

复发性小细胞肺癌治疗进展

刘斌 秦建文 周静敏

【摘要】 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种高度恶性肿瘤, 初始治疗对放化疗均较敏感, 缓解率高, 但治疗后易发生耐药并复发。虽然近年来肺癌的治疗发生了翻天覆地的变化, 但SCLC复发后的治疗依然是临床上棘手的难题。鉴于复发性SCLC对现有化疗药物的耐药性严重, 国内外对复发性SCLC的研究多集中在新药物研制、化疗方案优化及靶点药物的开发等临床试验上。本文对近年来复发性SCLC的化疗和精准治疗的各项研究和文献报道进行总结与评价, 期望能够对复发性SCLC的临床治疗有所启发, 并为复发性SCLC治疗的临床研究指引方向。

【关键词】 肺肿瘤; 复发; 化疗; 靶向治疗

Advances in the Treatment of Relapsed Small Cell Lung Cancer

Bin LIU, Jianwen QIN, Jingmin ZHOU

Department of Respiratory and Critical Care, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Jingmin ZHOU, E-mail: zhou_s60425@126.com

【Abstract】 Small cell lung cancer (SCLC) is a highly malignant tumor. The initial treatment of radiotherapy and chemotherapy are more sensitive, high remission rate, but susceptible to drug resistance and relapse after treatment. Although the treatment of lung cancer has undergone enormous changes in recent years, treatment for relapsed SCLC is still a difficult problem in clinical field. In view of the serious resistance of recurrent SCLC to the existing chemotherapeutic drugs, the research on recurrent SCLC around the world is focused on the clinical trial of new drug development, optimization of chemotherapy regimen and target drug development. This paper summarize and estimate studies and literature reports of chemotherapy and precision therapy for relapsed SCLC, hopefully it could help clinicians treat relapsed SCLC and give us clinical research direction for relapsed SCLC in the future.

【Key words】 Lung neoplasms; Relapsed; Chemotherapy; Targeted therapy

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 是一种神经内分泌肿瘤, 约占肺癌总数的15%^[1], 由于其较强的侵袭性和早期易发生血行转移及淋巴转移, 预后极差。仅有不足5%的临床分期为I期^[2]的 (T1-2N0M0) 患者能够从手术中获益。其余患者一线经放化疗治疗后能取得较高的客观缓解率 (objective response rate, ORR), 但大约80%局限期SCLC患者和几乎所有广泛期SCLC患者均会在1年内复发。以往认为复发后SCLC患者有效治疗药物较少, 预后差。近年来随着精准医疗的发展、免疫靶向药物及新型化疗药物的研制以及诊疗技术和诊疗水平的不断提高, SCLC的治疗方法逐渐增多, 我们从这些新的研究进展中看到了SCLC治疗的希望。

1 复发性SCLC的治疗现状

SCLC是对化疗高度敏感的恶性肿瘤, 有效率高达80%左右, 但非常遗憾的是绝大多数患者均会复发。为延长SCLC复发时间有些医生采取维持治疗的策略, 但有研究^[3]表明无论是给予化疗还是干扰素或生物制剂的维持治疗, 接受维持治疗的SCLC患者总生存期 (overall survival, OS) 都没有明显延长, 仅产生微弱的临床获益。临床上将复发SCLC患者分为3类^[4,5]: ①难治性复发: 一线化疗过程中疾病进展; ②耐药复发: 一线化疗结束后3个月内疾病进展; ③敏感复发: 一线化疗结束3个月以后疾病进展。现有指南和专家共识^[5]推荐可以依据复发时间选择二线治疗, 3个月内疾病复发进展的患者推荐参加临床试验。3个月-6个月内复发者推荐拓扑替康、伊立替康、吉西他滨或紫杉醇治疗。6个月后复发可选择应用初始化疗方案。

