

2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展

Advances of Research of Small Cell Lung Cancer in 2012 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting // LU Hong-yang, CAI Ju-fen, MAO Wei-min

卢红阳 综述, 蔡菊芬, 毛伟敏 审校

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: 文章综述第 48 届美国临床肿瘤学会年会中关于小细胞肺癌(SCLC)的研究进展。同步放化疗是局限期 SCLC 患者的标准治疗, 化疗方案推荐 EP 方案, 从第 3 周期化疗开始放疗也可以作为其选择; 在广泛期 SCLC 的化疗中氨柔比星联合顺铂(AP)方案劣于伊立替康联合顺铂(IP)方案, 在足叶乙甙联合卡铂(EC)方案基础上加恩度未能提高生存期; 拓扑替康联合阿柏西普在铂类经治的患者中值得进一步研究; 循环肿瘤细胞数量下降与 SCLC 治疗有效相关, c-Met 可作为 SCLC 的独立预后因子, 女性是较好生存期的阳性预后因子; SCLC 患者中存在较低的 EGFR 突变。

主题词: 癌, 小细胞; 肺肿瘤; 药物疗法; 放射疗法; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0823-07

第 48 届美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会于 2012 年 6 月 1 日至 6 月 5 日在美国芝加哥召开。现就本次大会关于小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的研究进展作一介绍。

1 局限期 SCLC 一线治疗

同步放化疗是局限期 SCLC 的标准治疗, 放疗开始时间可从化疗的第 1 周期或第 2 周期开始, 但是同步放化疗存在较大的毒性, 患者耐受性差, 尤其是早放疗的照射野大, 毒性尤为明显。Park 等^[1]进行了 EP 方案(足叶乙甙联合顺铂)联合同步放疗治疗局限期 SCLC 关于放疗开始时间的 III 期临床研究, 共 219 例局限期 SCLC 患者入组, 接受 4 个周期 EP 方案(顺铂 70mg/m² d₁, 足叶乙甙 100mg/m² d₁₋₃, 3 周为 1 个周期)化疗, 随机分成起始放疗组(从化疗第 1 周期开始)和延迟放疗组(从化疗第 3 周期开始), 两组患者的放疗剂量均为 52.5Gy(2.1Gy/25F), 有效患者接受预防性全脑照射。约 82% 的患者(起始放疗组 81.1%, 延迟放疗组 82.4%)接受了 4 个周期的化疗及总剂量为 52.5Gy 的胸部放疗, 起始放疗组和延迟放疗组的中位生存期分别为 24.1 个月和 26.8 个

月($P=0.60$), 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 12.2 个月和 12.1 个月, 完全缓解率分别为 36.0%和 38.0%($P=0.77$); 中性粒细胞减少性发热分别为 21.6%和 10.2%($P=0.02$), 各级食管炎的发生率分别为 45.0%和 37.0%($P=0.23$)。由此可见从第 3 周期化疗开始放疗与从第 1 周期化疗开始放疗有相似的生存期及完全缓解率, 而中性粒细胞减少性发热的发生率更低, 因此对于局限期 SCLC 患者从第 3 周期化疗开始放疗也是一合适的选择, 尤其对病灶较大, 照射野较广的患者。近年来 3D 适形放疗日益受到人们的关注, Grønberg 等^[2]进行了两种胸部放疗方案治疗局限期 SCLC 的 II 期临床研究, 入组患者体力状况(performance status, PS)评分为 0~2, 细胞学检查阴性的胸腔积液患者也可以入组, 接受 4 个周期的 EP 方案化疗, A 组患者接受总共 42Gy(2.8Gy/15F)的 3D 适形放疗, B 组患者接受 45Gy(1.5Gy × 2/15F)的 3D 适形放疗, 胸部放疗在第 1 个周期 EP 化疗后的 3~4 周开始, 所有有效的患者接受预防性全脑照射。共有来自挪威 18 个中心的 159 例患者入组, 中位年龄 60 岁, 52% 的患者为男性, 84% 的患者 PS 评分为 0~1, 11% 的患者有胸腔积液, EP 方案的中位周期数为 3.8, 97% 的患者接受了胸部放疗, 82% 的患者接受预防性全脑照射。结果显示两组的有效率相似 (A 组:92%, B 组:94%, $P=$

