

# 小细胞肺癌靶向治疗的研究进展

金莹,余新民 综述,陈明 审校  
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

**摘要:**小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)约占全部肺癌的15%~20%,其生物学行为表现为恶性程度高、侵袭性强、预后差。尽管初始治疗时对放、化疗敏感,但小细胞肺癌患者容易早期出现复发转移,因疾病进展后缺乏有效治疗手段,最终导致患者死亡。近十年,靶向治疗的发展给非小细胞肺癌的治疗策略带来了巨大改变。SCLC同样具有大量体细胞突变,针对不同靶点的分子靶向药物在SCLC患者治疗中亦进行了很多探索。虽然目前没有有效的靶向药物被批准用于治疗SCLC,一些新的靶向药物在临床研究中的疗效给SCLC的治疗带来了曙光。全文将对SCLC靶向治疗的研究现状及进展进行综述。

**主题词:**小细胞肺癌;靶向治疗;研究进展

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)09-0743-06

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B001

## Progress on Targeted Therapy in Small Cell Lung Cancer

JIN Ying, YU Xin-min, CHEN Ming  
(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Small cell lung cancer(SCLC) accounts for 15%~20% of lung cancer cases and remains a very fatal disease because of its aggressive nature, usually with a dismal prognosis. Despite SCLC is sensitive to chemotherapy and radiotherapy initially, it is characterized by high relapse rates and a subsequent poor outcome due to limited options for effective treatment. Over the past decades, the development of targeted therapies based on genomic research has changed the therapeutic strategy for non-small cell lung cancer dramatically. SCLC has also been reported with large number of somatic mutations and several avenues have been explored to develop targeted therapies for this disease. Till now, no effective targeted therapies are available, however, some new drugs has shown promising effect in clinical trials. In this review, status and progress of targeted therapy in SCLC are reviewed.

**Subject words:** small cell lung cancer; targeted therapy; progress

肺癌的发病率和死亡率居我国恶性肿瘤之首,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)约占15%~20%。SCLC的发病与吸烟密切相关,在西方发达国家其发病率有所下降,然而,我国发病率呈上升趋势。SCLC的生物学特征为分化程度低、恶性程度高、倍增时间快、侵袭性强、预后差。约60% SCLC患者就诊时已有远处转移,约40%患者病灶局限于胸腔内,其中早期可手术患者比例不足5%。对于大部分SCLC患者而言,目前主要治疗手段是化疗联合放疗<sup>[1]</sup>。尽管初始治疗时对放、化疗敏感,但SCLC患

者容易早期出现复发转移,因疾病进展后缺乏有效治疗手段,最终导致患者死亡。因此,探索新的治疗手段改善患者预后已成为亟需解决的问题。

近十年,精准医疗的发展促进了对恶性肿瘤分子生物学和发病机制的理解,靶向治疗的发展给非小细胞肺癌的治疗策略带来了巨大改变<sup>[2]</sup>。SCLC基因组学研究目前也在如火如荼地展开,研究表明,SCLC呈现出大量的基因变异。随着对SCLC基因突变谱及发病分子机制的研究深入,大量的靶向药物被尝试用于SCLC的治疗。虽然目前仍然没有有效的靶向药物被批准用于治疗SCLC,一些新的靶向药物在临床研究中的疗效给SCLC的治疗带来了曙光<sup>[3]</sup>。全文将总结SCLC主要分子靶向药物的研究现状及相关进展。

**基金项目:**国家自然科学基金(81672972)

**通讯作者:**陈明,副院长,主任医师,博士;浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科,浙江省杭州市拱墅区半山东路1号(310022);E-mail: chenming@zjcc.org.cn