对复发的SCLC多药联合是否有效呢?考虑到SCLC一线化疗是以铂类为基础的联合化疗, SCLC复发后对铂类耐药率高, 因此二线治疗并不常规联合铂类。对于复发性SCLC目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2016年第1版指南的可选方案中CAV(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱)是唯一联合化疗方案, 但早有研究^[6]证实CAV方案无论从疗效还是不良反应方面均逊于单药拓扑替康。另一口服三药(洛莫司汀、环磷酰胺、依托泊苷)联合方案治疗复发性SCLC^[7]和静脉CAV方案对比, 结果提示虽然该方案可行性高但并不优于静脉CAV化疗。既往的吉西他滨联合伊立替康^[8]的II期临床实验(包括10例难治性复发, 20例敏感复发)提示其ORR为36.7%, 中位OS为14.4个月, 1年生存率为51%, 尚无后续报道, 且较拓扑替康仍未能显现出明显优势。可见多药联合化疗对复发性SCLC报道并不少, 但能够带来的生存获益的方案较少且大多被巨大的毒副作用所抵消。因此近十年来对于SCLC的研究重点大多放在新药(如拓扑异构酶抑制剂、蒽环类、烷化剂和铂类等)的研究上。

到目前为止拓扑替康仍是唯一被食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于复发型SCLC的二线治疗药物, Horita等^[9]评价含拓扑替康方案对复发性SCLC的作用, 对14篇文章共1,347例患者进行meta分析, 其中难治性复发患者6个月OS率为37%, 1年OS率为9%, ORR: 5%。敏感复发6个月OS率为57%, 1年OS率为27%, ORR: 17%。不良反应方面3级/4级中性粒细胞减少69%, 3级/4级血小板减少41%, 3级/4级贫血24%, 化疗相关死亡2%。可见拓扑替康对于敏感复发SCLC效果尚可而对于难治性、耐药复发的SCLC患者预后差并且不良事件发生率高, 基于这样的治疗现状复发性SCLC的治疗急需取得突破性的进展。

2 复发性SCLC的化疗进展

2.1 敏感复发的SCLC化疗进展 2016年Lancet杂志公布了PEI方案节拍化疗(每周顺铂25 mg/m², 隔周依托泊苷60 mg/m², 隔周伊立替康90 mg/m²)治疗敏感复发SCLC患者的随机III期研究^[10], 结果显示PFS和OS显著长于单药拓扑替康组(5.7个月 vs 3.6个月, 18.2个月 vs 12.5个月, P=0.007, 9), 但与拓扑替康相比不良事件发生率也相应增加, 中性粒细胞减少(83% vs 86%)、贫血(84% vs 28%)、白细胞减少(80% vs 51%)、3级/4级粒细胞缺

乏伴发热(31% vs 7%)、3级/4级血小板减少(41% vs 28%)、严重不良事件(4% vs 10%)。这项研究为敏感复发SCLC的二线治疗指明了新的方向, 同时因为节拍化疗带来的不良反应也对临床医生调节药物剂量、用药时间及辅助支持治疗的策略提出了挑战。另外Morise等^[11]对低剂量伊立替康(60 mg/m², d1、d8和d15, 28 d为1个周期)二线单药治疗SCLC的疗效和安全性进行了一项回顾性研究, ORR为32%, 无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS分别为2.9个月和5.3个月, 3级/4级粒细胞减低, 腹泻和恶心/呕吐的发生率分别为21%、4%和5%, 证实了伊立替康对于老年复发患者有效性和安全性。氨柔比星在日本也被批准用于复发性SCLC的治疗^[12]。罗秋平等^[13]的meta分析证实了氨柔比星对复发SCLC的ORR较高达到了46%-51%优于拓扑替康且不良反应低于拓扑替康, 其中位OS达到了9.2个月-10.3个月与拓扑替康相近。尚有研究^[14]证实氨柔比星对中枢神经系统转移有效。虽然关于氨柔比星临床试验多来源于日本, 但是Horita等^[15]meta分析也发现氨柔比星对敏感复发的SCLC欧美患者也有效, ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为43%和69%均优于拓扑替康, 该药在不同国家、种族的疗效有待进一步临床观察。贝洛替康在复发性SCLC的临床研究规模均较小, 其中一项50例单药贝洛替康治疗复发性SCLC的研究^[16]提示敏感复发SCLC患者ORR为20%, OS为6.5个月, PFS为2.8个月; 韩国的一项II期临床研究^[17]提示贝洛替康二线治疗SCLC的缓解率(response rate, RR)达到了24%, 中位OS为9.9个月, 但无后续的报道。替莫唑胺是一种口服烷化剂, 其疗效与O⁶-甲基鸟嘌呤甲基转移酶(O⁶-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)基因启动子的甲基化相关^[18,19], 该药单独用于复发性SCLC的一项的II期临床研究^[20]表明口服替莫唑胺不良反应少, 总的ORR仅为20%, 对于脑转移患者口服该药不失为一种可选治疗方法。紫杉醇也曾广泛用于SCLC二线化疗, 紫杉醇联合卡铂^[21], 联合多柔比星以及联合吉西他滨^[22]等都有报道, 虽然取得了较好的DCR但并未在生存获益上取得相应的优势, 而且较高的毒性也伴随而来。吡铂和洛铂是新型铂化合物, 其神经毒性和肾毒性更小, 但对复发性SCLC未能显示出生存优势^[23,24], 有待进一步对新型铂类开展优化临床合理用药的研究。