收稿日期: 2012-07-02; 修回日期: 2012-08-15

0.8),完全缓解率B组更高(A组:13%,B组:35%, $P=0.01$),1年的PFS无差异(A组:44%,B组:50%, $P=0.4$);3~4级的甲状腺炎无差异(A组:33%,B组:37%, $P=0.7$),肺炎无差异(A组:6%,B组:7%, $P=0.9$),两组中各有1例患者死于肺炎;随访超过2年的患者中2年生存率B组有优势(A组:40%,B组:55%, $P=0.09$),到目前为止的中位生存期B组患者也有优势(A组:18.7个月,B组:26.6个月, $P=0.34$)。因此对于局限期SCLC患者,45Gy(1.5Gy $\times$ 2/15F)的3D适形放疗相比于42Gy(2.8Gy/15F)的3D适形放疗有优势,值得进一步Ⅲ期临床研究来进一步证实。

IP方案(伊立替康联合顺铂)对于广泛期SCLC有较好的疗效,可作为其一线标准化疗方案之一,局限期SCLC患者同步放化疗常规推荐EP方案,IP方案在局限期SCLC患者中的作用有待研究。Kubota等^[3]进行了EP方案同步超分割放疗后EP方案对照IP方案治疗局限期SCLCⅢ期随机对照研究,入组患者为初治的局限期SCLC患者且有可测量的病灶,PS评分为0~1,年龄为20~70岁。将在1周期EP(足叶乙甙100mg/m² d₁₋₃,顺铂80mg/m² d₁,3周为1个周期)方案联合同步超分割放疗后获得疾病稳定及以上的患者随机分成EP方案组和IP方案组(伊立替康60mg/m²,顺铂60mg/m²,d_{1,8,15}),均再化疗3个周期,化疗后疗效达完全缓解或部分缓解患者接受预防性全脑照射,终点指标为总生存期。共有来自36个中心的281例患者入组,在经过同步超分割放化疗后共有258例患者被随机分为EP方案组(129例)及IP方案组(129例)。研究结果显示EP方案组及IP方案组的中位生存期分别为3.2年和2.8年,3年生存率分别为53%和47%,5年生存率分别为36%和34%,中位PFS分别为1.1年和1.0年;3/4级的中性粒细胞减少分别为95%和78%,贫血分别为35%和39%,血小板减少分别为21%和5%,中性粒细胞减少性发热分别为17%和14%,腹泻分别为2%和10%。由此可见EP方案仍然是局限期SCLC同步超分割放疗时的标准化疗方案,IP方案尚无足够证据作为局限期SCLC患者一线化疗标准方案。

肿瘤患者往往曾高凝状态,易发生血栓。Mas-suti等^[4]进行了贝米肝素钠(bemiparin,B)联合同步放化疗治疗局限期SCLC的Ⅱ期随机临床研究。患

者随机分为加贝米肝素钠组和不加贝米肝素钠组,贝米肝素钠3500UI每天皮下注射,主要观察指标为PFS,次要观察指标为有效率、安全性、静脉血栓、出血事件及生存期。共39例患者入组,研究因入组速度慢而中途关闭,可评价患者为38例。加贝米肝素钠组和不加贝米肝素钠组PFS分别为58.6周和38.8周($P=0.018$),有效率分别为65%和55%,中位生存期分别为161.8周和49.3周($P=0.012$),2年生存率分别为68.6%和29.4%($P=0.004$);安全性分析显示3~4级的不良事件发生率分别为50%和67%,其中出血事件分别为10%和27%,血小板减少分别为15%和50%($P=0.024$),静脉血栓分别为0和22%($P=0.041$)。局限期SCLC患者同步放化疗期间加入贝米肝素钠明显提高了PFS和生存期且不增加出血事件及静脉血栓,但该研究入组患者数量少且研究中途关闭,因此贝米肝素钠在局限期SCLC中的作用有待进一步研究。