**收稿日期:**2017-03-12; **修回日期:**2017-04-23

## 1 受体酪氨酸激酶抑制剂

### 1.1 c-kit 抑制剂受体酪氨酸激酶 c-kit

1c-kit 抑制剂受体酪氨酸激酶 c-kit, 又称 CD117, 是由逆转录病毒原癌基因 c-kit 编码的一类具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体蛋白, 其过表达可使酪氨酸激酶磷酸化从而导致细胞过度增生, 最终使肿瘤发生。研究显示, c-kit 及其配体在 SCLC 中高表达, 且与 SCLC 的发生发展密切相关<sup>[4,5]</sup>。伊马替尼(imatinib, STI571)是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可靶向作用于 ABL、BCR-ABL、ARG、c-kit 及 PDGFR。临床前研究显示伊马替尼能抑制 SCLC 细胞生长和信号转导<sup>[6]</sup>。然而, 无论是伊马替尼单药还是与化疗联合治疗 SCLC 的临床研究均未显示临床获益。一项 II 期临床研究<sup>[7]</sup>评估了伊马替尼 400mg, bid 治疗 c-kit 表达阳性、既往接受过一至两个方案化疗后疾病进展的 SCLC 疗效, 结果显示, 12 例接受治疗的患者中, 未显示出疗效, 所有患者在 4 周评估疗效时均为疾病进展(PD)。另 2 项评估伊马替尼治疗复发 SCLC 的 II 期研究亦未显示出临床获益<sup>[8,9]</sup>。此外, 在一项评估伊马替尼联合伊立替康/顺铂治疗 SCLC 安全性的 I 期临床研究中<sup>[10]</sup>, 共入组了 9 例广泛期 SCLC 患者, 在剂量爬坡过程中, 因为粒细胞缺乏、腹泻、血栓发生率高, 而终止了剂量上调。药代动力学显示, 伊马替尼可以阻碍伊立替康的清除, 从而导致相关毒副反应发生率增高。在一项评估伊马替尼用于 c-kit 阳性广泛期 SCLC 化疗后维持治疗疗效的 II 期临床研究中<sup>[11]</sup>, 患者接受 4 个周期伊立替康联合顺铂方案化疗(伊立替康 65mg/m<sup>2</sup>, d1、d8; 顺铂 60mg/m<sup>2</sup>, d1), 疗效 PR 的患者进入伊马替尼维持治疗(400mg, bid)。该项研究共入组了 14 例患者, 最终因入组缓慢而提前终止。在 14 例患者中, 8 例患者进入了维持治疗, 伊马替尼维持治疗均未显示出客观疗效, 亦未延长患者生存期。关于伊马替尼在 SCLC 临床研究中均为阴性结果的机制, 目前认为最主要的原因是伊马替尼的治疗靶点为 c-kit 突变(回顾性研究显示 9 号外显子及 11 号外显子同时突变患者疗效好), 而 SCLC 患者中 c-kit 突变率低, 大部分临床研究中纳入的是免疫组化 c-kit 阳性表达、而非 c-kit 突变的患者。

### 1.2 EGFR 抑制剂表皮生长因子受体

EGFR 抑制剂表皮生长因子受体(EGFR)基因

突变常见于肺腺癌。据报道, 约 4% SCLC 患者中可有 EGFR 基因突变<sup>[12]</sup>。一项 II 期临床研究<sup>[13]</sup>评估了 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)易瑞沙治疗非选择性、既往接受过一至两个方案化疗后疾病进展的 SCLC 疗效, 结果显示, 19 例接受治疗的患者中, 仅 2 例患者疗效评价为 SD(<90d), 其余 17 例均为 PD, 中位进展时间为 50d (95%CI: 21~58d)。由于突变频率低, 目前尚缺乏评估 EGFR-TKI 治疗 EGFR 基因突变 SCLC 的前瞻性研究。有趣的是, 约 15% EGFR 基因突变非小细胞肺癌出现 EGFR TKI 获得性耐药时可发生 SCLC 转化<sup>[14]</sup>。

