

ELCC 2014

小细胞肺癌研究的国际进程

▲ 辽宁省肿瘤医院内五科 白维君



驱动基因

常见驱动基因亟待探索、发现

多项研究包括法国肺癌生物标志物(BM)项目、美国肺癌突变联盟(LCMC)和德国临床肺癌基因组计划(GLCGP)表明,高加索人群中超过60%的非小细胞肺癌(NSCLC)存在已知癌基因突变。而在这些基因突变中,已知突变包括EGFR、KRAS、ALK、ROS1等,均已有的对应的靶向药物。目前这些驱动基因研究多集中在NSCLC领域,关于小细胞肺癌(SCLC)驱动基因的研究较少。

北爱尔兰 Abdelraouf 等报道一项 SCLC 常见驱动基因的研究。研究共检测 75 例患者石蜡组织,其中 60 例能用于检测基因,包括 EGFR、KRAS、NRAS、BRAF、ALK 融合基因和 MET 基因扩增等。25 例完成了 6 个基因的检测。31 例标本检测 EGFR,未发现突变。35 例标本检测 KRAS,全部为野生型。37 例检测 NRAS,全部为野生型。58 例检测 ALK 融合基因,未发现重排者。42 例检测 MET 基因扩增,未发现扩增患者。42 例检测 BRAF,检出 1 例基因突变,该患者为 55 岁吸烟的局限期高加索 SCLC 患者。研究提示,目前多数 NSCLC 常见驱动基因在 SCLC 中都较少见或罕见,SCLC 致病因素或需进一步探索。

复治 SCLC

紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗有效、可行

尽管目前 SCLC 一线治疗缓解率较高,但对于一线复发、出现化疗耐药的 SCLC 患者的治疗选择非常有限,特别是一线治疗后 3 个月内出现复发的难治性 SCLC 患者还缺乏有效的治疗手段。

既往有研究显示,抗血管生成药物对于小细胞肺癌有一定的治疗作用。Mountzios 等报告的一项 II 期临床试验评价紫杉醇/贝伐珠单抗联合治疗对复发、化疗耐药的难治性 SCLC 患者的疗

效和耐受性。研究选择体能状态(PS)评分为 0~2 分、一线化疗后 3 个月内出现复发的小细胞肺癌患者。所有患者均采用紫杉醇(90 mg/m², d1、8、15)与贝伐珠单抗(10 mg/kg, d1、15)联合治疗,28 d 为一个治疗周期。研究共入组 30 例患者,其中男性 27 例,女性 3 例。中位年龄为 64 岁。PS 评分为 0~1 分患者共 27 例,PS 为 2 分患者 3 例。基线数据显示,19 例(63.3%)患者既往至少接受过 2 线治疗,17 例(56.7%)既往接受放

射治疗,9 例患者(30%)有脑转移。

结果显示,30 例患者总体客观缓解率为 20%,疾病控制率为 36.7%。中位缓解持续时间为 2.5 个月,中位无进展生存(PFS)为 2.7 个月,中位 OS 为 6.3 个月。3 级和 4 级不良反应以中性粒细胞减少、腹泻和乏力为主,多数可耐受。1 例患者发生非致命性肺栓塞。

研究提示,紫杉醇+贝伐珠单抗联合治疗复治化疗耐药性 SCLC 患者可行且有效,值得进一步通过大样本研究探索。



白维君教授在 ELCC 现场

敏感复发 SCLC

铂类联合方案再使用疗效更佳

NCCN 指南指出,对于一线治疗后 2~3 个月内复发的 SCLC 称为敏感性复发,可考虑应用拓扑替康、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、口服依托泊甙和长春瑞滨等药物。对于 6 个月以上复发者,可维持原一线治疗方案。但目前除拓扑替康使用证据级别较高(I类证据)外,其他方案证据级别不高。