2 广泛期SCLC一线治疗

广泛期SCLC一线化疗美国国家癌症综合治疗联盟(NCCN)指南推荐EP、EC、IP和伊立替康联合卡铂(IC)方案。盐酸氨柔比星(amrubicinhydrochloride)是以9位氨基和糖结构为特征的、化学全合成的新型蒽环霉素类化合物,无明显心脏毒性,近年来氨柔比星在SCLC二线治疗中取得了较好疗效,但在一线化疗中的作用不明确且骨髓抑制明显。聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)是粒细胞集落刺激因子。Shipley等^[5]进行了在聚乙二醇非格司亭支持下的氨柔比星联合卡铂治疗广泛期SCLC患者的Ⅱ期临床研究。入组患者为初治的PS评分小于2且有可评价或测量病灶的广泛期SCLC。氨柔比星30mg/m² d₁₋₃,卡铂按药物浓度—时间曲线下面积(area under concentration-time curve,AUC)₅计算,第1d给药,21d为1个周期,聚乙二醇非格司亭在每个周期化疗后的第4d使用,主要终点指标为1年生存率,次要终点指标为有效率、PFS、生存期及毒性。共有78例患者入组,中位年龄65岁,56%为女性,64%的患者完成了4个周期的化疗。研究结果显示14%的患者疗效达完全缓解,60%的患者部分缓解,15%的患者疾病稳定;中位PFS为5.3个月,中

位生存期为 9.5 个月,1 年生存率为 36%;3/4 级的骨髓抑制分别为:血小板减少 44%,中性粒细胞减少 34%,中性粒细胞减少性发热 12%,贫血 26%;严重的非血液学毒性(>5%)包括:低钾 7%,疲劳 13%,脱水 10%,低钠 10%,肺炎 9%,恶性/呕吐 8%;1 例患者死于败血症,另 1 例患者死于吸入性肺炎。聚乙二醇非格司亭支持下氨柔比星联合卡铂有较高的完全缓解率,骨髓抑制能被有效控制,与既往铂类双药化疗方案相比疗效相似,但是在实际应用中骨髓抑制情况仍需高度重视。Kotani 等^[6]进行了氨柔比星联合顺铂(AP)方案对照 IP 方案治疗广泛期 SCLC 的Ⅲ期临床研究。入组标准为初治的广泛期 SCLC 患者,年龄 20~70 岁,PS 评分 0~1,IP 方案为:伊立替康 60mg/m² d_{1,8,15},顺铂 60mg/m² d₁,4 周为 1 个周期;AP 方案为:氨柔比星 40mg/m² d₁₋₃,顺铂 60mg/m² d₁,3 周为 1 个周期,主要终点指标为生存期。总共 284 例患者被随机分成两组,中位年龄 63 岁,84%患者为男性,56%的患者 PS 评分为 0。当入组患者达 191 例时发现 AP 组中性粒细胞减少性发热的发生率高于预期,氨柔比星的初始剂量由 40mg/m² d₁₋₃ 调整为 35mg/m² d₁₋₃。AP 方案组和 IP 方案组的中位生存期分别为 15.0 个月和 18.3 个月,中位 PFS 分别为 5.2 个月和 5.7 个月;4 级的中性粒细胞减少分别为 78.6%和 22.5%,3~4 级的中性粒细胞减少性发热分别为 32.1%和 10.7%,3~4 级的腹泻分别为 1.4%和 7.1%;AP 方案未能取得优于 IP 方案的疗效,因此 AP 方案未能成为广泛期 SCLC 的一线标准化疗方案。

SCLC 生长迅速,肿瘤血管丰富,抗肿瘤血管生成药物与铂类联合能否超越 EP/EC 方案而成为 SCLC 新的标准治疗方案需要更多循证医学证据。恩度(endostar)是一种通过抑制肿瘤血管内皮细胞生长和肿瘤组织新生血管形成和肿瘤细胞扩散的人源化广谱抗血管生成药物。Lu 等^[7]进行了恩度联合化疗治疗初治的广泛期 SCLC 的Ⅱ期临床研究。PS 评分为 0~2 的初治广泛期 SCLC 患者被随机分成 EC (足叶乙甙联合卡铂)联合恩度方案组(恩度 7.5mg/m² d₁₋₁₄,足叶乙甙 60mg/m² d₁₋₅,卡铂按 AUC 5 计算且第 1d 给药,21d 为 1 个周期,共 6 个周期)和 EC 方案对照组(足叶乙甙 60mg/m² d₁₋₅,卡铂按 AUC 5 计算且第 1d 给药,21d 为 1 个周期,共 6 个周期),EC