### 1.3 IGF-1R 抑制剂

胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)与细胞的生长分化密切相关, 当其过度表达时, 细胞可以向恶性表型转化。研究显示, IGF-1R 在 SCLC 中过表达, IGF-1R 抑制剂 NVP-ADW742 可以抑制由 IGF-1 信号通路介导的 SCLC 细胞生长<sup>[15]</sup>。亦有研究显示, 靶向作用于 IGF-1R 的药物可以增强 SCLC 细胞对化疗及放疗的敏感性<sup>[16]</sup>。一项随机对照 II 期临床研究<sup>[17]</sup>比较了 IGF-1R 抑制剂 OSI-906 与拓扑替康治疗复发 SCLC 的疗效, 结果显示, 拓扑替康组及 OSI-906 组患者的中位 PFS 分别为 3.0(95%CI: 1.5~3.6)个月和 1.2(95%CI: 1.1~1.4)个月( $P=0.0001$ ), 中位 OS 分别为 5.3(95%CI: 2.2~7.6)个月和 3.4(95%CI: 1.8~5.6)个月( $P=0.71$ ), OSI-906 的 3/4 级不良反应主要包括血小板减少、疲劳和转氨酶升高。该研究提示, OSI-906 安全性良好, 但对于未经选择的复发性 SCLC 患者并未显示出疗效。

结合既往临床研究结果, 并汲取 EGFR TKIs 在 EGFR 基因敏感突变非小细胞肺癌治疗中所取得的成功经验, 笔者认为, 今后在开展受体酪氨酸激酶抑制剂治疗 SCLC 相关临床研究时, 应纳入经过筛选的具有相应靶点基因突变的选择人群, 有的放矢, 才能取得较好的治疗效果。

## 2 抗血管生成抑制剂

血管生成从恶性肿瘤早期形成阶段到晚期转移阶段均起着重要的作用, 被认为是恶性肿瘤的主要特征之一。研究显示血管生成在 SCLC 细胞生长、侵袭、转移、耐药中起着关键作用, SCLC 中微血管密度与 VEGF 水平密切相关, 而微血管数是 SCLC 的不

良预后因素。此外,VEGF 信号通路中关键因子如 VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、VEGFR 等被证实在 SCLC 中呈过表达,且与预后不良相关<sup>[18]</sup>。因此,抗血管生成被认为是治疗 SCLC 的可行途径,研究者也进行了大量的临床试验探索其价值。

## 2.1 贝伐单抗

贝伐单抗是重组人源化单克隆抗体,靶向作用于 VEGF-A,已被批准用于治疗晚期非小细胞肺癌、结直肠癌,其在 SCLC 中的疗效亦被广泛研究。两项单臂 II 期临床研究评估了贝伐单抗联合化疗一线治疗广泛期 SCLC 的疗效及安全性。其中,CALGB 30306 研究<sup>[19]</sup>共纳入 72 例广泛期 SCLC 患者,所有患者均接受贝伐单抗(15mg/kg,d1)联合伊立替康/顺铂(伊立替康 65mg/m<sup>2</sup>,d1、d8;顺铂 30mg/m<sup>2</sup>,d1、d8)治疗 6 周期。结果显示,总缓解率为 75%,中位 PFS 为 7.0 个月,中位 OS 为 11.6 个月,尽管与既往研究数据相比患者 PFS 及 OS 有所延长,但该研究并未达到主要研究终点。E3501 研究<sup>[20]</sup>共纳入 63 例广泛期 SCLC 患者,所有患者均接受贝伐单抗(15mg/kg,d1)联合依托泊苷/顺铂(依托泊苷 120mg/m<sup>2</sup>,d1~d3;顺铂 60mg/m<sup>2</sup>,d1)治疗 4 个周期,疾病控制的患者进入贝伐单抗维持治疗 1 年。结果显示,6 个月 PFS 率为 30.2%,中位 PFS 为 4.7 个月,中位 OS 为 10.9 个月,进一步分析显示内皮细胞黏附分子水平可以预测患者疗效及生存期。因两项 II 期单臂研究显示出较好的疗效及安全性,一项随机、双盲、对照 II 期研究 SALUTE 评估了化疗 $\pm$ 贝伐单抗一线治疗广泛期 SCLC 的疗效及安全性<sup>[21]</sup>。52 例患者被随机分配到贝伐单抗组,50 例患者被分配到安慰剂组,结果显示,贝伐单抗组患者中位 PFS 较安慰剂组长(5.5 月 vs 4.4 月),然而,两组患者中位 OS 无显著性差异(9.4 月 vs 10.9 月)。一项口服拓扑替康联合贝伐单抗二线治疗复发 SCLC 的有效性和安全性的开放、单臂、多中心 II 期研究结果提示该方案可能对敏感复发型患者更有效<sup>[22]</sup>。另一项评估贝伐单抗联合紫杉醇治疗敏感复发 SCLC 疗效的 II 期研究与历史数据相比未显示出生存获益<sup>[23]</sup>。最近公布的一项研究 IFCT-0802 显示<sup>[24]</sup>,SCLC 患者先接受 2 个周期化疗,达到 PR 的患者随机分为单纯化疗组或化疗联合贝伐单抗治疗组,两组患者 PFS 及 OS 均无显著性差异。