总之, 对于敏感复发的SCLC患者只有PEI方案节拍化疗较拓扑替康有明显的生存获益, 除此以外氨柔比星的二线治疗地位也逐渐确立, 也许PEI方案的优化才是未来的联合化疗的研究重点, 另外我们也期待着氨柔比

星、贝洛替康等新药在SCLC的进一步研究。

2.2 难治、耐药复发的SCLC化疗进展 难治复发和耐药复发的SCLC患者生存时间短，对化疗药物的RR<10%，OS<6个月^[25]。可喜的是近年来有多项研究证实了氨柔比星在此领域的有效性和安全性。其中氨柔比星和拓扑替康随机对照的III期临床研究^[26]表明二者中位OS相近（7.5个月 vs 7.8个月），但对于难治复发SCLC氨柔比星明显优于拓扑替康：中位OS、中位PFS和ORR（6.2个月 vs 5.7个月，4.1个月 vs 3.5个月，31.1% vs 16.9%，均 $P<0.05$ ），3级以上不良事件发生率氨柔比星组更少。Horita等^[15]meta分析发现氨柔比星对难治性复发SCLC患者其ORR、DCR、1年OS率分别为19%、68%和19%均较拓扑替康增加，不良反应发生率和拓扑替康相似；而氨柔比星（每日35 mg/m²，第3-5天）联合拓扑替康（每日0.75 mg/m²，第1-5天）治疗耐药复发SCLC患者ORR达27%^[27]。另有氨柔比星联合卡铂对难治性复发性SCLC的研究^[28]结果显示，ORR为34%，中位PFS为3.5个月，中位OS为7.3个月，最主要的III度/IV度毒性反应为中性粒细胞减少（79%），非血液系统毒性反应大多不严重，无治疗相关性死亡发生。此外2014年的一项II期临床研究^[29]首次证实了苯达莫司汀对耐药复发的SCLC的有效性，其中位疾病进展时间（time to progression, TTP）为3.4个月，RR为17%，常见的3级/4级的不良事件发生率较低，NCCN（2016年第1版）指南也推荐该药为复发SCLC的可选治疗。纳米蛋白结合型紫杉醇无需使用有毒溶剂，大幅度提高了紫杉醇的用量和紫杉醇在肿瘤组织的分布，近期日本京都大学医学院的一项回顾性分析^[30]提示纳米蛋白结合紫杉醇（第1、8、15天给予100 mg/m²，每28天1个周期）在9例难治、耐药复发的SCLC患者治疗中ORR达到了33%并且毒性轻微，而这3例患者中2例患者是在传统的溶剂型紫杉醇治疗后复发，初步显示了增加紫杉醇在癌组织分布后的治疗效果。Jacot等^[31]观察表柔比星联合异环磷酰胺对复发性SCLC化疗，中位OS仅为3.9个月，但单因素分析发现在此之前未用蒽环类药物患者中，表柔比星联合异环磷酰胺有更好疗效，提示在依托泊苷与顺铂标准方案治疗后复发的SCLC患者可试用此方案。

