

# 小細胞肺癌的免疫治療

李岱晃<sup>1,4</sup> 閻俊如<sup>2</sup> 郭家佑<sup>3,4</sup> 洪仁宇<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> 高雄市立大同醫院 胸腔內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學附設醫院 內科部

<sup>3</sup> 高雄市立小港醫院 胸腔內科

<sup>4</sup> 高雄醫學大學醫學院 內科學科

## 摘 要

小細胞肺癌在所有肺癌中佔了 15%，但只有為數不多的治療選項，且治療預後也較差。過去傳統的治療以 etoposide 合併含鉑類藥物的化學治療為主。最近，免疫檢查點抑制劑被證實可改善廣泛期小細胞肺癌病人治療的預後。根據 IMPOWER 133 與 CASPIAN，未接受治療的廣泛期小細胞肺癌病人，在傳統的化學治療加上 atezolizumab 或 durvalumab 可以明顯改善病人的整體存活期。然而，在 KEYNOTE 604 中，化學治療加上 pembrolizumab 雖然可延長病人的無惡化存活期，但是對整體存活期並無顯著的改善。根據 CheckMate 032 及 KEYNOTE 028/158 中，針對含鉑類藥物化學治療及另一線治療失敗的廣泛期小細胞肺癌病人，nivolumab/nivolumab 加 ipilimumab 和 pembrolizumab 可以提供良好的抗癌作用。本文將回顧免疫檢查點抑制劑在小細胞肺癌的治療，進一步探討其治療的成效。

**關鍵詞：**小細胞肺癌 (Small cell lung cancer)  
免疫治療 (Immunotherapy)  
免疫檢查點抑制劑 (Immune checkpoint blockade)  
副作用 (Adverse effect)

## 前 言

小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一種進展快速的惡性腫瘤，在所有的肺癌當中佔了約 15%<sup>1</sup>。根據衛生福利部國民健康署統計之民國 106 年癌症登記報告指出，小細胞肺癌在男性的肺癌病患中佔了約 11.04%，女性中則佔了 1.72%<sup>2</sup>。傳統的腫瘤分期將小細胞肺癌分為兩種期別，「侷限期」(limited stage) 與「廣泛期」(extensive stage)<sup>3</sup>。侷限期的定義

是腫瘤細胞侷限在單一側肺野，而廣泛期的定義則代表了腫瘤已有對側的淋巴及肺野轉移或是遠端轉移。超過 70% 的小細胞肺癌病人在初診斷時便已經是廣泛期了。根據目前 NCCN guideline 建議，etoposide 合併鉑類藥物的化學藥物組合是標準的第一線化學治療<sup>4</sup>，一般的治療反應率 (objective response rate, ORR) 約 40-70%<sup>5</sup>，但是在一線治療失敗後的二線化學藥物治療 (topotecan 或 irinotecan) 的反應率則不盡理想。根據過去一篇第三期的臨床試驗即可

看出二線化學治療在小細胞肺癌的療效。該試驗針對 211 位接受過一線化學治療而再復發的小細胞肺癌病人，比較了分別接受 topotecan 及 vincristine 的治療效果。根據研究結果，比起接受 vincristine 治療，Topotecan 在症狀的控制 ( $p < 0.043$ ) 及化療副作用 ( $p < 0.001$ ) 上較為優秀，但在腫瘤的 ORR (24.3% vs. 18.3%,  $p = 0.285$ ) 及無惡化存活期 (progression free survival, PFS) (13.3 vs. 12.3 weeks,  $p = 0.552$ ) 則無明顯統計學上的差異<sup>6</sup>。根據過往的統計，廣泛期小細胞肺癌病人的整體存活期 (overall survival, OS) 中位數約 10 個月，而侷限期病人的整體存活期中位數約 20 個月<sup>7</sup>。