## 2.2 舒尼替尼

舒尼替尼是一种小分子多靶点抑制剂,靶向作

用于 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、Flt-3、c-kit,已被批准用于治疗肾癌、胃肠间质瘤、胰腺神经内分泌癌。然而,其在 SCLC 中作为维持治疗及二线治疗的疗效研究几乎均为阴性结果。一项 II 期研究<sup>[25]</sup>评估了舒尼替尼(50mg,qd,服用 4 周停用 2 周)用于广泛期 SCLC 标准 EP 方案化疗后维持治疗的疗效,研究结果并未达到主要研究终点。该研究中的舒尼替尼给药方式被认为是不合理的,因为在肾癌的研究中显示 2 周的停药期肿瘤 VEGFRs 水平会明显升高。另一项近期发表的随机对照 II 期研究 GALGB30504<sup>[26]</sup>评估了舒尼替尼(150mg 达峰剂量后 37.5mg,qd)用于广泛期 SCLC 标准 EP 方案化疗后维持治疗的疗效,结果显示,维持治疗组与对照组相比,延长了患者 PFS(2.1 月 vs 3.7 月, $P=0.02$ ),但 OS 无显著性差异。一项韩国开展的 II 期研究<sup>[27]</sup>评估了舒尼替尼(50mg,qd,服用 4 周停用 2 周)用于广泛期 SCLC 二线治疗的疗效,结果亦未达到主要研究终点。

## 2.3 沙利度胺

沙利度胺作为免疫反应修饰剂,通过抑制肿瘤产生的 VEGF 和成纤维细胞生长因子(bFGF)也具有一定的抗血管生成与消炎作用。基于既往 II 期研究中显示出较好的疗效与耐受性,随后的两项 III 期研究评估了沙利度胺治疗 SCLC 的疗效。其中一项法国开展的 III 期随机对照研究<sup>[28]</sup>纳入了 119 例广泛期 SCLC,接受 2 个周期 PCDE(顺铂/环磷酰胺/表柔比星/依托泊苷)化疗,其中 97 例有客观疗效的患者被随机分为继续接受 4 个周期 PCDE 方案化疗或沙利度胺(400mg,qd)治疗,结果显示,两组患者 PFS 及 OS 均无显著性差异。另一项 III 期随机对照研究<sup>[29]</sup>纳入了 724 例 SCLC 患者(51%局限期患者,49%广泛期患者),随机分为化疗(卡铂/依托泊苷)联合沙利度胺(100mg,qd)或化疗联合安慰剂治疗,结果显示,两组患者 PFS 及 OS 均无显著性差异。

## 2.4 其他抗血管生成抑制剂

其他一些抗血管生成抑制剂,包括 Ziv-aflibercept(靶向 VEGF-A、VEGF-B 及血小板生长因子)<sup>[30]</sup>、凡德他尼(靶向 VEGFR2、EGFR)<sup>[31]</sup>、西地尼布(靶向 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)<sup>[32]</sup>、索拉菲尼(靶向 VEGFR、Raf、PDGFR-b、c-kit、Flt-3 及 RET)<sup>[33]</sup>、帕唑帕尼(靶向 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR、FGFR-1、FGFR-3 及 c-kit)<sup>[34]</sup>等均在 SCLC 中开展了



