



编者按：肺癌发病率和死亡率均居恶性肿瘤之首，肺癌防治领域近年来有诸多进展值得关注，但肺癌防治任务仍十分艰巨。值此一年一度的11月“肺癌防治宣传月”，本报特邀国内肺癌领域权威专家围绕肺癌防治问题进行全面深入阐述和解析。

追踪小细胞肺癌放化疗研究热点

▲ 吉林省肿瘤医院 程颖 柳菁菁

随着分子生物学、免疫学及生物工程技术在肿瘤学中的应用，人们对小细胞肺癌（SCLC）的研究逐渐深入，陆续开展了化疗新药研发、化疗方案优化、放疗争议问题等相关研究，虽并未取得“一蹴而就”的成绩，但希望能通过新的研究视角和治疗方法，“跛行千里”获得突破。

小细胞肺癌化疗

新老方案，孰优孰劣？

化疗作为 SCLC 的主要治疗手段之一，其在 SCLC 中的地位是其他治疗手段无法替代的。依托泊苷联合顺铂（EP 方案）是 SCLC 治疗的经典方案，但因顺铂有明显剂量限制性肾毒性、耳毒性、神经毒性和消化道毒性，以及治疗诱导性耐药等缺点，限制了其在临床长期、广泛应用，所以人们试图寻找其他能替代顺铂且毒性较低的药物，最常用的替代药物是卡铂。除卡铂外，是否有更好的能替代顺铂的药物一直是人们的研究方向。



程颖 教授

洛铂 / 依托泊苷 vs 顺铂 / 依托泊苷：前者疗效不劣于后者

第三代铂类抗肿瘤药洛铂与顺铂没有交叉耐药性，毒性与卡铂类似。

在 2014 年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，我国研究者公布了洛铂联合依托泊苷（EL 方案）与 EP 方案一线治疗广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）的有效性及安全性的Ⅲ期临床研究（HNCA002），其

也是全球首项将 CTC 作为生物标志物监测 SCLC 疗效的前瞻性研究。研究纳入 234 例中国 ES-SCLC 患者，随机分入 EL 组（122 例）和 EP 组（112 例）。主要终点为无进展生存（PFS），次要终点包括毒性反应、生活质量（QOL）和总生存（OS）。在所有受试者中，91 例患者在基

线、化疗 2 周期末和疾病进展时检测 7.5 ml 血中循环肿瘤细胞（CTC）数目。

结果显示，EL 组和 EP 组中位 PFS 分别为 5.37 个月和 5.99 个月，疾病控制率（DCR）分别为 82.64% 和 83.78%，差异均无统计学意义。在治疗毒性反应方面，EL 组肾毒性、恶性、呕吐发生率明

显低于 EP 组。在入组时和治疗 2 个周期后，与 ≥ 10 CTC/75 ml 的患者相比， < 10 CTC/75 ml 患者 OS 显著延长。结论认为，对于 ES-SCLC 患者来说，EL 方案的 PFS 不劣于 EP 方案，且对治疗耐受性更佳。因此，对于中国 ES-SCLC 患者而言，EL 方案或许是一线治疗的新选择。

氨柔比星 / 卡铂 vs 伊立替康 / 卡铂：前者疗效和安全性或具优势

伊立替康联合铂类是除 EP 方案外，唯一被推荐一线治疗 ES-SCLC 的化疗方案；氨柔比星是近年研究最多、最具前景的新药。卡铂联合伊立替康（CI）和卡铂联合氨柔比星（CA）是非常有前景的以卡铂为基础的方案，但

二者孰优孰劣尚不明确。

Ⅱ期 NJLCG0901 研究对比 CI 和 CA 治疗 ES-SCLC 安全性，以期为今后的Ⅲ期研究确定一个可与卡铂联合依托泊苷（CE）作比较的最佳方案。研究入组 71 例初治 ES-SCLC 患者，随机接受 CI 或 CA

方案。主要终点为总缓解率（ORR），次要终点为 PFS、OS 和毒性反应。CI 组和 CA 组 ORR 分别为 79% 和 89%，中位 PFS 分别为 5.1 个月和 6.3 个月，中位 OS 分别为 14.9 和 15.9 个月。两组 ≥ 3 级毒性包括中性粒细胞减少

（53% 与 89%）、贫血（26% 与 20%）、血小板减少（18% 与 14%）和粒细胞缺乏性发热（12% 与 29%），未观察到治疗相关性死亡。因为 CA 组疗效在数值上更优于 CI 且毒性可耐受，所以在未来Ⅲ期研究中将选用 CA 方案。