归纳上述各项方案不难发现氨柔比星及其联合方案对于难治和耐药复发的SCLC显示出较好的前景，或能取代拓扑替康成为耐药和难治复发SCLC的首选化疗药物。另外苯达莫司汀、蛋白结合型紫杉醇以及传统的表柔比星联合异环磷酰胺等药物也在不同方面取得了一定的优

势，但仍有待于进一步研究。

3 SCLC的精准治疗

3.1 SCLC驱动基因的研究进展 SCLC是肺神经内分泌肿瘤，TP53基因、RB1基因、Notch家族基因和MYC通路等是近年来SCLC的研究热点，George等^[32]对110例SCLC的全基因组测序发现几乎所有的SCLC均会出现抑癌基因TP53和RB1的失活，25%的SCLC出现Notch家族基因出现失活突变，并且在小鼠的SCLC模型上Notch通路激活能够大大减少肿瘤细胞的数量，使鼠的生存期延长。上海胸科医院的姜丽岩等^[33]的全基因组测序也发现抑癌基因TP53和RB1的失活以及缺失突变等与SCLC的发生发展密切相关，同时发现SRSF1是丝氨酸/精氨酸的剪接因子，SRSF1的DNA的拷贝数增加以及mRNA的过表达与SCLC的预后不良相关，SRSF1与SCLC的发生密切相关，同时在DNA的修复和肿瘤化疗的敏感性方面起关键作用，SRSF1可作为SCLC的预后标志物为SCLC的个体化治疗提供理论基础。SCLC驱动基因的研究仍在继续，我们也终将揭开SCLC靶向治疗的面纱。

3.2 抗体耦联药物 在神经内分泌肿瘤中Notch信号发挥抑制肿瘤的作用，DLL3是Notch信号的配体，它能够使Notch和DLL1（Notch的另一配体）重新定位或者保留在晚期溶酶体或者高尔基体，抑制他们定位在细胞表面，从而抑制Notch通路的信号传递。DLL3的蛋白表达分析发现，正常肺组织和肺鳞癌没有DLL3的表达，未治疗的SCLC有72%表达，复发耐药的SCLC有85%表达，且在SCLC细胞表面表达增加。更重要的是DLL3表达在肿瘤起始细胞和耐药肿瘤细胞，因此理论上如果能够靶向DLL3就可以根除肿瘤复发和耐药。Rovalpituzumab tesirine（Rova-T）是DLL3的靶向性单克隆抗体和细胞毒药物的耦联物^[34]。2015年世界肺癌大会（World Conference on Lung Cancer, WCLC）首次报道了Rova-T对可评价的60例复发性SCLC患者的I期临床研究^[35]，结果提示总ORR为20%，总的临床获益率（clinical benefit rate, CBR）为75%，其中28例DLL3阳性的患者中ORR：39%，CBR：75%。2016年美国临床肿瘤学会年会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会该研究更新的结果显示中位OS：4.6个月，1年OS：18%；在DLL3≥50%（DLL3hi）的26例患者中，中位OS为5.8个月，1年OS为32%，CBR：89%；12例DLL3hi的三线治疗患者ORR为50%，CBR为92%，远远高于传统化疗药。Rova-T不但疗效好且毒性低，3级

以上药物相关不良事件：浆膜腔积液11%，血小板减少12%，皮肤反应8%，由此可见该药对于复发耐药的且体能较差的SCLC患者更具优势。期待着Rova-T的II期实验能够得到更加鼓舞人心的结果。

Trop-2是一种细胞表面跨膜糖蛋白受体和该信号转导子，在正常组织表达很低，肿瘤组织则出现过表达。Sacituzumab govitecan (IMMU-132)^[36]是Trop-2的单克隆抗体和伊立替康的活性代谢产物SN-38组成的抗体耦联物，IMMU-132在复发性SCLC的治疗中也获得了较好的ORR，此外SC-002是另一种神经内分泌肿瘤干细胞的抗体耦联药物，他在复发性SCLC的1a期/1b期临床研究(NCT02500914)的结果也值得期待。

