

# 小细胞肺癌免疫治疗的研究进展

赵琼

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要:**随着免疫 2.0 时代的到来,免疫治疗在肿瘤治疗中的认可度日益攀升,目前已开始广泛期(extensive-stage disease, ED)小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者免疫治疗的初步研究。SCLC 疫苗治疗在一路曲折中前行,并未给 SCLC 的治疗带来更多的曙光,疫苗联合化疗或许是 SCLC 治疗的一种有效的治疗手段。免疫检查点抑制剂从众多抗肿瘤研究中脱颖而出,取得了突破性进展,并且可能改变临床实践,包括以 CTLA-4 抑制剂和 PD-1/PD-L1 的抑制剂为主的单药及多药联合的临床研究。KEYNOTE-028 研究的初步疗效和安全性结果:Pembrolizumab 治疗广泛期 SCLC 在 PD-L1 阳性患者中有良好的抗癌活性,ORR 可达 33%,中位随访期为 9.8 个月(4.1-NR),24 例患者均发生了不良事件。因此美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将 Ipilimumab 及 Nivolumab 推荐用于从治疗到复发<6 个月的难治型患者(2A 类)。在研的 III 期临床试验 Nivolumab 对照化疗治疗经一线含铂化疗方案治疗后复发的 SCLC 的开放性、随机、III 期研究 CheckMate 331 以及 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab+卡铂+依托泊苷治疗广泛期 SCLC 的 III 期研究 IMpower133 正在开展当中。这些研究结果将确立免疫治疗在 ES-SCLC 二线治疗的地位。同时寻找能够预测可从免疫治疗中获益的生物标记物将推动这一领域的发展。

**关键词:**SCLC 免疫治疗;临床研究

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)09-0754-05

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B003

## Research Progress on Immune Therapy for Small Cell Lung Cancer

ZHAO Qiong

(The First Affiliated Hospital Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract:** With the coming era of immune-therapy, immune therapy is becoming increasingly important. Several clinical trials of immune-therapy were conducted in extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). The development process of vaccine therapy in SCLC is long and full of changes, vaccine combined chemotherapy maybe an effective treatment for SCLC. Checkpoint inhibitors have now been launched for clinical treatment of SCLC, and is expected to bring new vision to the treatment of SCLC. KEYNOTE-028 indicated that pembrolizumab is effective in SCLC patients with PD-L1 expression. ORR was 33% in this study in the 9.8 months median follow-up time. Hence, ipilimumab and nivolumab were recommended for refractory SCLC patients by a current National Comprehensive Cancer Network guideline (2A). Several phase III trials are ongoing, including checkmate 331 and IMpower133, these findings will establish the status of immunotherapy in the second-line treatment of ES-SCLC. Moreover, we are looking forward of further researches on potential predictive biomarkers of immunotherapy.

**Subject words:** small cell lung cancer; immune therapy; clinical trial

近年来,肺癌的发病率及死亡率仍居高不下,作为人类的“头号杀手”严重危害了人类的生命与健康,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)作为肺癌的重要类型约占肺癌的 10%~15%<sup>[1]</sup>。尽管 SCLC 对一线化疗敏感,但约 80%局限期(limited

disease, LD)SCLC 及近全部广泛期(extensive-stage disease, ED)SCLC 最终复发或进展, SCLC 预后差,5 年生生存率<7%,中位生存期≤1 年, LD-SCLC 中位 OS 约为 15~20 个月, ED-SCLC 中位 OS 约为 8~13 个月。近年来的大型 III 期研究显示,化疗提高 SCLC 患者的中位生存期约 2 个月, LD-SCLC 和 ED-SCLC 一线标准治疗方案:依托泊苷+铂(卡铂/顺铂),拓扑替康是目前惟一被 USA 与欧洲批准用于 SCLC 二

**通讯作者:**赵琼,主任医师,博士;浙江大学附属第一医院胸部肿瘤科主任,杭州市上城区庆春路 79 号(310006);E-mail: doczq.2008@163.com

**收稿日期:**2017-05-03; **修回日期:**2017-09-07

线治疗的药物,但由于 ORR 低(7%~24%)毒性大,未在 USA 广泛使用。在过去 30 年当中,关于 SCLC 治疗的临床研究风起云涌,但仍未满足临床需求,对于 SCLC 的有效治疗一直是个难点<sup>[1,2]</sup>。