免疫治療 (immunotherapy) 最近在癌症治療上成為熱門的話題。其中，免疫檢查點抑制劑 (Immune check point inhibitors) 在癌症的治療上更是一個嶄新的突破，且可運用在多種不同的癌症治療。人體對抗癌症的免疫機制是起源於抗原呈現細胞，在抗原呈現細胞吞噬腫瘤蛋白後，激發 CD4+ 輔助型 T 細胞及 CD8+ 細胞毒性型 T 細胞進行後續的免疫反應。然而，癌細胞本身也有一些機制去對抗這些免疫反應，其相關機轉便是在激發免疫檢查點去干擾人體免疫系統的辨識作用。免疫檢查點平時也存在於正常的健康組織當中，其存在的目的是避免正常的健康組織受到發炎反應或自體免疫的攻擊<sup>8</sup>。細胞毒殺型 T 細胞抗原 -4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 接受器及細胞程式死亡受體 -1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 接受器皆是存在於 T 細胞表面的接受器，而抗細胞死亡配體 -1 及 -2 (programmed cell death ligand-1 and -2, PD-L1 and PD-L2) 則是存在於抗原呈現細胞及腫瘤細胞的表面。CTLA-4 主要是調節早期的 T 細胞活性，進而達到調控免疫反應的作用<sup>9</sup>。PD-1 是另一個重要的免疫檢查點，可以在周邊組織抑制 T 細胞的活性，進而達到抗發炎的效果。腫瘤細胞與 PD-1 的結合可以進一步抑制 T 細胞對腫瘤細胞的活性而達到抗凋零的效果<sup>10</sup>。抑制 CTLA-4 (anti-CTLA-4) 的抗體 ipilimumab 及 tremelimumab、抑制 PD-1 (anti-PD-1) 的 pembrolizumab 及

nivolumab 和抑制 PD-L1 (anti-PD-L1) 的 atezolizumab 及 durvalumab 皆已證實可以有效的調控免疫系統達到抗癌的效果。越來越多的臨床試驗證實，相較傳統的化學治療，上述所列的免疫檢查點抑制劑可以為不同種類的癌症病患提供較佳的治療效果，例如：黑色素細胞癌、膀胱癌、頭頸癌、子宮頸癌、肝癌、肺癌及淋巴癌等。針對晚期非小細胞肺癌病患，nivolumab、pembrolizumab 及 atezolizumab 已被美國食品藥物管理局證實為有效的治療<sup>11-17</sup>，甚至搭配化學治療亦有優秀的療效<sup>18-21</sup>。在第三期無法手術的非小細胞肺癌病患當中，durvalumab 可以在病人接受化學治療合併放射線治療後提供優秀的疾病無惡化期<sup>22</sup>。根據近幾年來的研究，免疫治療在小細胞肺癌也有其角色與地位，本文將回顧免疫檢查點抑制劑在小細胞肺癌的治療，進一步探討其治療的成效。

## PD-L1/PD-1 抑制劑的一線治療

PD-L1/PD-1 抑制劑在廣泛期小細胞肺癌的一線治療，相關的臨床試驗分別是 atezolizumab 的 IMPOWER 133、durvalumab 的 CASPIAN 及 pembrolizumab 的 KEYNOTE 604。在 IMPOWER 133 中，針對 403 位廣泛期小細胞肺癌的病人，隨機分組分別給予 Etoposide 加上鉑類化學治療或化療合併 atezolizumab 四個循環，再分別以安慰劑或 atezolizumab 進行維持治療直到疾病惡化。針對有腦部轉移的病人，腦部的放射線治療是允許在維持治療期間進行。病人的年齡中位數是 64 歲，其中有 8% 病人合併腦部轉移。相較化學治療的組別，化療合併 atezolizumab 有較為優秀的 OS (中位數 12.3 個月 vs. 10.3 個月, HR: 0.70; 95% CI: 0.54–0.91,  $p = 0.007$ ) 及 PFS (中位數 5.2 個月 vs. 4.3 個月, HR: 0.77; 95% CI: 0.62–0.96,  $p = 0.02$ )。常見的三至四級副作用包括白血球低下及貧血，而常見的免疫治療相關副作用包括皮膚紅疹及甲狀腺機能低下。本研究並未使用 PD-L1 的表現率分析治療的成效。研究中分析了血液的腫瘤突變負荷指數 (tumor mutation burden, TMB)，但其數值與治療的預後無統計學上的關聯性<sup>23</sup>。