II 期临床研究,结果均未达到理想疗效。

### 3 免疫靶向治疗药物

机体免疫系统具有免疫监视功能,当体内出现恶变细胞时,免疫系统能够识别并通过免疫机制清除这些细胞。然而,肿瘤细胞可通过多种机制逃避机体免疫系统的识别和攻击,从而在体内增殖,该现象被称为“肿瘤免疫逃逸”。因此,通过解除这种免疫抑制、重新激活免疫系统的方法是一种可行的治疗肿瘤的手段。免疫检查点疗法 (immune checkpoint therapy) 是一类通过调节 T 细胞活性来提高抗肿瘤免疫反应的治疗方法,其中,最具代表性的两类药物为 CTLA-4 抑制剂及 PD-1/PD-L1 抑制剂。免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌中取得了令人欣喜的疗效,已有多种药物被批准用于治疗非小细胞肺癌。在小细胞肺癌中,免疫检查点抑制剂同样是最具前景的治疗药物之一,前期研究显示良好的疗效,大量临床研究正在进行中。

#### 3.1 纳武单抗 (Nivolumab)

纳武单抗是一种靶向 PD-1 抑制剂,已被批准用于治疗黑色素瘤及非小细胞肺癌。Checkmate032 研究<sup>[35]</sup>是一项评估纳武单抗单药或联合伊匹木单抗 (CTLA-4 抑制剂) 治疗复发难治性 SCLC (无论 PD-L1 表达阳性或阴性都可入组) 疗效的 I/II 期研究,结果显示,无论单药治疗还是联合治疗,均达到了良好疗效:单药组及联合治疗组的客观有效率相似 (CR, 0%; PR, 18% vs CR, 2.2%; PR 16%), OS 分别为 4.4 个月和 8.2 个月,毒副反应耐受性良好。因此,该研究提示我们,靶向 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 免疫检查点是一种可提高 SCLC 患者生存的有效疗法。

#### 3.2 派姆单抗 (Pembrolizumab)

派姆单抗同样是一种靶向 PD-1 抑制剂,已被批准用于治疗黑色素瘤及非小细胞肺癌。KEYNOTE-028 研究<sup>[36]</sup>是一项评估派姆单抗治疗复发难治性 SCLC (要求 PD-L1 表达阳性, cut-off 值为 1%) 疗效及安全性的 Ib 期研究,结果显示,客观缓解率为 29%, 4% 患者疗效评价 SD, 7 例患者中有 6 例在随访截止时仍持续缓解,显示出良好的疗效。进一步的研究正在进行中 (NCT02359019; NCT02402920)。

#### 3.3 伊匹木单抗 (ipilimumab)

伊匹木单抗是一种靶向 CTLA-4 抑制剂,已被批准用于治疗黑色素瘤。一项 II 期研究<sup>[37]</sup>评估了伊匹木单抗联合紫杉醇/卡铂一线治疗广泛期 SCLC 的疗效 (NCT00527735)。患者被随机分为三组:一组接受 4 个周期伊匹木单抗联合紫杉醇/卡铂,序贯 2 个周期紫杉醇/卡铂;一组接受 2 周期紫杉醇/卡铂,序贯 4 个周期伊匹木单抗联合紫杉醇/卡铂;一组接受 6 个周期紫杉醇/卡铂。结果显示:根据免疫相关疗效评价标准 (immune-related response criteria, ir-RC), 三组患者最佳客观缓解率分别为 49%、71% 及 53%; 2 周期化疗后序贯伊匹木单抗联合化疗组 PFS 有显著性获益,但 3 组 OS 无显著性差异。另一项评价依托泊苷/顺铂联合伊匹木单抗 (或安慰剂) 治疗广泛期 SCLC 的 III 期随机对照研究正在进行中 (NCT01450761)。