随着免疫 2.0 时代的到来,免疫治疗在肿瘤治疗中的认可度日益攀升。免疫系统能够通过多种肿瘤抑制机制诱导抗肿瘤免疫反应,既往研究已表明免疫系统以通过对神经元及 SCLC 自身表达的抗原产生免疫反应而改善副肿瘤综合征的预后,为 SCLC 免疫治疗提供了证据。此外,SCLC 含更多效应 T 细胞,免疫治疗疗效显著<sup>[1]</sup>。既往临床研究已证明免疫系统与 SCLC 有密切联系。英国一项回顾性研究,将 64 例患者的活检标本进行免疫组化检测,结果显示 SCLC 中含 CD45+ T 细胞多的患者有更好的生存获益<sup>[3]</sup>。日本一项回顾性研究,检测了 35 例 SCLC 患者的血液样本,并就该研究发表简评,结果显示 SCLC 中,效应 T 细胞/调节性 T 细胞比例高的患者有更长的 OS,且 LD-SCLC 患者中的效应 T 细胞多于 ED-SCLC<sup>[4]</sup>。该文 SCLC 免疫治疗进展主要从免疫疫苗、免疫检查点抑制剂两大方面的重要进展进行概述。

## 1 干扰素、肿瘤坏死因子和免疫疫苗

在 SCLC 疫苗治疗中,已完成的临床研究主要围绕干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、疫苗治疗进行探索<sup>[1]</sup>。

### 1.1 IFN 和 TNF

美国一项 II 期研究显示:TNF $\alpha$  联合 Bcl-2 调节剂 13-顺式维甲酸联合紫杉醇未能改善复发性 SCLC 的治疗。研究入组了 34 例复发性 SCLC,给予 TNF $\alpha$  联合 Bcl-2 调节剂 13-顺式维甲酸联合紫杉醇治疗,主要终点:ORR (假设若 $\geq 12$ 例患者初次治疗达 ORR 则研究成功),次要终点:PFS、OS、外周血单个核细胞中 Bcl-2 的表达,药物用量为 TNF $\alpha$  6 million units/m<sup>2</sup> (皮下),第 1 天和第 2 天口服 13-CRA 1mg/kg,第二天开始给予紫杉醇 75mg/m<sup>2</sup> 静脉注射 6 周,8 周为 1 个疗程,研究结果显示 34 例患者中:3 例 PR,5 例 SD,未达到主要终点。外周血单个核细胞 Bcl-2 表达随有下降,但与 ORR 或生存率无相关性<sup>[5]</sup>。德国研究者一项 II 期探究了免疫调节剂

(IFN- $\alpha$  /IFN- $\gamma$ )联合常规化疗治疗 SCLC 的疗效,研究入组了 164 例 SCLC 患者,分为常规化疗组、IFN- $\alpha$ +化疗组、IFN- $\gamma$ +化疗组、IFN- $\alpha$ +IFN- $\gamma$ +化疗组,主要终点为:OS。四组患者的中位 OS 分别为 10 个月、10.3 个月、8.3 个月、11 个月,四组患者的 OS 无统计学差异( $P > 0.05$ ),主要终点未达到,研究以失败告终,但在亚组分析显示,在局限期 SCLC 中,IFN- $\alpha$  + 化疗组有一定疗效,但需要进一步探索<sup>[6]</sup>。

### 1.2 肿瘤疫苗

Lee M. Krug 团队 2004 年亦探索过针对表达 Fuc-GM1 型 SCLC 的疫苗的疗效,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。研究探索了 16 例 SCLC 患者接受该疫苗治疗后,最低有效剂量促进抗体生产的能力,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<sup>[7]</sup>。polySA 是一种带负电的唾液酸聚合物,已有研究显示 polySA 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。Lee M. Krug 团队一项 I/II 期研究证实 NPploys-KLH 抗体的安全性,研究入组了 18 例完成初治、病情稳定的 SCLC 患者,在第 1、2、3、4、8 和 16 周时注射 NP-polySA-KLH 疫苗(同时混合注射 100 $\mu$ g 免疫佐剂 QS-21),分为 3 $\mu$ g 组和 10 $\mu$ g 组,研究的主要终点:确定抗体的最低有效剂量和安全性。研究显示:10 $\mu$ g 组所有患者均产生抗 polySA 的 IgM 抗体,并且其中 1 例患者还产生 IgG 抗体。此外,3 $\mu$ g 组中患者产生的抗体滴度相对较低,只有 6 例患者<sup>[8]</sup>。

BEC2/BCG 疫苗,是一种模拟神经节苷脂抗原 GD3 的单克隆抗体,60% SCLC GD3 高表达。2005 年欧洲一项 III 期临床研究探索了 BEC2/BCG 疫苗在局限期 SCLC 的疗效,研究入组 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,但患者的 OS、PFS 及生活治疗均未见改善,结果以失败告终<sup>[9]</sup>。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。2006 年 *Clinical Cancer Research* 杂志发表了美国佛罗里