3.3 免疫检查点抑制剂 SCLC基因组不稳定，存在较高突变负荷(TMB)，理论上对免疫检查点治疗更敏感。目前应用最广泛的免疫检查点抑制剂包括CTLA-4、PD-1及其配体PD-L1的抑制剂。

Ipilimumab是CTLA-4抑制剂，用于SCLC的治疗曾被寄予厚望，非常遗憾该药在一线联合化疗治疗SCLC的III期临床研究结果是阴性的^[37]，分析原因：①Ipilimumab联合化疗没能引起肿瘤微环境中T细胞的活化，因此没有激起足够的抗肿瘤免疫。②化疗抑制了T细胞的活化增殖。Pembrolizumab是PD-1单克隆抗体，KEYNOTE-028研究发现在20例PD-L1阳性的化疗失败的广泛期SCLC的7例有效^[38]，其中6例患者处于持续的治疗中，ORR高达35%，提示该药在PD-L1高表达的SCLC中强劲持久的疗效。其他关于Pembrolizumab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)均在进行中。

CTLA-4的主要作用在T细胞活化早期的激活阶段，而PD-1/PD-L1主要作用在外周或肿瘤组织中T细胞活化晚期的效应阶段，仅阻断其中的一条途径，自然会导致其他途径的活化，二者的联合阻断才可能是有希望的治疗策略^[39]。2016年ASCO公布了CheckMate032的研究^[40]结果提示Ipilimumab 3 mg/kg联合Nivolumab (PD-1的另一单抗) 1 mg/kg每3周1个周期的方案治疗复发性SCLC取得了较好的疗效，其中位OS: 7.7个月，1年生存率: 42%，ORR: 23%较单药拓扑替康治疗复发性SCLC更优，并探索性分析发现PD-L1表达情况与疗效并不相关，该研究认为对于耐药复发SCLC联合治疗具有持久的抗肿瘤活性，生存结果令人鼓舞。此外Nivolumab与单药(拓扑替康或氨柔比星)化疗对复发耐药SCLC的研

究(CheckMate 331研究)也正在进行中。Atezolizumab是PD-L1的抗体，其作用也是阻断T细胞表面PD-1与PD-L1的相互作用，以重新激活抗肿瘤免疫，对于SCLC的治疗也在研究中。

上述研究可以看出免疫检查点抑制剂在SCLC治疗尚处于起步阶段仍需进行更多的探索，PD-L1的高表达、肿瘤的突变负荷等是否能成为免疫检查点抑制剂的预测因子还有待进一步验证。

3.4 Aurora激酶A抑制剂Alisertib Aurora激酶家族(A, B, C)为丝/苏氨酸蛋白激酶，在有丝分裂的染色体排列、分离和胞质分裂中起重要作用。Aurora激酶A是该家族的重要成员，对中心体的成熟和纺锤体的装配起重要作用，与人类多种恶性肿瘤相关。Alisertib是口服选择性aurora激酶A抑制剂，对多种实体肿瘤有效，Melichar等^[41]研究表明该药在SCLC难治性复发RR高达25%，敏感复发RR为19%，与拓扑替康相当，但尚未明确Alisertib的靶基因。2016年欧洲临床肿瘤学会年会(European Society for Medical Oncology, ESMO)会议上Siraj Ali报道了他们采用杂交捕获的全基因组测序检测了689例SCLC的基因组变异，同时对一些SCLC中已知的基因变异进行靶向测序，发现7例患者有MYCL1基因融合。其中有1例非吸烟MYCL1融合的SCLC患者，接受了Alisertib治疗并接受了9个月的Nivolumab治疗，疗效接近CR，PFS长达18个月。从中我们得到启发，MYCL1扩增在SCLC的发生率较高，Alisertib或许能用于MYCL1扩增的患者，如果后续得到大样本的验证，那么SCLC治疗就真正走向了精准医学。

