

· 综 述 ·

广泛期小细胞肺癌化学联合治疗研究进展

陈芋屹 于明薇 杨国旺

肺癌居恶性肿瘤发病率及致死原因首位^[1]。小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占新诊断肺癌的 15%^[2]。因其倍增时间短、恶性程度高、具有较强的侵袭转移能力,约 53% 的 SCLC 患者在确诊时已为病变范围超过同侧半胸的广泛期 (extensive stage, ES)^[3]。在既往 30 余年中,以依托泊苷/伊立替康联合铂类为代表的单纯化疗在 ES-SCLC 的一线治疗中占据主导地位^[4],但是仅能获得中位生存期 (median survival time, MST) 9~11 个月,2 年总生存率低于 5%^[5]。近年来,免疫检查点抑制剂相关研究 (IMPOWER133、CHECKMATE032 等) 为 SCLC 的治疗带来突破。目前,依托泊苷联合卡铂化疗,同步序贯阿特珠单抗 (Atezolizumab) 已被美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南列为一线治疗推荐方案^[6]。提示与传统的单纯化疗相比,以化疗为基础的联合治疗有望改善 ES-SCLC 患者的生存获益。本文对发表于 2006 年 1 月—2020 年 5 月关于 ES-SCLC 化学联合治疗的临床及基础研究进行综述。

1 化学免疫治疗

1.1 化疗与免疫治疗联合应用的机制 化疗具有免疫抑制作用的传统观点,基于化疗药物所导致的骨髓抑制,同时部分化疗方案中使用的糖皮质激素可诱导淋巴细胞减少,降低机体免疫功能^[7]。而近期研究表明化疗具有免疫增强作用,主要机制如下:(1) 化疗药物通过诱导免疫原性细胞凋亡参与免疫调节^[8]。肿瘤细胞凋亡过程中,位于内质网的钙网蛋白 (calreticulin, CRT) 在肿瘤细胞表面表达,促进树突细胞 (dendritic cell, DC) 成熟和抗原提呈过程,最终激活细胞免疫反应。凋亡肿瘤细胞释放的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 增强 IL-1 β 、 γ 干扰素

等细胞因子的抗肿瘤作用。(2) 化疗药物通过抑制调节性 T 细胞 (regulatory T Cell, Treg) 使 T 细胞恢复活性,从而中止免疫耐受^[9]。(3) 化疗药物使骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 减少,削弱后者对于细胞免疫应答的抑制作用^[10]。

化疗药物增强免疫的作用机制是化疗与免疫治疗联合应用治疗 ES-SCLC 的基础,目前研究的局限性在于:(1) 缺少针对治疗 ES-SCLC 常用化疗药物依托泊苷、伊立替康等与免疫治疗协同作用机制的研究。(2) 化疗能否发挥免疫增强作用与具体药物及剂量、治疗顺序、给药时机等密切相关,尚待进一步探索。

1.2 化学免疫治疗相关临床研究 目前已完成的 ES-SCLC 化学免疫治疗随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 集中在一线治疗 (CA184-041^[11]、CA184-156^[12]、IMPOWER133^[13]、CASPIAN^[14]、KEYNOTE-604^[15]、ACRIN EA5161^[16])。伊匹单抗 (Ipilimumab) 联合含铂双药化疗方案无论在 II 期临床研究 CA184-041 还是 III 期临床研究 CA184-156 中,无进展生存期 (progression free survival, PFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 均无明显获益,且与治疗顺序无关。IMPOWER133 研究中, Atezolizumab 联合 EP 方案诱导化疗完成 4 周期后序贯 Atezolizumab 维持治疗使 ES-SCLC 患者在初治中获得 PFS 5.2 个月和 OS 12.3 个月,较对照组显著延长。试验组免疫不良事件发生率高于对照组 (33.9% vs. 24.5%),主要表现为可控的皮疹和甲状腺功能减退,与 Atezolizumab 相比无新发毒副反应。此后 CASPIAN 和 EA5161 研究相继证实了度伐利尤单抗 (Durvalumab)、纳武单抗 (Nivolumab) 联合标准化疗对 ES-SCLC 患者远期生存的显著提高,可与 Atezolizumab 并列一线联合治疗方案。然而,以帕姆单抗 (Pembrolizumab) 联合标准化疗为干预措施的 KEYNOTE-604 最终获得 OS 阴性结果, REACTION (NCT02580994)^[17] 尚在进行中。

各类免疫检查点抑制剂联合标准化疗治疗 ES-SCLC 的研究不断开展,体现了化学免疫治疗潜力与

基金项目:国家重点研发计划 (No. 2018YFC1705101); 国家自然科学基金资助项目 (No. 81473643, No. 81774039, No. 81603579); 北京市科学技术委员会资助项目 (No. Z161100000116061)