在 CASPIAN 中，針對 805 位廣泛期小細胞肺癌的病人，按 1:1:1 的比例分成三組，分別接受 1. Etoposide 加上鉑類化學治療、2. 化學治療合併 durvalumab 及 3. 化學治療合併 durvalumab 和 anti-CTLA-4 tremelimumab 做為第一線治療。在化學治療四個循環後，合併免疫治療的組別再以 durvalumab 進行維持治療直到疾病惡化。針對有腦部轉移的病人，腦部的放射線治療是允許在化學治療後進行。病人的年齡中位數是 63 歲，其中有 11% 病人合併腦部轉移。研究成果顯示，相較化學治療組，接受化療合併 durvalumab 治療的病人有較佳的 OS (中位數 13.0 個月 vs. 10.3 個月, HR:0.73, 95%CI: 0.59–0.91;  $p = 0.0047$ )，在 PFS (中位數 5.1 個月 vs. 5.4 個月, HR:0.78, 95%CI: 0.65–0.94) 則無明顯差異。然而，化學治療合併 durvalumab 和 tremelimumab 相較單獨化學治療則無明顯療效上的差異。在治療副作用方面，常見的三到四級的副作用包括白血球低下及貧血，其中以化學治療合併 durvalumab 和 tremelimumab 的組別最高 (70.3%)，化療合併 durvalumab 組與單獨化療組則差距不大 (62.3% vs. 62.8%)。在免疫治療相關副作用方面，化學治療合併 durvalumab 和 tremelimumab 的組別發生率為 36.1%，化療合併 durvalumab 的組別發生率為 20.0%。因副作用而停止治療的發生率也是化學治療合併 durvalumab 和 tremelimumab 的組別最高 (21.4%)，化療合併 durvalumab 組與單獨化療組則依舊差距不大 (10.2% vs. 9.4%)<sup>24</sup>。在 KEYNOTE 604 中，針對 453 位廣泛期小細胞肺癌的病人，隨機分組分別給予 Etoposide 加上鉑類化學治療或化療合併 pembrolizumab 四個循環，再分別以安慰劑或 pembrolizumab 進行維持治療 31 個循環。在化療合併 pembrolizumab 的組別當中，腦轉移的病人佔 14.5%，在單獨化療的組別當中則佔 9.8%。相較單獨接受化療的病人，接受化療合併 pembrolizumab 的病人有較好的 PFS (中位數 4.5 個月 vs. 4.3 個月, HR:0.75, 95%CI: 0.61–0.91,  $p = 0.0023$ )，雖然 OS 也有明顯的延長 (10.8 個月 vs. 9.7 個月, HR: 0.80; 95%CI: 0.64–0.98;  $p = 0.0164$ )，但沒有達到研究

的顯著性閾值。兩個組別在三至四級副作用的發生率上差異不大，在化療合併 pembrolizumab 組是 76.7%，單獨化療組則是 74.9%。常見的免疫治療相關副作用包括甲狀腺機能低下、甲狀腺機能亢進及肺炎<sup>25</sup>。