### 4 靶向 Notch 信号通路的抑制剂

Notch 信号通路存在于多个物种体内,是许多细胞信号转导通路的交汇点,其不仅对正常组织、细胞的分化、发育起重要作用,而且和许多肿瘤的发生、发展密切相关。研究显示,Notch 信号通路可以调节 SCLC 增殖、转移及耐药<sup>[38-40]</sup>,靶向 Notch2/3 抗体 Tarextumab 可以抑制 SCLC 肿瘤移植小鼠模型的肿瘤生长<sup>[41]</sup>。DLL3 作为 Notch 受体的配体家族成员之一,被证实 SCLC 中过表达,是 Notch 信号通路的负性调节因子,可以通过激活 Notch 信号通路下游 ASCL1 而促进肿瘤细胞增殖<sup>[42]</sup>。近年来,靶向 DLL3 成为 SCLC 研究热点, DLL3 抗体偶联药物 Rova-T 在二线/三线治疗 SCLC 中显示出良好的疗效。2016 年 ASCO 年会上报告了 Rova-T 用于小细胞肺癌的最新研究结果<sup>[43]</sup>,值得注意的是,在 DLL3 高表达且 Rova-T 作为三线治疗的患者中, ORR 和临床获益率可分别达到 50% 和 92%。在目前 SCLC 三线治疗缺乏标准药物的情况下,这无疑是令人振奋的结果。

综上所述,尽管 SCLC 靶向治疗仍未在临床取得突破性进展,但近年来部分药物在相关临床研究中显示出较好的疗效。目前,免疫靶向治疗、靶向 Notch 信号通路成为了 SCLC 研究的热点,也是

SCLC 靶向治疗中最有前景的领域。精准医疗时代, 关键的问题在于找到可作为疗效预测因子的明确靶点, 才能真正实现个体化治疗, 给患者带来生存获益。

## 参考文献:

- [1] Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in small cell lung cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2017, 31(1): 143–156.
- [2] Minguet J, Smith KH, Bramlage P. Targeted therapies for treatment of non-small cell lung cancer—Recent advances and future perspectives[J]. Int J Cancer, 2016, 138(11): 2549–2561.
- [3] Tan WL, Jain A, Takano A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): e347–e362.
- [4] Lu HY, Zhang G, Cheng QY, et al. Expression and mutation of the c-kit gene and correlation with prognosis of small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2012, 4(1): 89–93.
- [5] Yokouchi H, Nishihara H, Harada T, et al. Immunohistochemical profiling of receptor tyrosine kinases, MED12, and TGF- $\beta$ RII of surgically resected small cell lung cancer, and the potential of c-kit as a prognostic marker[J]. Oncotarget, 2016, Dec 31. [Epub ahead of print]
- [6] Decaudin D, de Cremoux P, Sastre X, et al. In vivo efficacy of STI571 in xenografted human small cell lung cancer alone or combined with chemotherapy [J]. Int J Cancer, 2005, 113(5): 849–856.
- [7] Krug LM, Crapanzano JP, Azzoli CG, et al. Imatinib mesylate lacks activity in small cell lung carcinoma expressing c-kit protein: a phase II clinical trial[J]. Cancer, 2005, 103(10): 2128–2131.
- [8] Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, et al. A phase II trial of imatinib (STI571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study[J]. Ann Oncol, 2005, 16(11): 1811–1816.
- [9] Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(16 Pt 1): 5880–5887.
- [10] Johnson FM, Krug LM, Tran HT, et al. Phase I studies of imatinib mesylate combined with cisplatin and irinotecan in patients with small cell lung carcinoma [J]. Cancer, 2006, 106(2): 366–374.
- [11] Schneider BJ, Kalemkerian GP, Ramnath N, et al. Phase II trial of imatinib maintenance therapy after irinotecan and cisplatin in patients with c-Kit-positive, extensive-stage small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2010, 11(4): 223–227.
- [12] Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(19): 6092–6096.
- [13] Moore AM, Einhorn LH, Estes D, et al. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group phase II trial[J]. Lung Cancer, 2006, 52(1): 93–97.
- [14] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors[J]. Sci Transl Med, 2011, 3: 75ra26.
- [15] Warshamana-Greene GS, Litz J, Buchdunger E, et al. The insulin-like growth factor- I (IGF- I ) receptor kinase inhibitor NVP-ADW742, in combination with STI571, delineates a spectrum of dependence of small cell lung cancer on IGF- I and stem cell factor signaling [J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(5): 527–535.
- [16] Ferte C, Loriot Y, Clemenson C, et al. IGF-1R targeting increases the antitumor effects of DNA-damaging agents in SCLC model: an opportunity to increase the efficacy of standard therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(7): 1213–1222.
- [17] Chiappori AA, Otterson GA, Dowlati A, et al. A randomized phase II study of linsitinib (OSI-906) versus topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(10): 1163–1164.
- [18] Lin Q, Xue L, Tian T, et al. Prognostic value of serum IL-17 and VEGF levels in small cell lung cancer[J]. Int J Biol Markers, 2015, 30: e359–e363.
- [19] Ready NE, Dudek AZ, Pang HH, et al. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4436–4441.
- [20] 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.
- [21] Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 6006–6011.
- [22] Spigel DR, Waterhouse DM, Lane S, et al. Efficacy and safety of oral topotecan and bevacizumab combination as second-line treatment for relapsed small-cell lung cancer: an open-label multicenter single-arm phase II study[J].