拓扑替康 / 顺铂 vs 依托泊苷 / 卡铂：前者疗效不优于后者

除伊立替康外，拓扑替康也是常用于治疗 SCLC 的喜树碱类药物之一。既往研究显示，不论是口服给药还是静脉注射，拓扑替康联合顺铂一线治疗 ES-SCLC 的疗效非劣于 EP 方案，但因血液学毒性更高，所以不能取代 EP 方案。

2014 年 ASCO 年会报道的一项对比依托泊

苷与拓扑替康一线治疗 ES-SCLC 的Ⅲ期研究结果再次验证前述结果。研究入组既往未经治疗的 ES-SCLC 患者，随机分入 T 组（拓扑替康联合顺铂）或 E 组（依托泊苷联合卡铂）。主要终点为 OS，次要终点为缓解率、PFS 和安全性。预计入组 380 例，但入组 281 例患者后，由于中期分析

无获益而提前中止研究。E 和 T 组中位 PFS 分别为 6.6 个月和 6.9 个月，中位 OS 分别为 9.8 个月和 10.9 个月，2 年生存率分别为 8.7% 和 9.2%，均无显著差异。可见，拓扑替康仍不优于依托泊苷。研究还计划进行生物标志物研究，探索是否能找到拓扑替康的优势人群以提高疗效。

多药联合，是否相得益彰？

剂量密集化疗方案交替应用 治疗 ES-SCLC 安全、可行

目前 SCLC 一线治疗方案大多为两药联合方案，改变治疗模式如多药强强联合能否获得更好疗效呢？剂量密集化疗（DDC）常被用于治疗高危乳腺癌患者且可使部分患者获益，DDC 可否应用于治疗 SCLC 并获得较好疗效尚不明确。

在粒细胞集落刺激因子（G-CSF）支持下交替使用顺铂、拓扑替康联合紫杉醇与顺铂、氨柔比星联合紫杉醇交替使用的 DDC 方案一线治疗 ES-SCLC 的Ⅰ期研究中，探索 DDC 方案的剂量限制性毒性（DLT）、评估最大耐受剂量（MTD）和确定推荐剂量（RD）。采用 3+3

队列组合进行剂量水平递增，最后确定 DLT 为 4 级中性粒细胞减少或血小板减少超过 7 d，粒细胞缺乏性发热、3 或 4 级非血液学毒性和治疗中断超过 28 d。在入组的 11 例 ES-SCLC 患者中，仅观察到在最大剂量水平有 1 例出现 DLT（粒细胞缺乏性发热）；其他患者未出现 DLT。研究没能证实 MTD，因为治疗中断时间最短，所以结论认为，PlATT-PAT：顺铂（40 mg/m²）、拓扑替康（1.2 mg/m²）、氨柔比星（40 mg/m²）和紫杉醇（100 mg/m²）是治疗 ES-SCLC 安全且可行的交替治疗 DDC 方案，但需进一步开展临床研究评估。



PEI 方案或可作为 敏感复发 SCLC 的标准二线治疗

依托泊苷、伊立替康和拓扑替康是目前常用的 SCLC 二线治疗药物。一项Ⅱ期临床研究显示，顺铂、依托泊苷和伊立替康（PEI）每周给药方案可较好地改善敏感复发 SCLC 患者预后。

随后开展的一项对比 PEI 与拓扑替康二线治疗敏感复发 SCLC 的随机Ⅲ期研究（JCOG0605），以期证实 PEI 方案优于拓扑替康。入组一线治疗有效且在完成一线治疗 90 d 后出现复发/进展 SCLC 患者（180 例），1:1 随机分入 PEI 组和拓扑替康组。结果显示，PEI 组中位生

存期（MST）为 18.2 个月，显著高于拓扑替康组（12.5 个月），PFS 也显著提高（5.7 个月和 3.6 个月），但其毒性较高。可见，PEI 方案可被推荐为敏感复发 SCLC 的标准二线治疗。

小结

多药联合治疗 SCLC 似乎可提高 SCLC 疗效，但仍需开展大型临床研究加以验证。多药联合方案的安全性、是否优于经典 EP 方案也是应该思考并解决的问题。

（下转第 23 版）

小结

目前，SCLC 新药研究喜忧参半，虽然人们欣喜地看到氨柔比星、洛铂等药物可给 SCLC 患者带来获益，使 SCLC 治疗有更多选择，但却没有能超过 EP 方案的药物，如何优化药物组合、寻找优势人群等问题值得进一步研究。