联合恩度组疗效达疾病稳定及以上患者接受恩度维持治疗至疾病进展或毒性不能耐受,主要终点指标是 PFS。共 140 例患者入组,137 例患者进行了最终分析,68 例患者为恩度组,69 例患者为对照组。EC 联合恩度组和对照组的中位 PFS 分别为 6.2 个月和 5.9 个月($P=0.163$),中位生存期分别为 12.4 个月和 12.3 个月($P=0.475$),有效率分别为 76.5%和 68.1%($P=0.275$);EC 联合恩度组中完成 6 个周期化疗及恩度维持治疗的 20 例患者的中位 PFS 和中位生存期分别为 6.8 个月和 12.4 个月;3 级及以上的不良事件两组相似,在 EC 联合恩度组未见新的或预期外的不良事件。在足叶乙甙联合卡铂基础上加恩度并未提高广泛期 SCLC 患者 PFS 和生存期。

Sharma 等^[8]进行了索拉菲尼联合 EP 方案治疗初治广泛期 SCLC 的Ⅱ期临床研究。入组患者均为广泛期 SCLC 且 PS 评分为 0~2,EP 方案(顺铂 60mg/m² d₁,足叶乙甙 120mg/m² d₁₋₃,3 周为 1 个周期)4 个周期,索拉菲尼从第 1 周期化疗的第 1d 开始 200mg,一天 2 次,在 4 周期化疗后疾病无进展患者索拉菲尼 400mg 一天 2 次维持治疗,直至疾病进展或不能耐受或出组。17 例患者中 12 例患者可评价疗效和不良反应,总有效率为 67%,总生存期为 7.4 个月,1 年生存率为 25%。最常见的治疗相关不良反应为疲劳、厌食、皮疹、腹泻和体重下降;5 级的胃肠道出血、肺出血和中性粒细胞减少各 1 例;4 级的不良事件包括中性粒细胞减少 8 例,肺炎、血小板减少及低血钙症各 1 例;3 级的不良事件包括室上性心动过速 2 例,低血钙症和低血钠各 2 例。尽管 EP 方案联合索拉菲尼有一定的抗肿瘤活性,但由于在此联合用药的剂量水平上有严重不良事件,因此不推荐进一步临床研究。

MK-0646 是抗胰岛素样生长因子受体 (insulin like growth factor receptor,IGFR)的单克隆抗体,Ellis 等^[9]进行了 MK-0646 联合 EP 方案治疗广泛期 SCLC 的Ⅰ期研究,研究结果显示 MK-0646 10mg/(kg·周)的剂量联合 EP 方案是可行的,可在Ⅱ期临床研究中进一步研究,除了高血糖外的其他不良反应均与 EP 方案有关。

对于广泛期 SCLC 化疗后残留病灶是否需要放疗也一直是人们关注的焦点,Wilson 等^[10]对胸部放疗在广泛期 SCLC 中的作用进行了回顾性分析,在

87例接受过化疗的患者中,43例接受了胸部放疗,44例患者未接受胸部放疗,中位PFS分别为7.8个月和5.4个月($P=0.003$),中位生存期分别为8.9个月和5.9个月($P=0.002$);在接受了4~6个周期化疗的56例患者中,接受胸部放疗与未放疗患者的中位PFS分别为9.2个月和7.7个月($P=0.02$),中位生存期分别为10.2个月和7.7个月($P=0.02$)。该研究为回顾性研究,胸部放疗在广泛期SCLC患者中的作用有待前瞻性Ⅲ期随机对照临床研究来证实。