Genestreti 等分析 3 个月以上复发的敏感性 SCLC 患者继续使用含铂方案的疗效。研究共入组 8 个中心 112 例患者,所有患者一线治疗中均使用过依托泊甙联合铂类。结果显示,既往一线治疗中位 PFS 为 240 d。再次使用原方案者中位 PFS 为 5.5 个月。再使用者客观缓解率为 45%,疾病控制率为 64%。

卡巴他赛疗效或不优于拓扑替康

卡巴他赛的抗癌作用机制和特点与多西他赛相似,属于抗微管类药物。卡巴他赛通过与微管蛋白结合,促进其组装成微管,同时可阻止这些已组装好的微管解体,使微管稳定,进而抑制细胞的有丝分裂。该药目前已被批准用于多种实体肿瘤的治疗,且显示出良好疗效。但在 SCLC 中还缺乏相关

的研究数据。

Evans 等报告的一项开放 II 期临床研究探讨一线含铂方案治疗失败患者应用卡巴他赛与拓扑替康的疗效。入组标准包括:PS 评分为 0~1 分,既往未使用过紫杉类药物,接受过含铂方案治疗的广泛期 SCLC 患者。患者按 1:1 随机接受卡巴他赛(25 mg/m², d1, 每 3 周 1 次)或拓扑替康(1.5 mg/m², d1~5, 每 3 周 1 次)。分层因素包括卡巴他赛敏感型/耐药型、脑转移、乳酸脱氢酶(LDH)水平。主要终点指标包括 PFS,次要终点指

标包括 OS、安全性及生活质量评分等。

结果显示,共入组 179 例患者。卡巴他赛组(90 例)与拓扑替康组(89 例)患者基线特征均衡,中位给药时间分别为 2 周期和 4 周期。卡巴他赛组与拓扑替康组中位 PFS 分别为 1.4 个月和 3.0 个月;各亚组 PFS 分析均未显示卡巴他赛优于拓扑替康。卡巴他赛组与拓扑替康组中位 OS 分别为 5.2 个月和 6.8 个月(P=0.0125)。拓扑替康组和卡巴他赛组的不良反应发生率分别为 94.3% 和 88.8%,3~4 级不良反应发生率分别为 71.6% 和 58.4%。

研究提示,卡巴他赛治疗复治晚期 SCLC 疗效有限。



其他

Chilingirova 等回顾保加利亚索非亚癌症中心 40 年间 144 例 SCLC 患者的数据显示,近 40 年来 SCLC 患者生存期无显著提高,治疗仍面临很多挑战。

Greystoke 等比较 SCLC 患者和健康者血浆中 miRNA 的差异。发现 43 种 miRNA 在 SCLC 呈高表达。在动物模型中进一步验证了这些 miRNA 表达在 SCLC 和健康小鼠中差异明显。该研究为临床上筛查 SCLC 提供了一种有效手段。

Weiskopf 等的研究显示,在 SCLC 样本中检测到细胞表面高表达 CD47。进一步研究发现,通过抗体阻断 CD47 可有效诱导巨噬细胞吞噬,进而发挥抗肿瘤作用。这为 SCLC 免疫治疗提供了一种有效手段。

Layton 等通过细胞学及动物研究发现,在 SCLC 细胞株和动物模型中可检测到多种神经内分泌因子的表达。这为 SCLC 的神经内分泌特征提供一定证据,也为治疗提供了有价值信息。



社址:北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏
常务副社长兼副总编 张艳萍
总编辑 邢远翔
副社长 黄向东
副总编 杨进刚 张凌

新闻人文中心主编 陈惠 转 6844
学术中心主编 许奉彦 转 6866
学术中心副主编 朱柳媛 转 6835
市场部总监 张新福 转 6692
市场部副总监 李顺华 转 6614
市场部副总监 张杨杨 转 6629

外联与发行副总监 于永 转 6674
美术副总监 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎
编委会主任委员:张雁灵
名誉总编:杨民
执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问:齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品 东北亚出版传媒主管、主办 网址:www.mdweekly.com.cn 微信号:DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 3 元 各地邮局均可订阅 北京昊天国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828