3.5 PARP通路抑制剂 PARP是一种DNA修复酶，在DNA修复与细胞凋亡中起重要作用，Veliparib是一种新型高选择PARP1抑制剂，通过干扰细胞DNA修复过程而起作用，使肿瘤对损伤DNA的化疗药物变得更加敏感，Veliparib联合标准化疗初治广泛期SCLC的抗肿瘤作用已被证实^[42]。2016年ASCO报道的一项Veliparib联合替莫唑胺治疗复发性SCLC的2期临床研究取得了8.2个月的中位OS，RR为39%较单药替莫唑胺改善显著，该研究也提示SLFN11有可能是预测Veliparib等PARP抑制剂疗效的生物标志物^[43]。目前发现的PARP的抑制剂还有Talazoparib、olaparib等药物，它们对于SCLC的治疗也都处于探索中。

4 SCLC的抗血管生成治疗

贝伐珠单抗是血管内皮生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF) 的单克隆抗体, 它在SCLC的抗血管生成治疗中的研究最多, 涉及一线、二线和维持治疗。目前规模最大一项III期研究^[44]显示贝伐珠单抗联合EP方案(足叶乙甙+顺铂)一线治疗广泛期SCLC提示PFS、OS的均延长, 但没有统计学改善, 联合治疗毒性可接受。希腊的一项伊立替康联合贝伐珠单抗治疗28例耐药复发SCLC的II期研究^[45]提示ORR: 25%, 中位PFS: 3.2个月, 中位OS: 6.3个月, 3级/4级不良反应中性粒细胞减少: 7.1%, 蛋白尿3.5%, 与历史对照毒性低疗效好, 应对此方案进一步临床研究。另一项拓扑替康联合贝伐珠单抗治疗50例复发性SCLC的II期研究^[46]结果与之类似, 与历史对照3个月的PFS分别为65%和50%, 虽有所改善但未达到预期目标, 总体OS: 7.4个月, 中位PFS敏感复发组(27例)和耐药复发组(23例)分别为6.24个月和2.91个月, 其3级/4级/5级不良反应78%, 因此应慎重选用该法方案。

阿柏西普(Aflibercept)与VEGFR-1和VEGFR-2有很高的亲和力, 在与拓扑替康联合治疗铂类耐药的SCLC患者中3个月PFS有所改善^[47], 但OS并没有明显改善且不良反应相应增加。此外舒尼替尼、索拉非尼、帕唑替尼等抗血管生成药物的临床试验提示患者未获得明显受益且不良反应增加。总之目前报道的复发性SCLC的抗血管生成治疗较多但临床明显获益的很少, 需要进一步临床试验寻求突破。

5 小结

复发SCLC二线化疗进展缓慢, 但PEI方案节拍化疗、氨柔比星、贝洛替康等药物取得了一些令人可喜进展。精准医疗的发展打破了SCLC领域的沉寂, 基因分析是目前实现精准医疗非常重要的部分, 近年来发现的TP53基因、RB1基因以及Notch、Myc信号通路可能是未来SCLC精准医疗的研究方向。抗体耦联药物Rova-T等在SCLC的研究中大放异彩, 成为精准医疗行列中的新生力量。免疫检查点抑制剂在SCLC治疗的研究仍然势头强劲, 并且中国也已经启动免疫治疗在SCLC二线中的研究, 这些研究让SCLC的精准治疗充满了挑战和希望。

参 考 文 献

1 Amini A, Byers LA, Welsh JW, *et al.* Progress in the management of limited-stage small cell lung cancer. *Cancer*, 2014, 120(6): 790-798.
 2 Takei H, Kondo H, Miyaoka E, *et al.* Surgery for small cell lung cancer:

a retrospective analysis of 243 patients from Japanese Lung Cancer Registry in 2004. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8): 1140-1145.
 3 Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, *et al.* Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 119-128.
 4 Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L. Validation of standard definition of sensitive versus refractory relapsed small cell lung cancer: a pooled analysis of topotecan second-line trials. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13): 2211-2218.
 5 Shi YK, Sun Y, Yu JM, *et al.* China experts consensus on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 version). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(1): 1-15. [石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.]
 6 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): 658-667.
 7 Gervais R, Le Caer H, Monnet I, *et al.* Second-line oral chemotherapy (lomustine, cyclophosphamide, etoposide) versus intravenous therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine) in patients with relapsed small cell lung cancer: a randomized phase II study of GFPC 0501. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(2): 100-105.
 8 Ohyanagi F, Horiike A, Okano Y, *et al.* Phase II trial of gemcitabine and irinotecan in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(3): 503-508.
 9 Horita N, Yamamoto M, Sato T, *et al.* Topotecan for relapsed small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of 1,347 patients. *Sci Rep*, 2015, 5(8): 2894-2904.
 10 Goto K, Ohe Y, Shibata T, *et al.* Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1147-1157.
 11 Morise M, Niho S, Umemura S, *et al.* Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(9): 846-851.
 12 Rossi A, Sacco PC, Sgambato A, *et al.* Optimal drugs for second-line treatment of patients with small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(7): 969-976.
 13 Luo Q, Wang Z, Li S, *et al.* Efficacy of different monotherapies in second-line treatment for small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 19689-19700.
 14 Miura S, Kaira K, Kaira R, *et al.* The efficacy of amrubicin on central nervous system metastases originating from small-cell lung cancer: a case series of eight patients. *Invest New Drugs*, 2015, 33(3): 755-760.
 15 Horita N, Yamamoto M, Sato T, *et al.* Amrubicin for relapsed small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of 803 patients. *Sci Rep*, 2016, 6: 18999.
 16 Kim GM, Kim YS, Ae Kang Y, *et al.* Efficacy and toxicity of belotecan for

- relapsed or refractory small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4): 731-736.
- 17 Rhee CK, Lee SH, Kim JS, *et al*. A multicenter phase II study of belotecan, a new camptothecin analogue, as a second-line therapy in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011, 72(1): 64-67.
- 18 Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, *et al*. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 237-240.
- 19 Miglio U, Mezzapelle R, Paganotti A, *et al*. Frequency of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in cytological samples from small cell lung cancer. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(11): 947-952.
- 20 Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, *et al*. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(4): 1138-1145.
- 21 Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, *et al*. The role of second-line chemotherapy in small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1493-1500.
- 22 Dazzi C, Cariello A, Casanova C, *et al*. Gemcitabine and paclitaxel combination as second-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(1): 28-33.
- 23 Chan BA, Coward JL. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 5): S565-S578.
- 24 Liang YF, Sui DH, Cheng Y. Clinical research progress of the new antitumor drug lobaplatin in the treatment of small cell lung cancer. *Zhongguo Xin Yao Za Zhi*, 2014, 23(2): 184-188. [梁宇峰, 隋东虎, 程颖. 一类抗肿瘤新药洛铂治疗小细胞肺癌临床研究进展. *中国新药杂志*, 2014, 23(2): 184-188.]
- 25 Oronsky B, Caroen S, Zeman K, *et al*. A partial response to reintroduced chemotherapy in a resistant small cell lung cancer patient after priming with RRx-001. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10: 105-108.
- 26 von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, *et al*. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35): 4012-4019.
- 27 Nogami N, Hotta K, Kuyama S, *et al*. A phase II study of amrubicin and topotecan combination therapy in patients with relapsed or extensive-disease small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0401. *Lung Cancer*, 2011, 74(1): 80-84.
- 28 Kawashima Y, Inoue A, Sugawara S, *et al*. Phase II study of amrubicin combined with carboplatin for refractory relapsed small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Group Trial 0802. *Respir Investig*, 2014, 52(3): 190-194.
- 29 Lammers PE, Shyr Y, Li CI, *et al*. Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(4): 559-562.
- 30 Yoshida H, Kim YH, Ozasa H, *et al*. Albumin-bound paclitaxel for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(1): 213-215.
- 31 Jacot W, Pujol JL, Chakra M, *et al*. Epirubicin and ifosfamide in relapsed or refractory small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2012, 75(2): 213-216.
- 32 George J, Lim JS, Jang SJ, *et al*. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, 2015, 524(7563): 47-53.
- 33 Jiang L, Huang J, Higgs BW, *et al*. Genomic landscape survey identifies SRSF1 as a key oncogene in small cell lung cancer. *PLoS Genet*, 2016, 12(4): e1005895.
- 34 Tiberghien AC, Levy JN, Masterson LA, *et al*. Design and synthesis of tesirine, a clinical antibody-drug conjugate pyrrolobenzodiazepine dimer payload. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(11): 983-987.
- 35 Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, *et al*. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 42-51.
- 36 Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, *et al*. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22496-22512.
- 37 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): 3740-3748.
- 38 Ott PA, Fernandez MEE, Hirt S, *et al*. Pembrolizumab (MK3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*, 2015, 33(suppl): abstr 7502.
- 39 Tanvetyanon T, Gray JE, Antonia SJ. PD-1 checkpoint blockade alone or combined PD-1 and CTLA-4 blockade as immunotherapy for lung cancer? *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 18: 1-8.
- 40 Antonia SJ, Lopez-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): 883-895.
- 41 Melichar B, Adenis A, Lockhart AC, *et al*. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 395-405.
- 42 Owonikoko TK, Dahlberg SE, Khan SA, *et al*. A phase 1 safety study of veliparib combined with cisplatin and etoposide in extensive stage small cell lung cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2511). *Lung Cancer*, 2015, 89(1): 66-70.
- 43 Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE, *et al*. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 523-535.
- 44 Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, *et al*. Italian multicenter phase III