3 复治 SCLC 的治疗

目前关于SCLC的二线治疗2012年美国NC-CN指南首先推荐参加临床试验,近年来研究显示氨柔比星在其二线治疗中也显示出了较好的疗效。Saito等^[11]进行了氨柔比星联合卡铂治疗难治性SCLC的Ⅱ期临床研究,氨柔比星 $30\text{mg}/\text{m}^2$, d_{1-3} ,卡铂按AUC 4计算,21d为一个周期,共30例患者入组,其中1例患者出组,中位治疗周期数为4。研究结果显示有效率34%,疾病控制率83%,中位PFS 3.5个月,中位生存期7.3个月;3~4级中性粒细胞减少和血小板减少发生率分别为79%和24%,没有治疗相关的死亡发生。SCLC一线治疗6个月后复发或进展患者二线化疗可采用原方案,Wakuda等^[12]进行了原方案治疗敏感复发SCLC的临床研究,共65例患者入组,分为原方案组(19例)和换用其他方案组(46例,其中21例使用氨柔比星)。结果显示原方案组和换用其他方案组的中位生存期分别为14.4个月和13.1个月($P=0.51$),其中使用氨柔比星患者的中位生存期为12.6个月;原方案组和接受氨柔比星化疗患者的中位生存期无差异。重新使用原方案并未优于换药方案,单药氨柔比星对敏感复发SCLC患者可能也是一合适选择。苯达莫司汀(bendamustine)是一种双功能基烷化剂,Lovly等^[13]进行了苯达莫司汀治疗复发或难治性SCLC的Ⅱ期临床研究。入组患者曾接受过二线以内的化疗,PS评分为0~2,有可测量和评价病灶,有充足骨髓功能、肾功能及肝功能,治疗后稳定的脑转移患者也可入组。苯达莫司汀用法为 $120\text{mg}/\text{m}^2$ $\text{d}_{1,2}$,21d为1个周期,最多6个周期,每2个周期疗效评价1次。主要终点指标为疾病进展时间(time to progression, TTP),48

例患者入组,33例患者可评价疗效。研究结果显示:完全缓解1例,部分缓解9例,疾病稳定13例,疾病进展10例;中位TTP 3.37个月;5例患者因不良事件而减量,3/4级的不良事件包括:疲劳18.8%,呼吸困难14.5%,无中性粒细胞减少的感染12.5%,贫血8.3%,中性粒细胞减少8.3%,腹泻8.3%。由此可见苯达莫司汀二线或三线治疗SCLC具有良好的耐受性及有效率。

Cavina等^[14]进行了NGR-hTNF联合阿霉素治疗复发SCLC的临床研究,NGR-hTNF $0.8\text{g}/\text{m}^2$ d_1 ,3周为1个周期,直至疾病进展,阿霉素 $75\text{mg}/\text{m}^2$ d_1 ,3周为1个周期,上限总量为 $550\text{mg}/\text{m}^2$ 。共28例患者入组,16例患者为顺铂耐药,12例患者对顺铂敏感。研究结果显示:NGR-hTNF并未增加阿霉素相关的毒性,3~4级NGR-hTNF相关毒性未出现,1~2级的相关毒性主要为短暂性发热(61%);疾病控制率为55%,包括部分缓解6例及疾病稳定9例;中位PFS为3.2个月;随访19.3个月,6个月及1年的生存率分别为49%和34%;亚组分析显示:经过二线以上化疗患者的疾病控制率为75%,中位PFS为5.1个月,1年生存率分别为44%;顺铂耐药及顺铂敏感患者的疾病控制率分别为50%和58%($P=0.72$),有效率分别为19%和27%,中位PFS分别为2.7个月和4.1个月,1年生存率分别为27%和42%;中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) ≤ 4 和 $\text{NLR} > 4$ 患者的1年生存率分别为48%和10%($P=0.007$); $\text{NLR} \leq 4$ 的难治性患者和敏感复发患者的1年生存率分别为46%和50%。NGR-hTNF联合阿霉素对铂类经治的难治性或敏感复发SCLC患者显示出了一定的疗效,但有待进一步临床研究。

拓扑替康是被美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准用于SCLC二线治疗的药物,但疗效仍然有待提高,阿柏西普(AVE0005, aflibercept)是血管内皮生长因子受体(VEGF)阻滞剂。Allen等^[15]进行了周剂量拓扑替康联合阿柏西普治疗铂类经治广泛期SCLC的随机Ⅱ期临床研究。拓扑替康 $4\text{mg}/\text{m}^2$ 每周给药,阿柏西普 $6\text{mg}/\text{kg}$,21d给药一次。患者被随机分成拓扑替康组和拓扑替康联合阿柏西普组,入组患者有充足器官功能,PS评分为0~1,没有近期的出血或心脏事件,脑转移稳定达3个月以上患者也