达州的一项 I/II 期研究, 发现 p53 肿瘤疫苗联合化疗药治疗广泛期 SCLC 是一种有效联合模式, 研究入组了 29 例广泛期 SCLC 患者, 化疗经治后间隔 2 周接受 p53 肿瘤疫苗。结果发现 28 例患者中, 有 16 例 (57.1%) 的患者有明显的 p53 特异性免疫反应, 研究提示疫苗联合化疗或许是 SCLC 治疗的一种有效的治疗手段<sup>[10]</sup>。总体而言, 疫苗研究一路曲折中前行, 并未给 SCLC 的治疗带来更多的曙光<sup>[1]</sup>。

## 2 免疫检查点抑制剂

当前, 免疫检查点抑制剂从众多抗肿瘤研究中脱颖而出, 取得了突破性进展, 并且改变了临床实践, 具有划时代的意义。关于 SCLC 免疫检查点抑制剂的研究主要围绕 CTLA-4 抑制剂及 PD-1 /PD-L1 抑制剂展开<sup>[1]</sup>。

### 2.1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 是 T 细胞的负性调控因子。CTLA-4 抑制剂与 CTLA-4 结合后阻碍后者与其配体 (CD80/CD86) 相互作用, 阻断 CTLA-4 负调控信号, 进而增强 T 细胞的抗肿瘤活性<sup>[1]</sup>。1996 年, 加利福尼亚大学的 James P. Allison 临床前动物实验表明, 抗 CTLA-4 抑制剂显著性抑制了肿瘤的缩小<sup>[11]</sup>。2010 年新英格兰杂志发文 Ipilimumab (CTLA-4 抑制剂) 治疗不可手术切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤复治患者, 延长总生存期达 10 个月, 基于此项研究, Ipilimumab 于 2011 被 FDA 批准用于治疗转移性黑色素瘤患者<sup>[12]</sup>。德国 Martin Reck 教授开展了 Ipilimumab 联合紫杉醇/卡铂一线治疗晚期肺癌患者的 II 期临床试验 (III B/IV 期非小细胞肺癌和广泛期小细胞癌), 该研究随机、双盲、国际多中心 II 期临床试验, 共 2 个队列: 130 例 ED-SCLC 初治患者和 204 例 III B/IV 期 NSCLC 初治患者。研究给药方法为 Ipilimumab 同步治疗: 在化疗诱导肿瘤抗原释放的早期同时给予 Ipilimumab; Ipilimumab 分段治疗: 在化疗诱导肿瘤抗原释放后给予 Ipilimumab, 主要研究终点: irPFS (免疫相关的无进展生存期)。研究显示: 在 SCLC 队列中, Ipilimumab 分段方案较单纯化疗显著性提高 irPFS<sup>[13]</sup>。除此外, 该团队在 2016 *Journal of Oncology* 杂志发表大型 III 期临床研究探索了 Ipilimumab 联合 EP 方案治疗广泛期 SCLC 的疗效,

但与 EP 组相比, 联合组患者 PFS 及 OS 均无获益, 以失败告终<sup>[14]</sup>。2016 年, 加拿大温哥华哥伦比亚亚癌症研究中心的 Nevin Murray 教授在世界肺癌大会上就该研究的失败发表了评论, Ipilimumab 联合 EP 方案的失败可能是与药物的分布、相关肿瘤抗原表达不足、给药顺序及联合药物的选择以及入组标准及生物标记物等相关, 并且指出抗 CTLA-4 抑制剂联合抗 PD-1/PD-L1 抑制剂相关<sup>[15]</sup>。除此外, Ipilimumab 联合放疗 (同步治疗 vs 序贯治疗, NCT02239900)、Ipilimumab 联合卡铂/依托泊苷 (NCT01331525)、Ipilimumab 联合顺铂/依托泊苷 (NCT01450761)<sup>[1]</sup>等研究正在探索中。

