性和阴性免疫应答患者中观察到Post-INGN-225应答病例分别为11/14(78.6%)和5/15(33%)($P=0.014$);产生免疫应答和无免疫应答患者的中位OS分别为12.6个月和8.2个月($P=0.131$),其毒副反应可耐受。此研究提示树突状细胞疫苗联合化疗的协同作用可使患者获益。另一项INGN-225是否协同全反式维甲酸治疗广泛期SCLC的随机II期临床试验正在进行中,可进一步证明INGN-225是否增强抗肿瘤活性^[19]。

1.3 细胞因子

细胞因子(cytokine,CK)是由免疫原、丝裂原或其他因子刺激细胞产生的低分子量可溶性蛋白质,为生物信息分子,具有调节固有免疫和适应性免疫应答,促进造血以及刺激细胞活化、增殖和分化等功能。CK在宿主抗肿瘤的自身免疫中发挥重要作用,如干扰素(interferon,IFN)。Mattson^[20]、Kelly^[21]及Jett^[22]等发现放疗后病情缓解者予 α -2a干扰素维持治疗,均未能改善OS及PFS。Rossi等^[23]meta分析亚

组结果显示, α -2a 干扰素可延长患者的生存时间 3.5 周, 1 年生存率提高 9%, 但因纳入病例数较少, 且未对局限期 SCLC 及广泛期 SCLC 患者进行分别分析, 其结果有待进一步验证。一项 II 期随机临床研究评价免疫联合化疗治疗 SCLC 的疗效, 入组 164 例局限期或广泛期患者, 随机分成 4 组: A 组单纯化疗, B 组化疗联合 IFN- α , C 组化疗联合 IFN- γ , D 组化疗联合 IFN- α 和 IFN- γ , 各组的化疗剂量及周期一致。结果各组间患者的缓解率及生存期无明显差异, 但亚组分析提示在局限期 SCLC 患者中, B 组患者较其他组获益 (A 组 vs B 组, $P=0.039$; C 组 vs B 组, $P<0.05$; D 组 vs B 组, $P=0.038$), 中位 OS 为 34 个月。研究提示化疗联合 IFN- α 耐受性好, 无明显毒副反应^[23]。再次证明 IFN- α 可使局限期 SCLC 患者延长生存时间。

1.4 其他免疫治疗相关研究

Bcl-2 抑制剂 Bcl-2 基因参与调控细胞凋亡、坏死和自噬等过程, Bcl-2 蛋白阻碍细胞凋亡, 协助细胞抵抗免疫系统的监视, 最终导致肿瘤生成。65%~80% 的 SCLC 患者存在 Bcl-2 蛋白表达的上调^[24,25]。

1.4.1 Obatoclax

Obatoclax 是第一个进入临床研究的 Bcl-2 小分子抑制剂。2014 年 Langer 等^[26]在广泛期患者的临床研究中, 设置治疗组为依托泊苷联合铂类化疗再联合 Obatoclax 作为一线治疗药物, 对照组为同样化疗方案联合安慰剂治疗, 结果 Obatoclax 组的客观缓解率明显高于对照组 (83% vs 69%, $P=0.033$), 中位 OS (10.6 个月 vs 9.9 个月, $P=0.052$) 和中位 PFS (6.0 个月 vs 5.4 个月, $P=0.034$) 均有延长的趋势。并且 Obatoclax 减少了疾病在一线 6 周期化疗后的复发率, 但同时增加了一过性中枢神经系统毒性, 总的耐受性良好。

1.4.2 ABT-263

ABT-263 是一种新型的 Bcl-2 模仿物, 和 BH3 结构域有高亲和性, 可抑制多种 Bcl-2 抗凋亡蛋白。Rudin 等^[27]在一项 II 期广泛期 SCLC 的临床试验中, 入组 39 例功能状态评分为 1 分且既往平均接受过两种治疗方案患者。患者最初 7 天口服 150mg/d ABT-263, 之后 325mg/d。结果 1 例患者出现缓解, 9 例患者稳定, 中位 PFS 为 1.5 个月, 中位 OS 为 3.2 个月。其中 41% 出现 3~4 级毒副反应, 主要不良反应为血小板减少 (12.8%)、乏力 (7.7%)、恶心

(7.7%)。此研究结果虽令人可喜, 但 ABT-263 在广泛期 SCLC 治疗中的确切疗效还需要更大的临床数据支持; 并且由于毒副反应明显, 需进一步对 ABT-263 的安全剂量进行探讨。