可以入组。共 98 例患者入组,可评价患者 96 例,拓扑替康联合阿柏西普组和拓扑替康单药组的生存期分别为 4.6 个月和 3.9 个月 ($P=0.25$),3 个月的中位 PFS 率分别为 26%和 9%($P=0.01$),疾病控制率分别为 28%和 12%,4 级的出血事件分别为 14%和 19%,在单药组有 1 例患者因肾衰竭而死亡。拓扑替康联合阿柏西普提高了 PFS 和疾病控制率,毒性可控。帕唑帕尼是葛兰素史克研发的一种口服 VEGF-2 抑制剂,该药物还同时针对血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和干细胞因子受体(c-kit),Gandhi 等^[16]进行了帕唑帕尼治疗复发/难治性 SCLC 的 II 期临床研究。患者接受过二线化疗,帕唑帕尼 800mg 1 次/d。27 例患者入组,2 例患者因未完成 1 周期治疗而无法评价,主要的不良反应(主要是 1/2 级)为恶心、疲劳、高血压和电解质紊乱等。8 周的无进展率为 52%,中位 PFS 为 14.1 周。帕唑帕尼在 SCLC 中值得进一步研究。

4 疗效预测与预后

Ranganathan 等^[17]进行了循环肿瘤细胞作为 SCLC 肿瘤负荷、治疗疗效及疾病复发预测的研究。共有 21 例可评价患者,结果显示循环肿瘤细胞基线水平与疾病分期有关,循环肿瘤细胞数量下降与治疗有效相关。Han 等^[18]报道了 IP 方案治疗 SCLC 与生存期相关基因的研究,共收集了 IP 方案作为 SCLC 一线治疗的两个 II 期临床研究的 139 例患者,使用多因素回归分析生存期与单核苷酸多态性 (SNPs)的关系,研究发现 7 个 SNPs 与生存期有关,对 IP 方案的疗效具有一定预测价值。Ikeda 等^[19]进行了 c-Met/p-Met 及 Topo I 作为 SCLC 预后因子的回顾性研究。共收集了 72 例 SCLC 患者肿瘤标本,其中可评价患者 66 例,40.9%的患者 c-Met 过表达,74.2%的患者 p-Met 过表达,59.1%的患者 Topo I 过表达;Topo I 高表达与低的有效率及短的中位 PFS 有关,而与生存期无关;Met 蛋白的磷酸化与有效率、PFS 及生存期无关;p-Met 表达的强度与 Topo I 表达相关;c-Met 蛋白的高表达与有效率或 PFS 无关,而与较短的生存期有关;多因素分析显示 c-Met 可作为 SCLC 患者的独立预后因子。Dawe 等^[20]利用肿瘤登记数据库进行了 20 余年 SCLC 患者生存与预后的

分析,结果显示每年新诊断 SCLC 患者曾下降趋势,主要是男性患者下降,其中女性患者年增长 1%;不接受抗肿瘤治疗患者比例从 50 岁以前患者的 11.7%上升到 80 岁以上患者的 50.6%;女性和男性患者 2 年生存率分别为 12.7%和 8.0%($P<0.001$),5 年生存率分别为 15.3%和 2.6%($P=0.002$);女性是较好生存期的阳性预后因子。以上研究为 SCLC 治疗的疗效预测及预后判断提供了参考,但有待更多循证医学证据来证实。

5 基础研究

目前未见有明确疗效的靶向治疗药物被批准用于 SCLC 的治疗,SCLC 的分子特征受到人们的日益关注,希望能找到有效的靶点及药物。国内外对 SCLC 患者中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor,EGFR)突变情况鲜有报道,仅有极少部分 SCLC 患者接受过手术治疗,获取足够的肿瘤组织标本进行 EGFR 突变检测显得较为困难。Lu 等^[21]采用突变富集液相芯片技术检测了浙江省肿瘤医院 2011 年 9 月至 2012 年 1 月收治的 27 例 SCLC 患者外周血中 EGFR 外显子 19 和 21 突变情况,其中女性 6 例,男性 21 例;年龄从 46 至 74 岁,中位年龄 60 岁;局限期 6 例,广泛期 21 例;不吸烟 8 例,轻度吸烟 0 例,中度吸烟 3 例,重度吸烟 16 例。研究结果显示 1 例女性不吸烟患者有 EGFR 外显子 19 突变。由此可见 SCLC 患者 EGFR 突变率较低,女性不吸烟患者易发生 EGFR 突变。Byers 等^[22]进行了多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)作为 SCLC 治疗靶点的研究,发现 SCLC 细胞对 PARP 抑制剂较为敏感,提示 PARP1 可作为 SCLC 治疗的一个新靶点。Holland 等^[23]进行的 AKT 抑制剂 MK2206 联合拓扑替康的研究显示,MK2206 对存在 PI3KCA 或 PTEN 突变的 SCLC 细胞系具有抗肿瘤作用,同时能提高拓扑替康的抗肿瘤作用,因此 MK2206 联合拓扑替康治疗复发 SCLC 的临床研究值得开展。