作者单位:首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 (北京 100010)

通讯作者:杨国旺, Tel: 010-52177301, E-mail: guowangyang@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200822. 021

前景。但解决疗效不稳定的问题仍依赖于寻找较 PD-L1、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)更为准确的免疫标志物并据此筛选化学免疫治疗的优势人群。同时,寻找疗效显著、价格合理、普适性强的综合治疗手段仍是当前要务。

2 化疗联合巩固性胸部放疗

SCLC 是对放疗最敏感的恶性肿瘤病理类型之一。胸部放疗在局限期小细胞肺癌(limited stage small cell lung cancer, LS-SCLC)的治疗中已纳入标准治疗方案^[6]。但是关于 ES-SCLC 患者行全身化疗后是否应接受巩固性胸部放疗存在争议。根据一项样本量为 14 367 例的真实世界研究,接受化疗联合巩固性胸部放疗的 ES-SCLC 患者 OS、1 年和 5 年生存率均优于单纯化疗^[18],但巩固性胸部放疗的时机和剂量尚未明确^[19]。然而 CHEST 试验结果表明,对于化疗有效的 ES-SCLC 患者继续行巩固性胸部放疗,虽然能将 2 年生存率提升至 13%^[20],但随之增加的毒副反应如放射性肺炎、放射性食管炎、血液毒性等严重影响了患者的生活质量^[21]。

在一项纳入 292 例 ES-SCLC 患者的真实世界研究中,经倾向评分匹配后的 144 例患者,化疗后序贯胸部放疗组 5 年生存率(10.5% vs. 1.6%, $P < 0.01$)和 PFS(4.3% vs. 0.0%, $P = 0.023$)均较化疗组延长^[22]。该研究方案规定放疗在化疗结束后 3~7 周内开始,如果此时患者出现 2 级以上化疗毒副反应或尚未痊愈将被剔除试验,两组毒副反应均可控(35.4% vs. 31.9%, $P = 0.550$)。该研究提示通过调整胸部放疗与化疗的间隔可控制毒副反应的发生率和严重程度,但最佳时机仍需继续探索。另一项真实世界研究共 226 例 ES-SCLC 患者完成匹配,其中接受适形调强放疗联合化疗的 113 例患者无进展生存率(21.4% vs. 10.4%)及 2 年生存率(7.7% vs. 4.6%)均较接受单纯化疗者提高($P < 0.001$)^[23]。为探索增加放射剂量是否对结局指标产生影响,该研究按放疗剂量的不同对 112 例接受适形调强放疗的匹配患者进行亚组分析,结果显示高剂量放疗($tBED > 50$ Gy)虽然未能改善 PFS,却较低剂量放疗($tBED \leq 50$ Gy)显著提高了 ES-SCLC 的 2 年生存率(32.3% vs. 17.0%, $P < 0.001$)。增加放射剂量使发生 2~3 级急性肺损伤的风险增加但基本可控,高剂量组仅有 1 例患者因出现 IV 级放射性肺炎而需要降低剂量,提示对于放疗靶区较大的患者应进行放射剂量分割,减少单次剂量并增加治疗频次。

基于已完成的 RCT 研究及真实世界研究结果,化

疗联合巩固性胸部放疗能有效延长患者生存期,有进入 ES-SCLC 一线治疗标准方案的潜力,开始巩固性胸部放疗的时机应根据化疗后疗效及毒副反应缓解情况决定,对于放疗靶区较小、体能状况较好的患者可考虑增加放射剂量。

3 化疗联合靶向治疗

近年来 SCLC 的靶向治疗取得一定进展,部分靶向治疗药物如抗体药物偶联体(Roval-T)、RNA 聚合酶 II 抑制剂(PM1183)、抗血管生成药物(安罗替尼)等已进入药物临床试验。借鉴 NSCLC 治疗的发展趋势,化疗联合靶向治疗是否能增加 ES-SCLC 患者获益是值得关注的问题,相关临床研究以抗血管生成药物贝伐珠单抗(Bevacizumab)联合标准化疗方案为代表。

根据 GOIRC^[24]和 SALUTE^[25]研究结果,Bevacizumab 联合含铂双药化疗较单纯化疗能有效改善 PFS,但未能延长 OS。而 IFCT-0802 研究却得出在标准化疗基础上加用 Bevacizumab 无生存获益的结论,但该研究发现诱导化疗可降低 Bevacizumab 的出血风险^[26]。尽管 Bevacizumab 联合化疗不作为 ES-SCLC 患者一线治疗的推荐选择,仍有个案报道^[27]使用 Bevacizumab 联合 IP 方案化疗并行 Bevacizumab 单药维持治疗获得 PFS 约 10 个月,阐释了该治疗方案在临床的应用具有一定效果及合理性。其他靶向药物联合化疗的研究,如 Veliparib^[28]、PM01183^[29]等尚处于 I 期临床试验阶段。