- randomized study of cisplatin-etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive stage small cell lung cancer: treatment rationale and protocol design of the GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(1): 67-70.
- 45 Trafalis DT, Alifieris C, Stathopoulos GP, *et al.* Phase II study of bevacizumab plus irinotecan on the treatment of relapsed resistant small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(4): 713-722.
- 46 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. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(4): 356-363.
- 47 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 Clin Oncol*, 2014, 32(23): 2463-2470.

(收稿: 2016-12-10 修回: 2017-01-20 接受: 2017-01-22)

(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Liu B, Qin JW, Zhou JM. Advances in the treatment of relapsed small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(3): 192-198. [刘斌, 秦建文, 周静敏. 复发性小细胞肺癌治疗进展. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(3): 192-198.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.03.08

· 消息 ·

第二十届全国临床肿瘤学大会 暨2017年CSCO学术年会

本届大会的主题为“传承创新，携手同行”。大会将秉承CSCO的根本宗旨，进一步促进国际、国内临床肿瘤学领域的学术交流和科技合作，鼓励支持临床研究和创新，提倡多学科规范化综合治疗基础上的精准肿瘤学，积极推动学科大发展。欢迎广大CSCO会员和临床肿瘤学工作者积极投稿，切磋实践经验和分享研究成果，大会将在黄金时段特别安排原创性研究进行口头报告和展板交流，邀请著名专家进行点评；将举办一系列的专题论坛会，特别邀请国内、外著名的专家学者进行精彩的进展报告或讲座，力求全面而准确地反映临床肿瘤学领域的新观念、新知识和新技术。年会同期将与ASCO、ESMO、IASLC和SSOACS等多家国际学会组织联合举办国际专场（International Session），共商抗癌大计，大力推动国际和国内专家广泛而深入的学术交流和科技合作，努力为全球的临床肿瘤学事业做出重要贡献。大会组委会和学术委员会将征集优秀的学术报告和特约稿件，编辑成为《中国临床肿瘤学进展2017》，由人民卫生出版社正式出版；而高质量的投稿论文将被收入“2017年CSCO大会论文摘要汇编”。学术委员会将认真讨论和采取无记名投票的方式，评选出“中国临床肿瘤学优秀论文”。按照惯例，大会期间还将举办抗癌新药、仪器设备和新书刊展览。

会议网站：<http://reg.cSCO.org.cn/>

会议主题：传承创新，携手同行（Together we innovate on our inheritance）

时间：2017年9月26日-9月30日

地点：福建省厦门市国际会议展览中心