6 其他

Xanthopoulos 等^[24]进行了局限期 SCLC PET 分期作用的研究,共 54 例患者接受了同步放化疗,其

中 40 例患者进行了 PET 分期, 14 例患者仅进行了 CT 分期, 所有患者均接受了脑 MRI 的检查。接受 PET 分期患者与未行 PET 分期患者的中位生存期分别为 32 个月和 15 个月 ($P=0.03$), 24 个月的生存率分别为 57% 和 29%, 中位的远处复发时间分别为 29 个月和 11 个月 ($P=0.05$), 中位的局部复发时间分别为 41 个月和 12 个月 ($P=0.03$)。单因素回归建模分析显示 PET 分期与提高生存期有关。因此对于局限期 SCLC 患者建议行 PET 检查以排除部分广泛期患者。Kiritani 等^[25]进行了有恶性肿瘤既往史或家族史 SCLC 患者与第二原发肿瘤相关性的研究。回顾性收集了来自日本东部国家癌症中心的 900 例患者, 27 例患者有第二原发癌, 15 例死于第二原发癌, 胸部肿瘤占 52% (肺 11 例, 气管 1 例, 食管 4 例, 乳腺 1 例); 第二原发癌 3 年和 5 年的累计死亡率分别为 2.5% 和 11.8%; 有恶性肿瘤既往史及重度吸烟史患者易发生第二原发癌; 存活 2 年以上患者中一级亲属中有肿瘤家族史与第二原发肿瘤的累计死亡率明显相关。SCLC 患者中仅 $T_{1-2}N_0M_0$ 患者可考虑手术治疗, 因此获取足够的肿瘤组织标本行组织学诊断显得较为困难, 很多患者往往只能进行细胞学诊断。Strimpakos 等^[26]进行了 SCLC 组织学与细胞学诊断的对比研究, 共对 422 例患者进行了筛选, 414 例患者得到了完整的人口学特征、临床数据及治疗相关信息。其中组织学诊断 274 例, 细胞学诊断 140 例; 两组患者的中位年龄均为 64 岁; 组织学诊断患者与细胞学诊断患者中男女比例分别为 224:50 和 122:18; 局限期和广泛期患者的比例分别为 89:185 和 41:99; 单纯放疗患者分别占 40% 和 42%; 中位生存期分别为 7.7 个月和 7.3 个月。由此可见采用组织学诊断与细胞学诊断患者具有相似的人口学特征、临床特点及预后。

7 小 结

同步放化疗是局限期 SCLC 患者的标准治疗, 化疗方案推荐 EP 方案, 从第 3 周期化疗开始放疗也可以作为其选择。对于广泛期 SCLC 一线化疗 AP 方案劣于 IP 方案, 在 EC 方案基础上加恩度未能提高生存期, 不推荐 EP 方案联合索拉菲尼的治疗方案, 胸部放疗在广泛期 SCLC 中的作用有待进一步

评价。在 SCLC 的二线化疗中氨柔比星显示出了一定的疗效, 拓扑替康联合阿柏西普在铂类经治患者中值得进一步研究。循环肿瘤细胞数量下降与 SCLC 治疗有效相关, c-Met 可作为 SCLC 的独立预后因子, 女性是较好生存期的阳性预后因子, 对于局限期 SCLC 患者建议行 PET 检查。SCLC 患者中存在较低的 EGFR 突变, 到目前为止未见有明确疗效的靶向药物被批准用于 SCLC 的治疗, 但是靶向治疗仍然是 SCLC 治疗的一个重要研究方向。

参考文献:

- [1] Park K, Sun JM, Kim SW, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy (TRT) with either the first cycle or the third cycle of cisplatin and etoposide chemotherapy to determine the optimal timing of TRT for limited-disease small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl): 7004.
- [2] Grønberg BH, Halvorsen TO, Fltten Ø, et al. Randomized phase II trial comparing two schedules of thoracic radiotherapy (TRT) in limited disease small-cell lung cancer (LD SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7027.
- [3] Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Randomized phase III study comparing etoposide and cisplatin (EP) with irinotecan and cisplatin (IP) following EP plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (EP/AHTRT) for the treatment of limited-stage small-cell lung cancer (LD-SCLC): JCOG0202 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl): 7028.
- [4] Massuti B, Lecumberri R, Vivanco GML, et al. ABEL trial: a phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC)—final results [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7095.
- [5] Shipley D, Hainsworth JD, Mekhail T, et al. Amrubicin and carboplatin with pegfilgrastim in patients with extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC): a phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7100.
- [6] Kotani Y, Satouchi M, Ando M, et al. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7003.
- [7] Lu S, Li L, Luo Y, et al. Randomized phase II study of recombinant human endostatin in combination with

- chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer (NCT00912392) [J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(Suppl): 7091.
- [8] Sharma N, Pennell NA, Halmos B, et al. Phase II trial of sorafenib in conjunction with chemotherapy and as maintenance therapy in extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): final results[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17563.
- [9] Ellis PM, Shepherd FA, Laurie SA, et al. NCIC IND.190: a phase I trial of MK-0646 in combination with cisplatin and etoposide in extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7093.
- [10] Wilson JW, Grundy A, Best K, et al. Effect of thoracic radiotherapy in extensive-disease small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a retrospective review[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17519.
- [11] Saito R, Inoue A, Sugawara S, et al. Phase II study of amrubicin (AMR) combined with carboplatin (CBDCA) for refractory relapsed small cell lung cancer (SCLC): North Japan Lung Cancer Group 0802[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7086.
- [12] Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, et al. Efficacy of rechallenge chemotherapy in patients with sensitive relapsed small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7088.
- [13] Lovly CM, Li CI, Hutchison AS, et al. A phase II study of second-line bendamustine in relapsed or refractory small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7094.
- [14] Cavina R, Gregorc V, Novello S, et al. NGR-hTNF and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7085.
- [15] Allen JW, Moon J, Gadgeel SM, et al. SWOG 0802: a randomized phase II trial of weekly topotecan with and without AVE0005 (aflibercept) in patients with platinum-treated extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7005.
- [16] Gandhi L, Heist RS, Lucca JV, et al. A phase II trial of pazopanib in relapsed/refractory small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7099.
- [17] Ranganathan A, Schwed-Lustgarten D, Aggarwal C, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) as a marker of disease burden and therapeutic response, and predictor of disease relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7092.
- [18] Han JY, Shin ES, Lee YS, et al. Genome-wide association study of survival in small cell lung cancer patients treated with irinotecan and cisplatin chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7089.
- [19] Ikeda H, Koba H, Kurokawa K, et al. Prognostic impact of c-Met/phospho-Met, and topoisomerase I in small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17540.
- [20] Dawe D, Navaratnam S, Pitz MW, et al. Prognostic factors and trends in outcome for small cell lung cancer over 20 years[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17518.
- [21] Lu H, Lu ZY, Cheng QY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in small cell lung cancer patients detected by mutant-enriched liquidchip technology from plasma in China[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17512.
- [22] Byers LA, Nilsson MB, Masrourpour F, et al. Investigation of PARP1 as a therapeutic target in small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7096.
- [23] Holland WS, Chinn DC, Lara P, et al. Preclinical modeling of the AKT inhibitor MK2206 and topotecan in small cell lung cancer (SCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17537.
- [24] Xanthopoulos E, Grover S, Corradetti MN, et al. Impact of PET staging in limited-stage SCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7098.
- [25] Kirita K, Goto K, Umemura S, et al. Association of second primary malignancies with past and family history of malignancy in patients with small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17526.
- [26] Strimpakos AS, Ramfidis V, Maragkos C, et al. Cytology-versus histology-based diagnosis in small cell lung cancer: is there any clinical implication?[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): e17557.