综上所述,化疗联合靶向治疗拓展了 ES-SCLC 的治疗思路,但由于目前疗效证据有限,还需寻找能与化疗发挥协同作用的靶向药物。

4 化疗联合中医药治疗

中医药治疗是在我国广泛应用的恶性肿瘤补充替代治疗手段。有研究对 24 项中西医结合治疗 SCLC 的 RCT 进行系统评价,结果显示在全身化疗基础上加载包括中药汤剂、中成药、中药注射液在内的中医药干预,肿瘤客观缓解情况及生活质量评价均优于单纯化疗^[30],为临床提供了中西医结合治疗 SCLC 的证据。但是仍存在以下问题:(1)该研究所纳入文献的质量有限,在实施过程中均未设置双盲,且部分文献对随机化分组过程描述不清,增加了系统评价的选择性偏倚风险。(2)该研究未区分 LS-SCLC 和 ES-SCLC,尚不能说明化疗联合中医药治疗 ES-SCLC 的临床价值。

目前针对化疗联合中医药治疗 ES-SCLC 近期及远期疗效的研究包括 RCT 研究 1 项、前瞻性队列研究

2 项。Liu R 等^[31]开展的小型前瞻性队列研究纳入 29 例经化疗后评估为缓解或稳定的 ES-SCLC 患者, 结果表明: 与服用中药汤剂 ≤ 3 个月比较, 服用中药汤剂 > 3 个月是 PFS 的独立保护因素 (8.7 m vs. 4.5 m, $HR: 0.52, P=0.0009$); 疾病进展后, 服用中药汤剂维持治疗 > 7 个月的无进展后生存期 (post progression free survival, PPS) 较 ≤ 7 个月明显延长 (11.7 m vs. 5.1 m, $HR: 2.32, P=0.002$), 提示中医药治疗 ES-SCLC 的主要作用在于稳定病灶和增加远期生存获益。另一项小型探索性队列研究未能得出中医药维持治疗延长 ES-SCLC 患者 PFS 的结论, 但肯定了前者减轻临床症状、提高生活质量的作用^[32]。在一项样本量为 80 例的 RCT 中, 经血府逐瘀汤加味联合 EP 方案化疗 4 周期后, TNM 分期为 IIIa、IIIb、IV 期的 SCLC 患者疾病控制率达 97.5%, 明显优于单纯化疗, 并以血液流变学指标变化解释血府逐瘀汤通过改善 SCLC 患者高凝状态、微循环障碍而加速化疗药物的递送, 使后者抗肿瘤作用增强^[33]。该研究为观察化疗联合中医药治疗 ES-SCLC 近期疗效的前瞻性小型 RCT 研究, 宜扩大样本量以进一步提高循证医学证据级别。其不足之处在于未针对不同分期进行亚组分析, 忽视了是否存在远处转移对 SCLC 患者生存状况的影响。

化疗联合中医药治疗 ES-SCLC 相关研究存在以下问题: 从研究设计角度评价, 缺乏设计严格的 RCT, 具体表现为样本量偏小, 已完成的 RCT 研究多为未设置安慰剂的开放性试验, 无法消除安慰剂效应。从研究结论的临床效益角度评价, 普遍缺乏具有创新性的机制研究, 重复探讨中医药治疗参与标准治疗后是否能增加 ES-SCLC 患者获益的问题, 但观察指标多不能兼顾近期和远期, 最终未达成共识。