### 2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 是 T 细胞的负性调控因子, 当与配体 PD-L1 结合后抑制 T 细胞的活性, 而 PD-1 抗体可阻断其结合, 增强 T 淋巴细胞抗肿瘤活性。既往研究表明 PD-1/PD-L1 抑制剂在黑色素瘤、肺腺/鳞癌、膀胱癌中获得很好的抗肿瘤疗效, 同为突变负荷高的肿瘤, SCLC 的治疗疗效如何<sup>[1]</sup>? KEYNOTE-028 研究的初步疗效和安全性结果显示, Pembrolizumab 治疗广泛期 SCLC 研究发现安全性和毒性符合 Pembrolizumab 治疗其他肿瘤的既往经验, 在 PD-L1 阳性患者中有良好的抗癌活性, ORR 可达 35%, 2016 年世界肺癌大会更新了 KEYNOTE-028 的生存结果, 中位 PFS 为 1.9 个月 (1.7~5.9), 中位 OS 可达 9.7 个月 (4.1-NR)。《Journal Of Oncology》杂志近期更新了研究结果: 截至 2016 年 6 月, 中位随访期为 9.8 月。24 例患者均发生了不良事件。最常见的为: 无力 7 例, 疲劳 7 例, 咳嗽 6 例。2 例经历了 3~5 级治疗相关不良事件: 1 例胆红素增加, 1 例无力, 5 级结肠炎, 肠缺血。1 例完全缓解, 7 例部分缓解, ORR 33%。结论: 安全性与其他瘤种安全谱一致, Pembrolizumab 对经治 PD-L1 阳性小细胞肺癌具有抗肿瘤活性<sup>[16]</sup>。

晚期 SCLC 生存时间仍然很短, 并且一线 PT-DC 治疗后复发的 SCLC 治疗手段非常有限, Nivolumab 在 NSCLC 中两个大型 III 期临床研究证实其对比多西他赛 OS 显著性延长, 而且安全性更好。因此 Nivolumab 在美国被批准用于晚期 NSCLC 的二线治疗, 在欧洲被批准治疗 NSCLC 的鳞癌, 基于免疫检查点抑制剂在 NSCLC 治疗中的成功,

Nivolumab 对照化疗治疗经一线含铂化疗方案治疗后复发的 SCLC 的开放性、随机、III 期研究 Check-Mate 331、PD-L1 抑制剂 Atezolizumab+卡铂+依托泊苷治疗广泛期 SCLC 的 III 期研究 IMpower133 正在开展中。

### 2.3 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂

临床前已有研究报道 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 抑制剂抗肿瘤的潜在可能性,CTLA-4 和 PD-1 抑制 T 细胞活性的机制不同<sup>[11]</sup>,同时阻断 CTLA-4 和 PD-1 通路可恢复 T 细胞的活性<sup>[18]</sup>。2016 年 *Lancet Oncology* 杂志发表了 CheckMate 032:Nivolumab±Ipilimumab 治疗复发 SCLC 的 I/II 期研究,研究入组了 ≥1 次既往治疗后(包括一线含铂治疗方案)的 SCLC (n=128)伴疾病进展(并非根据 PD-L1 表达筛选患者),分为四组:Nivolumab 3mg/kg IV Q2W、Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg IV Q3W 治疗 4 个周期组、Nivolumab 1mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg IV Q3W 治疗 4 个周期组和 Nivolumab 3mg/kg + Ipilimumab 1mg/kg IV Q3W 治疗 4 个周期组,主要目的为 ORR (按 RECIST v1.1),次要目的为安全性。结果发现联合组 ORR 可达 10%~14%,3~4 级不良事件可耐受,尤其 Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg IV Q3W 治疗 4 个周期组 PFS 及 OS 获益更明显<sup>[19]</sup>。此外,Nivolumab 单药 vs Nivolumab 联合 Ipilimumab vs 安慰剂维持治疗一线铂类双药化疗后的广泛期 SCLC 的随机对照 III 期研究正在进行中。

双免疫药物联合能改变 SCLC 治疗的困境吗? CheckMate 032 研究发表后,*Lancet Oncology* 杂志同期在线发表了我国临床肿瘤学会理事长、广东省人民医院副院长吴一龙教授和暨南大学医学院血液病研究所所长李扬秋教授对该研究的评述。两位专家对现阶段免疫治疗在 SCLC 中的开展提出了四点疑问,同样值得大家思考。第一、免疫检查点抑制剂单药和两药联合谁是最佳治疗策略?第二,肿瘤治疗反应与肿瘤微环境之间的联系或许在免疫检查点抑制剂治疗中非常重要。第三、SCLC 中肿瘤突变负荷对 PD-1 抑制剂敏感性的影响需要得到明确。第四,对于 SCLC,免疫检查点抑制剂与靶向药物的疗效谁更好?前者能否超越后者<sup>[20]</sup>?