## CTLA-4 抑制劑的一線治療

CTLA-4 抑制劑在小細胞肺癌一線治療最初是發表於 2013 年。在這一篇第 2 期的臨床試驗當中，共 130 位廣泛期小細胞肺癌的病人按 1:1:1 的比例分成三組，分別接受 1. paclitaxel 加上鉑類化學治療、2. anti-CTLA-4 ipilimumab 合併 paclitaxel 加上鉑類化學治療四個循環後再以 paclitaxel 加上鉑類化學治療兩個循環 (concurrent ipilimumab regimen) 及 3. paclitaxel 加上鉑類化學治療兩個循環後再以 ipilimumab 合併 paclitaxel 加上鉑類化學治療四個循環 (phased-ipilimumab regimen)，後續再分別以安慰劑或 ipilimumab 進行維持治療直到疾病惡化。相較單獨化學治療組，phased-ipilimumab regimen 組有較優秀的 PFS (中位數 6.4 個月 vs. 5.3 個月, HR: 0.64;  $p = 0.03$ )，但在 concurrent ipilimumab regimen 組則無明顯的差異 (HR: 0.75;  $p = 0.11$ )<sup>26</sup>。另一篇第 3 期的臨床試驗收錄了 1132 位廣泛期小細胞肺癌的病人，並將病人隨機分為兩組，分別給予 Etoposide 加上鉑類化學治療或化療合併 ipilimumab 四個循環，後續再分別以安慰劑或 ipilimumab 進行維持治療直到疾病惡化。相較單獨化學治療的組別，接受 ipilimumab 合併化學治療的病人在 PFS (中位數 4.6 個月 vs. 4.4 個月, HR: 0.85; 95% CI: 0.75 to 0.97) 及 OS (11 個月 vs. 10.9 個月, HR: 0.94; 95% CI: 0.81 to 1.09;  $p = 0.3775$ ) 上皆沒有明顯的差異。在副作用方面，相較單獨化學治療組的病人，接受 ipilimumab 合併化學治療的病人無論是在一般副作用 (27% vs. 13%) 或是嚴重副作用 (22% vs. 11%) 皆有較高的發生率，且因副作用中斷治療的比率也較高 (18% vs. 2%)<sup>27</sup>。對於小細胞肺癌的一線免疫治療療效相關研究比較，整理如表一<sup>23-25,27</sup>。

表一：小細胞肺癌的一線免疫治療<sup>23-25,27</sup>

研究編號	IMPOWER 133	CASPIAN	KEYNOTE 604	—
藥物種類	Atezolizumab etoposide 合併鉑類藥物	Durvalumab etoposide 合併鉑類藥物	Pembrolizumab etoposide 合併鉑類藥物	Ipilimumab etoposide 合併鉑類藥物
作用機轉	PD-L1 抗體	PD-L1 抗體	PD-1 抗體	CTLA-4 抗體
比較化療藥物	etoposide 合併鉑類藥物	etoposide 合併鉑類藥物	etoposide 合併鉑類藥物	etoposide 合併鉑類藥物
是否需要 PD-L1 陽性	否	否	否	否
療效較好者	Atezolizumab	Durvalumab	Pembrolizumab	無差異
無惡化存活期中位數	5.2 個月	5.1 個月	4.5 個月	4.6 個月
整體存活期中位數	12.3 個月	13.0 個月	10.8 個月	11.0 個月

## 免疫檢查點抑制劑的維持治療

anti-PD-1 及 anti-CTLA-4 在維持治療的臨床試驗，也嘗試證實免疫檢查點抑制劑在小細胞肺癌這個治療階段的角色。在一個第二期的臨床試驗中，針對 45 位廣泛期小細胞肺癌且接受過一線化學治療的病人，給予 pembrolizumab 作為維持治療。此試驗當中，病人的年紀中位數為 66 歲，其中併發腦轉移的病人佔 22%。試驗病人的 PFS 中位數為 1.4 個月 (95%CI: 1.3–2.8)，OS 中位數為 9.6 個月 (95%CI: 7.0–12)，相較過去的臨床試驗，pembrolizumab 在維持治療的療效上並無明顯的優勢<sup>28</sup>。在 CheckMate 451 中，針對 834 位廣泛期小細胞肺癌且接受過四個循環化學治療而穩定的病人，隨機分成三組，分別給予 nivolumab 合併 ipilimumab、單獨 nivolumab 或是安慰劑作為維持治療。相較安慰劑組別，接受 nivolumab 合併 ipilimumab 的病人在 OS (HR: 0.92; 95% CI 0.75–1.12;  $p = 0.3693$ ) 上沒有明顯的助益，單獨 nivolumab 的病人 (HR: 0.84; 95% CI 0.69–1.02) 也是一樣的結果。在 PFS 方面，相較安慰劑組別，接受 nivolumab 合併 ipilimumab (HR: 0.72; 95%CI: 0.60–0.87) 及接受單獨 nivolumab 的病人 (HR: 0.67, 95%CI: 0.56–0.81) 則有相當程度的改善<sup>29</sup>。