5 小结

综上所述, 以化疗为基础的联合治疗对 ES-SCLC 近远期疗效评价指标的改善普遍优于单独治疗, 安全性可控。以下问题仍有待解决: (1) 联合治疗的优势人群, 最佳治疗时机及剂量尚待探索。(2) 相互联合的治疗方法发挥协同作用的机理需要基础研究进行阐释。(3) 对 ES-SCLC 治疗后的远期疗效评价应关注患者的生存获益, 观察指标可选择 OS、PFS、PPS 等; 近期疗效评价应关注治疗敏感性和克服治疗耐受, 观察指标可选择肿瘤缓解深度^[34]等。(4) 中医药治疗 ES-SCLC 的优势在于提高远期生存获益, 疗效评价方面应开展设计严格的高质量 RCT 或真实世界研究, 治疗方面应进行理论创新。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Peter DB, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Giandomenico R, Laura Z, Maria RC. No advantage in survival with targeted therapies as maintenance in patients with limited and extensive-stage small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(5): 334-340.
- [3] Ramaswamy G, Nathan P, Daniel M, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4539-4544.
- [4] Filippou K, Athanasios K, Vasileios G. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years [J]. Translational Lung Cancer Res, 2016, 5(1): 39-50.
- [5] Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2008(26): 4261-4267.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Small cell lung cancer, version 1. 2019[OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [2019-07-19].
- [7] Herold M, McPherson K, Reichardt H. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(1): 60-72.
- [8] Emens LA. Chemoimmunotherapy [J]. Cancer J, 2010, 16(4): 295-303.
- [9] Ghiringhelli F, Menard C, Puig P, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector function in end stage cancer patients [J]. Cancer Immunol Immunother, 2007, 5(6): 641-648.
- [10] Le HK, Graham L, Cha E, et al. Gemcitabine directly inhibits myeloid-derived suppressor cells in BALB/c mice bearing 4T1 mammary carcinoma and augments expansion of T cells from tumor bearing mice[J]. Int Immunopharm, 2009, 9(7-8): 900-909.
- [11] Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. LuftIpilimumab 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, 9(24): 75-83.
- [12] Martin R, Alexander L, Aleksandra S, 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]. J Clin Oncol, 2016, 34(31): 3740-3748.

- [13] Horn L, Mansfield AS, Havel L, et al. First-line Atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2220–2229.
- [14] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen YB, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer(CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1929–1939.
- [15] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEY-NOTE-604 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, doi: 10.1200/JCO.20.00793.
- [16] Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al. Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide(CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer(ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161 [J]. *ASCO*, 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9000.
- [17] Smitha M, Sarah S, Grace D. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors [J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(12): 106.
- [18] Tian S, Zhang XY, Jiang RJ, et al. Survival outcomes with thoracic radiotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: a propensity-score matched analysis of the National Cancer Database [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(6): 484–493.
- [19] Luo J, Xu LM, Zhao LJ, et al. Timing of thoracic radiotherapy in the treatment of extensive stage small cell lung cancer: important or not? [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 42.
- [20] Slotman BJ, Van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9962): 36–42.
- [21] Gore EM, Hu C, Sun AY, et al. Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG oncology RTOG 0937 [J]. *Thorac Oncol*, 2017(12): 1561–1570.
- [22] Deng L, Zhou ZM, Xiao ZF, et al. Impact of thoracic radiation therapy after chemotherapy on survival in extensive-stage small cell lung cancer: A propensity score-matched analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 799–806.
- [23] Xu LM, Zhao LJ, Simone II CB, et al. Receipt of thoracic radiation therapy and radiotherapy dose are correlated with outcomes in a retrospective study of three hundred and six patients with extensive stage small-cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2017(125): 331–337.
- [24] Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, multi-center, phase III, randomized study of cisplatin plus etoposide with or without bevacizumab as first-line treatment in extensive-disease small-cell lung cancer: the GOIRC-AIFA FARM6PMFJM trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(12): 1281–1287.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 薛鹏, 周磊, 朱世杰, 等. 贝伐珠单抗维持治疗小细胞肺癌 1 例并文献复习 [J]. *现代肿瘤*, 2019, 27(3): 411–415.
- [28] Atrai F, Groen HJM, Byers LA, et al. A phase I dose-escalation study of veliparib combined with carboplatin and etoposide in patients with extensive-stage small cell lung cancer and other solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 496–505.
- [29] Calvo E, Moreno V, Flynn M, et al. Antitumor activity of lurbectedin (PM01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: results from a phase I study [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2559–2566.
- [30] 田鑫, 周发祥, 贾立群, 等. 中西医结合治疗小细胞肺癌随机对照试验的系统评价 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(11): 927–931.
- [31] Liu R, He LS, Hua BJ, et al. Chinese herbal decoction based on syndrome differentiation as maintenance therapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: a exploratory and small prospective cohort study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, Doi: 10.1155/2015/601067.
- [32] 薛美平, 刘丽坤, 郝学习, 等. 中医药维持治疗小细胞肺癌的临床研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(9): 1271–1274.
- [33] 董强, 刘桂芹, 康国强, 等. 血府逐瘀汤加味治疗中晚期小细胞肺癌临床研究 [J]. *河南中医*, 2019, 34(9): 1758–1760.
- [34] 徐龙, 张冠中, 郑振东, 等. 广泛期小细胞肺癌一线化疗肿瘤缓解深度与生存期的相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(4): 591–594.

(收稿: 2019-07-19 在线: 2020-09-16)

责任编辑: 赵芳芳