2 被动免疫治疗

肿瘤的被动免疫治疗是给机体输注外源性的免疫效应物质包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞等, 由这些外源性的免疫效应物质在宿主体内发挥抗肿瘤作用。该疗法不依赖于宿主本身的免疫功能状态, 即使宿主免疫功能处于低下状态, 仍能比较快速地发挥治疗作用。其主要分两大类: 贝伐单抗 (针对肿瘤微环境); 过继性免疫治疗。

2.1 贝伐单抗

癌细胞依赖于新生血管进行生长和转移, 肿瘤的血管生成过程依赖于血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与内皮细胞上的两个受体 (VEGFR1 和 VEGFR2) 的特异性结合。贝伐单抗是一种 VEGF 单克隆抗体, 已用于治疗 NSCLC, 但在 SCLC 患者中的疗效尚待验证。2011 年 Spigel 等^[28]进行的一项 II 期广泛期患者的多中心临床研究中, 治疗组为依托泊苷联合铂类方案化疗联合贝伐单抗作为一线及维持治疗药物, 对照组为同样化疗方案联合安慰剂治疗, 结果贝伐单抗组的中位 PFS 长于安慰剂组 (5.5 个月 vs 4.4 个月), 但两组中位 OS 相似 (9.4 个月 vs 10.9 个月)。2015 年 Pujol 等^[29]报道贝伐单抗联合化疗一线治疗广泛期 SCLC 的 II 期~III 期研究 (IFCT-0802), 患者先接受 2 个疗程化疗, 有效者再随机分组, 研究组 ($n=37$ 例) 贝伐单抗联合化疗, 再予贝伐单抗维持治疗; 对照组 ($n=37$ 例) 单用化疗, 两组的中位 PFS 分别为 5.5 个月和 5.3 个月 ($P=0.82$), 结论为诱导化疗后联合贝伐单抗未能改善广泛期 SCLC 的生存期。而 Petrioli 等^[30]在广泛期 SCLC 患者进行口服依托泊苷联合贝伐单抗维持治疗的研究中, 一线依托泊苷联合铂类 3 周期化疗后缓解者, 继续 3 周期依托泊苷联合铂类及贝伐单抗治疗的缓解者, 予口服依托泊苷联合贝伐单抗直至病情进展或者毒性不可耐受, 结果 9 个月疾病控制率为 36.3%, 中位 PFS 7.8 个月, 中位 OS 13.2 个月, 提示贝伐单抗联合化疗可提高 9 个月的缓解

率,并改善了广泛期SCLC的PFS和OS。这三个研究显示贝伐单抗的联合及维持治疗在广泛期SCLC的PFS改善上未能达成一致。

2.2 过继性免疫治疗

过继性免疫治疗是指将致敏的淋巴细胞输送给肿瘤患者,使其增强其细胞免疫功能。过继免疫治疗最早用于血液病骨髓移植后治疗,后来逐渐用于实体瘤的治疗,并有一定的临床效果。一项前瞻性研究^[31]入组58例SCLC患者,研究细胞免疫治疗作为SCLC患者化疗后维持治疗的疗效。治疗组和对照组各29例患者,结果显示,两组间PFS无明显差异,但治疗组的OS明显较对照组长(20个月 vs 11.5个月, $P=0.005$)。亚组分析提示,在局限期SCLC患者中,PFS在两组间无明显差异,但治疗组OS显著性长于对照组(26.5个月 vs 11.8个月, $P=0.033$)。而在广泛期SCLC患者中,治疗组的PFS(5个月 vs 2.7个月, $P=0.037$)和OS(14.5个月 vs 9个月, $P=0.038$)均显著性长于对照组。同时本研究提示细胞免疫治疗作为SCLC患者化疗后的维持治疗,耐受性良好,无明显毒副作用。此研究结果可喜,但细胞免疫治疗在SCLC维持治疗中的确切疗效还需要更大的临床数据支持。

3 展 望

尽管SCLC通常被认为不是一种免疫原性恶性肿瘤,但越来越多的证据表明提高抗肿瘤免疫应答可改善患者治疗效果,包括治疗需求远未得到满足的患者的生存。目前关于SCLC的临床研究一般规模较小,多处于Ⅱ期~Ⅲ期临床研究阶段,其疗效和安全性有待更多研究进一步证实。

进一步发展需要更深入地研究免疫治疗的时机,是否与其他治疗联用,如化疗和放疗,以及预防SCLC术后复发转移、维持治疗中的临床研究,为免疫治疗成为SCLC综合治疗的重要组成部分提供依据。

参考文献:

[1] Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. (2013) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010[M]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013.