## 免疫檢查點抑制劑的後線治療

Pembrolizumab 在廣泛期小細胞肺癌的後線治療成效可以在 KEYNOTE 028 及 KEYNOTE 158 兩個臨床試驗中得到證實。KEYNOTE 028 是第 1b 期的臨床試驗，其中囊括了 20 種不同的癌別，包含小細胞肺癌。此研究收錄的病人在接受一線以上治療後疾病惡化者，其中小細胞肺癌的病人有 24 位。研究成果顯示 ORR 為 33.3%，腫瘤緩解持續時間中位數為 19.4 個月，PFS 中位數為 1.9 個月 (95%CI: 1.7–5.9)，OS 中位數為 9.7 個月 (95%CI: 4.1–non reach)。一共有 16 位病人發生治療相關副作用，其中較常見的副作用為關節痛、虛弱及皮膚紅疹。其中有 1 位病人有較嚴重的腸炎<sup>30</sup>。KEYNOTE 158 是第二期的臨床試驗，其中囊括了 11 種不同的癌別，包含小細胞肺癌。收案病人為接受過標準癌症治療且疾病惡化者，其中罹患小細胞肺癌者有 107 位。研究成果顯示 ORR 為 18.7%，PFS 中位數為 2 個月 (95%CI: 1.9–2.1)，OS 中位數為 9.1 個月 (95% CI, 5.7–14.6)。在所有病人當中，59% 的病人發生治療相關副作用，其中 4 位病人因此中斷治療，1 位病人因肺炎而死亡<sup>31</sup>。近年針對以上兩個研究作了重新的整合分析，收錄了 83 位接受過兩線治療的廣泛期小細胞肺癌病人，其中 19 位來自 KEYNOTE 028、64 位來自 KEYNOTE 158。重新分析的結果顯示，ORR 為 19.3%，PFS 中位數為 2.0 個

月 (95%CI: 1.9–3.4)，OS 中位數為 7.7 個月 (95% CI: 5.2–10.1)。在所有的病人當中，副作用的發生率為 61.4%，僅 9.6% 為三至五級的嚴重副作用，包括缺血性腸炎及肺炎<sup>32</sup>。於 2019 年 6 月，Pembrolizumab 獲得美國食品藥物管理局證實為廣泛期小細胞肺癌在合併鉑類化學治療且至少另一線化學治療後惡化之病人的標準治療之一。Nivolumab 在廣泛期小細胞肺癌的後線治療成效可以在 CheckMate 032 及 CheckMate 331 兩個臨床試驗中得到證實。CheckMate 032 是第 1/2 期的臨床試驗，囊括了各種不同的癌別，包含小細胞肺癌。本研究一共收錄 216 位病人，包含侷限期及廣泛期小細胞肺癌且皆接受過至少一線化學治療，再分為兩組分別給予 nivolumab 單獨使用或 nivolumab 合併 ipilimumab 治療直到疾病惡化或是病人無法承受治療副作用為止。合併雙免疫治療的組別還會根據施打劑量分為兩組，分別是接受 nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 及 nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg。研究成果顯示，單獨使用 nivolumab 的病人其 ORR 為 10%，接受 nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 的病人為 23%，接受 nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 的病人為 19%。在 OS 中位數方面，單獨使用 nivolumab 的病人為 4.4 個月，接受 nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 的病人為 7.7 個月，接受 nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 的病人為 6 個月。在 PFS 中位數方面，單獨使用 nivolumab 的病人為 1.4 個月，接受 nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 的病人為 2.6 個月，接受 nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 的病人為 1.4 個月。在單獨使用 nivolumab 的病人當中，有 53% 的病人發生治療相關副作用，其中 13% 為第三到四級的嚴重副作用，常見者為疲倦、皮膚癢及腹瀉，有 6% 的病人因副作用而停止治療。在接受 nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg 的病人當中，有 82% 的病人發生治療相關副作用，其中 38% 為第三到五級的嚴重副作用，2 位病人因副作用而死亡，導因為重症肌無力及腎衰竭，常見副作用包含疲倦、皮膚癢及腹瀉，有 11% 的病人因副作用而中斷治療。在接受

nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg 的病人當中，有 76% 的病人發生治療相關副作用，其中 20% 為第三到五級的嚴重副作用，常見副作用包括皮膚癢、腹瀉及食慾不振，有 6% 的病人因副作用中斷治療<sup>33</sup>。CheckMate 331 是第 3 期的臨床試驗，比較 nivolumab 與化療 ((topotecan 或 amrubicin) 在廣泛期小細胞肺癌的後線療效。相較接受化學治療的病人，接受 nivolumab 的病人在 OS 上沒有明顯的差異 (中位數 7.5 個月 vs. 8.4 個月，HR: 0.86; CI: 95%: 0.72–1.04)。在副作用方面，接受 nivolumab 的病人有 55% 發生治療相關副作用，接受化學治療的病人則有 90%<sup>34</sup>。關於 durvalumab 在廣泛期小細胞癌後線治療的角色可在一個第 1/2 期的臨床試驗獲得證實。此研究收錄了 21 位廣泛期小細胞肺癌之病人，於標準治療惡化後接受 durvalumab 作為後線治療。研究成果顯示，ORR 為 9.5%，OS 中位數為 4.8 個月 (95%CI: 1.3–10.4)，PF 中位數為 1.5 個月 (95% CI: 0.9–1.8)，其中沒有病人因副作用而中斷治療<sup>35</sup>。在小細胞肺癌的後線治療中，atezolizumab 的角色定位尚未被確認。根據近年的一個第 2 期臨床試驗，針對廣泛期小細胞肺癌且一線 etoposide 合併鉑類藥物化學治療失敗之病人，隨機分成兩組分別接受 atezolizumab 或 topotecan 為後線治療。相較化學治療組，接受 atezolizumab 治療的病人反而有較差的 PFS (中位數 1.4 個月 vs. 4.3 個月)，在 OS 方面則沒有明顯的差異 (9.5 個月 vs. 8.7 個月，HR: 0.84; 95%CI: 0.45–1.58;  $p = 0.60$ )<sup>36</sup>。

對於小細胞肺癌的後線免疫治療療效相關研究比較，整理如表二<sup>30-36</sup>

## 結 語

免疫檢查點抑制劑 atezolizumab 或 durvalumab 合併 etoposide 及含鉑類藥物化學治療是廣泛期小細胞肺癌的新一代標準治療。化學治療失敗後則有 pembrolizumab 或 nivolumab 合併 ipilimumab 作為後線治療的選擇。針對小細胞肺癌免疫治療的預測因子仍未明朗。確認免疫治療的生物標記預測因子是未來小細胞肺癌治療面的一大挑戰。