2016 年,*Annals of Oncology* 杂志发表了肿瘤免疫循环的 7 个步骤:①肿瘤细胞抗原释放;②肿瘤抗

原提呈;③启动和激活 (APCs 和 T 细胞);④T 细胞转运至肿瘤;⑤T 细胞浸润进肿瘤;⑥T 细胞识别肿瘤细胞;⑦杀灭肿瘤细胞。在这一循环中,肿瘤细胞以多种途径产生并释放抗原,每一过程都可通过药物干预影响肿瘤的免疫微环境,提高抗肿瘤疗效<sup>[21]</sup>。免疫治疗带来肿瘤治疗的革命性进展,免疫检查点抑制剂引领了肿瘤免疫治疗 2.0 时代,基于肿瘤微环境制定免疫治疗,必须精确筛选优势人群。基于 TIM 和 PD-L1 的表达的存在,已将癌症分为四种不同的肿瘤微环境:I 型(适应性免疫抗性)、II 型(免疫忽视)、III 型(内在诱导)、IV 型(免疫耐受)<sup>[22]</sup>。2017 年,Nature 杂志发表了肿瘤免疫三种表型及对免疫检查点抑制剂的敏感性:①免疫豁免型:对免疫检查点抑制剂不敏感;②免疫沙漠型:免疫检查点抑制剂对该表型无作用,易导致免疫耐受;③免疫炎症型,对免疫检查点抑制剂敏感<sup>[27]</sup>,这些进展,为免疫治疗抑制剂优势人群的筛选提供了理论依据,使治疗更加精准。免疫治疗在肿瘤治疗带来无限曙光的同时,不可避免的对临床应用带来众多挑战和困惑,比如疗效评价标准的选择、治疗方案如何优化、免疫相关不良事件的管理、耐药的模式及耐药后的策略、不同联合模式的探索,需要我们深入探索<sup>[1,22,23]</sup>。

总之,免疫治疗为 SCLC 带来了新希望,未来需进一步开展临床研究探索免疫治疗在 SCLC 的规范。

### 参考文献:

- [1] Reck M,Heigener D,Reinmuth N. Immunotherapy for small-cell lung cancer: emerging evidence [J]. *Future Oncology*,2016,12(7): 931-943.
- [2] Bunn PA,Minna JD,Augustyn A,et al. Small cell lung cancer: can recent advances in biology and molecular biology be translated into improved outcomes?[J]. *Journal of Thoracic Oncology*,2016,11(4): 453-474.
- [3] Wang W,Hodkinson P,McLaren F,et al. Histologic assessment of tumor-associated CD45+ cell numbers is an independent predictor of prognosis in small cell lung cancer[J]. *CHEST Journal*,2013,143(1): 146-151.
- [4] Tani T,Tanaka K,Idezuka J,et al. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Journal of Neuroimmunology*,2008,196(1): 166-169.
- [5] Pillai RN,Aisner J,Dahlberg SE,et al. Interferon alpha plus 13-cis-retinoic acid modulation of BCL-2 plus paclitaxel for recurrent small-cell lung cancer(SCLC): an East-

- ern Cooperative Oncology Group study (E6501)[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2014, 74(1): 177–183.
- [6] Zarogoulidis K, Ziogas E, Boutsikou E, et al. Immunomodifiers in combination with conventional chemotherapy in small cell lung cancer: a phase II, randomized study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 611–617.
- [7] 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 Immunology, Immunotherapy*, 2012, 61(1): 9–18.
- [8] 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]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(18): 6094–6100.
- [9] 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.
- [10] Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer [J]. *Clinical Cancer Research*, 2006, 12(3): 878–887.
- [11] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade [J]. *Science*, 1996, 271(5256): 1734.
- [12] Hodi FS, O’day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 2010(363): 711–723.
- [13] 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]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(1): 75–83.
- [14] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016: JCO676601.
- [15] Murray N. ED14.05 Immunotherapy of small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12: S65–S67.
- [16] Ott PA, Elez E, Hiet S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, Aug 16: JCO2017725069.
- [17] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2005, 25 (21): 9543–9553.
- [18] Binder DC, Schreiber H. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors—letter [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(2): 632; discussion 635.
- [19] Antonia SJ, López-Martin 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 Oncology*, 2016, 17(7): 883–895.
- [20] Li Y, Wu Y. Immunotherapy for small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(7): 846.
- [21] Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1492–1504.
- [22] Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, et al. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(11): 2139–2145.
- [23] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321–330.

## 《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>),作者登录网站后,请在左上角选择《肿瘤学杂志》,选中后进入首页,首次投稿作者请先注册,在完成稿件上传、作者信息填写等程序后,请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”,填写后1周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部,本刊确认收到上述材料后,该文稿才能进入审稿编辑流程。