[2] Cheng Y. Progress in therapy for small cell lung cancer[J]. China Journals Books Network, 2010, 101(8): 44–47. [程

颖. 小细胞肺癌治疗研究进展[J]. 中国处方药, 2010, 101(8): 44–47.]

- [3] Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2005, 366(9494): 1385–1396.
- [4] Zeng YX. Oncology [M]. Version 2. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. 287–290. [曾益新. 肿瘤学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 287–290.]
- [5] Tami T, Tanaka K, Idezuka J, et al. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes [J]. J Neuroimmunol, 2008, 196(1–2): 166–169.
- [6] Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial [J]. Ann Oncol, 2013, 24(1): 75–83.
- [7] Antonia SJ, Bendell JC, Taylor MH, et al. Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(suppl): abstr 7503.
- [8] Ott PA, Fernandez MEE, Hiet S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(suppl): abstr 7502.
- [9] Fuentes R, Allman R, Mason MD. Ganglioside expression in lung cancer cell lines[J]. Lung Cancer, 1997, 18(1): 21–33.
- [10] Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6854–6864.
- [11] McCaffery M, Yao TJ, Williams L, et al. Immunization of melanoma patients with BEC2 anti-idiotypic monoclonal antibody that mimics GD3 ganglioside: enhanced immunogenicity when combined with adjuvant[J]. Clin Cancer Res, 1996, 2(4): 679–686.
- [12] Grant SC, Kris MG, Houghton AN, et al. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette-Guerin[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(6): 1319–1323.
- [13] Boomley A, Debruyne C, Felip E, et al. Symptom and quality of life results of an international randomised phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(15): 2178–2184.
- [14] Dickler MN, Ragupathi G, Liu NX, et al. Immunogenicity

- of a fucosyl-GM1-keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccine in patients with small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(10):2773-2779.
- [15] Krug LM, Ragupathi G, Hood C, et al. Vaccination of patients with small-cell lung cancer with synthetic fucosyl GM-1 conjugated to keyhole limpet hemocyanin [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(18 Pt 1):6094-6100.
- [16] Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, et al. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(10):1267-1276.
- [17] Krug LM, Ragupathi G, Hood C, et al. Immunization with N-propionyl polysialic acid-KLH conjugate in patients with small cell lung cancer is safe and induces IgM antibodies reactive with SCLC cells and bactericidal against group B meningococci [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(1):9-18.
- [18] Chiappori AA, Soliman H, Janssen WE, et al. INGN-225: a dendritic cell-based p53 vaccine (Ad.p53-DC) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6):983-991.
- [19] Hall RD, Gray JE, Chiappori AA. Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer [J]. *Cancer Control*, 2013, 20(1):22-31.
- [20] Mattson K, Niiranen A, Ruotsalainen T, et al. Interferon maintenance therapy for small cell lung cancer: improvement in long-term survival [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 1997, 17(2):103-105.
- [21] Kelly K, Crowley JJ, Bunn PA Jr, et al. Role of recombinant interferon alfa-2a maintenance in patients with limited-stage small-cell lung cancer responding to concurrent chemoradiation: a Southwest Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(12):2924-2930.
- [22] Jett JR, Maksymiuk AW, Su JQ, et al. Phase III trial of recombinant interferon gamma in complete responders with small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(11):2321-2326.
- [23] Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(2):119-128.
- [24] Ben-Ezra JM, Kornstein MJ, Grimes MM, et al. Small cell carcinomas of the lung express the Bcl-2 protein [J]. *Am J Pathol*, 1994, 145(5):1036-1040.
- [25] Jiang SX, Sato Y, Kuwano S, et al. Expression of bcl-2 oncogene protein is prevalent in small cell lung carcinomas [J]. *J Pathol*, 1995, 177(2):135-138.
- [26] Langer CJ, Albert I, Ross HJ, et al. Randomized phase II study of carboplatin and etoposide with or without obatoclax mesylate in extensive-stage small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3):420-428.
- [27] Rudin CM, Hann CL, Garon EB, et al. Phase II study of single-agent navitoclax (ABT-263) and biomarker correlates in patients with relapsed small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11):3163-3169.
- [28] Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):2215-2222.
- [29] Pujol JL, Lavole A, Quoix E, et al. Randomized phase II-III study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive small-cell lung cancer: results from the IFCT-0802 trial [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):908-914.
- [30] Petrioli R, Roviello G, Laera L, et al. Cisplatin, etoposide, and bevacizumab regimen followed by oral etoposide and bevacizumab maintenance treatment in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a single-institution experience [J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(6):e229-e234.
- [31] Ding X, Cao H, Chen X, et al. Cellular immunotherapy as maintenance therapy prolongs the survival of the patients with small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13:158.