表二：小細胞肺癌的後線免疫治療<sup>30-36</sup>

研究編號	KEYNOTE 028	KEYNOTE 158	KEYNOTE 028/158	CheckMate 032	CheckMate 331	—	—
藥物種類	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Nivo(3mg/kg) Nivo(1mg/kg) + Ipi(3mg/kg) Nivo(3mg/kg) + Ipi(1mg/kg)	Nivo vs. Topotecan or amrubicin	Durvalumab	Atezolizumab vs. chemotherapy
作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 / CTLA-4 抗體	PD-1 抗體	PD-L1 抗體	PD-L1 抗體
反應率	33.30%	18.70%	19.30%	10% 23% 27%	14% Vs. 16%	9.50%	2.30% Vs. 10%
無惡化存活期中位數	1.9 個月	2.0 個月	2.0 個月	1.4 個月 2.6 個月 1.4 個月	1.4 個月 Vs. 3.8 個月	1.5 個月	1.4 個月 Vs. 4.3 個月
整體存活期中位數	9.7 個月	9.1 個月	7.7 個月	4.4 個月 7.7 個月 6 個月	7.5 個月 Vs. 8.4 個月	4.8 個月	9.5 個月 Vs. 8.7 個月

Abbreviation: Nivo = Nivolumab; Ipi = Ipilimumab.

## 參考文獻

- Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
- 衛生福利部國民健康署 106 年癌症登記報告 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=12235>
- Stahel RA. Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1991;3(2):306-11.
- National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer (Version 1.2021). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf). Accessed August 11, 2020.
- Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366(9494):1385-96.
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-67.
- Esposito G, Palumbo G, Carillio G, et al. Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancers* 2020;12(9).
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
- Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *The Oncologist* 2008;13 Suppl 4:2-9.
- Ishii H, Azuma K, Kawahara A, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(3):426-30.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819-30.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label,

- multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066):255-65.
17. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383(14):1328-39.
  18. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.
  19. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
  20. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl 15):9501.
  21. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301.
  22. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
  23. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-9.
  24. Paz-Ares 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. *Lancet* 2019;394(10212):1929-39.
  25. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(21):2369-79.
  26. 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. *Ann Oncol* 2013;24(1):75-83.
  27. 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 Clin Oncol* 2016;34(31):3740-8.
  28. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018;13(9):1393-9.
  29. Owonikoko TK, Kim HR, Govindan R, et al. Nivolumab (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. *Ann Oncol* 2019;30:ii77.
  30. Ott PA, Elez E, Huret S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3823-9.
  31. Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SC-H, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl 15): 8506.
  32. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):618-27.
  33. 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. *Lancet Oncol* 2016;17(7):883-95.
  34. Reck M, Vicente D, Ciuleanu T, et al. Efficacy and safety of nivolumab (nivo) monotherapy versus chemotherapy (chemo) in recurrent small cell lung cancer (SCLC): Results from CheckMate 331. *Ann Oncol* 2018;29:x43.
  35. Goldman JW, Dowlati A, Antonia SJ, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab monotherapy in patients with pretreated extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl 15):8518.
  36. Pujol J-L, Greillier L, Audigier-Valette C, et al. A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(5):903-13.

# Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer

Tai-Huang Lee<sup>1,4</sup>, Chun-Ju Yen<sup>2</sup>, Chia-Yu Kuo<sup>3,4</sup>, and Jen-Yu Hung<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital;*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital;*

<sup>3</sup>*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Siaogang Hospital;*

<sup>4</sup>*Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Small cell lung cancer (SCLC) accounts for about 15% of lung cancers and has limited therapeutic options and poor prognosis. The traditional treatment of this aggressive tumor is platinum based chemotherapy with etoposide. Immune checkpoint inhibitors are the first agents in the last decades to improve the outcomes of patients with extensive stage (ES) SCLC patients. In IMPOWER 133 and CASPIAN, the addition of atezolizumab or durvalumab to etoposide with platinum based chemotherapy produced a significant improvement in overall survival in previously untreated patients with ES-SCLC. However, the KEYNOTE 604 study revealed that the addition of pembrolizumab to chemotherapy failed to significantly improve overall survival, but it prolonged progression-free survival. Nivolumab/nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab single agents showed anti-tumor activity in CheckMate 032 and KEYNOTE 028/158 trials in pretreated patients with SCLC. This review summarizes the main results of clinical trial with checkpoint inhibitors in SCLC. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 75-82)