- Clin Lung Cancer, 2013, 14(4):356–363.
- [23] Jalal S, Bedano P, Einhorn L, et al. Paclitaxel plus bevacizumab in patients with chemosensitive relapsed small cell lung cancer: a safety, feasibility, and efficacy study from the Hoosier Oncology Group [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(12):2008–2011.
- [24] 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.
- [25] Schneider BJ, Gadgeel SM, Ramnath N, et al. Phase II trial of sunitinib maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(6):1117–1120.
- [26] Ready NE, Pang HH, Gu L, et al. Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study-CALGB 30504 (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15):1660–1665.
- [27] Han JY, Kim HY, Lim KY, et al. A phase II study of sunitinib in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 79(2):137–142.
- [28] Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25):3945–3951.
- [29] Lee SM, Woll PJ, Rudd R, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(15):1049–1057.
- [30] Allen JW, Moon J, Redman M, et al. Southwest Oncology Group S0802: a randomized, phase II trial of weekly topotecan with and without ziv-aflibercept in patients with platinum-treated small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(23):2463–2470.
- [31] Arnold AM, Seymour L, Smylie M, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27):4278–4284.
- [32] Ramalingam SS, Belani CP, Mack PC, et al. Phase II study of Cediranib (AZD 2171), an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor, for second-line therapy of small cell lung cancer (National Cancer Institute #7097) [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(8):1279–1284.
- [33] Gitlitz BJ, Moon J, Glisson BS, et al. Sorafenib in platinum-treated patients with extensive stage small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group (SWOG 0435) phase II trial [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(11):1835–1840.
- [34] Kotsakis A, Karavasilis V, Agelaki S, et al. Pazopanib as second line treatment of platinum sensitive SCLC patients: a multicenter phase II Trial of the hellenic oncology research group [C]. 16th World Conference on Lung Cancer. Denver, Colorado, USA. 2015 Sep 6–9.
- [35] Antonia SJ, Bendell JC, Taylor MH, et al. Phase I/II study (CheckMate 032) of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC) [C]. Chicago IL: Fifty-first American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 29–June 2, 2015.
- [36] Ott PA, Hirt S, Kim D, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients with extensive-stage small cell lung cancer: preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028 [C]. Chicago IL: Fifty-first American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, May 29–June 2, 2015.
- [37] 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.
- [38] Crabtree JS, Singleton CS, Miele L. Notch signaling in neuroendocrine tumors [J]. Front Oncol, 2016, 6:94.
- [39] Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 controls cell chemoresistance in small cell lung carcinoma cells [J]. Thorac Cancer, 2016, 7(1):123–128.
- [40] Hassan WA, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 controls cell invasion and metastasis in small cell lung carcinoma cell lines [J]. Lung Cancer, 2014, 86(3):304–310.
- [41] Yen WC, Fischer MM, Axelrod F, et al. Targeting Notch signaling with a Notch2/Notch3 antagonist (tarextumab) inhibits tumor growth and decreases tumor-initiating cell frequency [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(9):2084–2095.
- [42] Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo [J]. Sci Transl Med, 2015, 7:302ra136.
- [43] Bauer TM, Spigel D, Ready N, et al. ORAL02.01: safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted ADC, in recurrent or refractory SCLC: topic: medical oncology [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(11S):S252–S253.