



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 广泛期SCLC患者后线治疗

于韶荣

江苏省肿瘤医院

南京医科大学附属肿瘤医院



# 复发SCLC的治疗——二线治疗



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



	分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
复发期SCLC的 二线治疗	≤6个月复发	拓扑替康 (1类) 参加临床试验	伊立替康 (2A类)、紫杉醇 (2A类)、多西他赛 (2A类)、吉西他滨 (2A类)、口服依托泊苷 (2A类)、长春瑞滨 (2A类) 替莫唑胺 (2A类)、曲拉西利或G-CFS (拓扑替康前预防应用) (2A类)	苯达莫司汀 (2B类)
	>6个月复发	选用原方案		

\*不适用于一线应用免疫靶向药物治疗的患者，对于使用阿替利珠单抗维持治疗>6个月后复发的患者，建议再次使用卡铂+依托泊苷或顺铂+依托泊苷



# 复发SCLC的治疗——三线及以上治疗



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

分层	I级推荐	II级推荐
PS 0-2	<b>安罗替尼 (2A类证据)</b>	参加临床试验 纳武利尤单抗 帕博利珠单抗

安罗替尼：12mg 口服给药，每日一次，第1~14天，每3周重复



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 化疗



# 拓扑替康口服vs静脉



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## Patients and Methods

Patients with limited- or extensive-disease SCLC, documented complete or partial response to first-line therapy, Eastern Cooperative Oncology Group performance status  $\leq 2$ , and measurable recurrent disease (WHO criteria) with a treatment-free interval of  $\geq 90$  days were assigned to treatment with either oral topotecan 2.3 mg/m<sup>2</sup>/d on days 1 through 5 or IV topotecan 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d on days 1 through 5 every 21 days. Primary end point was response rate as confirmed by an external reviewer blinded to treatment.

Table 2. Best Response to Topotecan

Response	Oral Topotecan (n = 153)		IV Topotecan (n = 151)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
<b>Responders</b>				
Complete response	2	1.3	0	
Partial response	26	17.0	33	21.9
Overall response*	28	18.3	33	21.9
95% CI, %	12.2 to 24.4		15.3 to 28.5	
<b>Nonresponders</b>				
Stable disease	27	17.6	35	23.2
Progressive disease	78	51.0	65	43.0
Not assessable†	20	13.1	18	11.9

Abbreviation: IV, intravenous.

\*Difference in response rates (oral-IV) was -3.6% (95% CI, -12.6% to 5.5%).

†The 32 patients who were not assessable for response were those who died, were withdrawn (as a result of an adverse experience or a protocol violation), withdrew consent after one or two courses of treatment, or were considered to have completed treatment after one or two courses. These patients received insufficient treatment to assign a response.

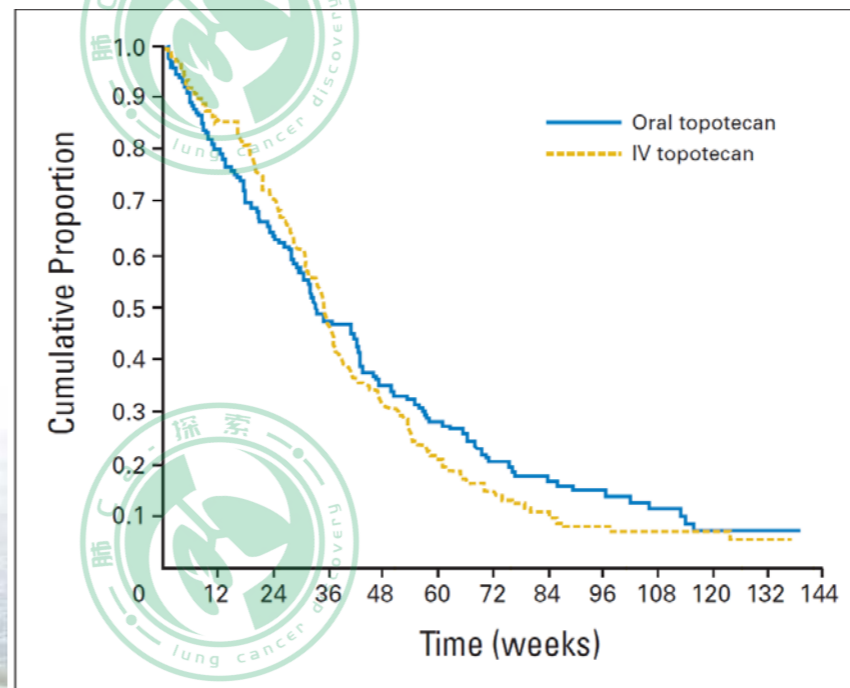


Fig 3. Kaplan-Meier plot for survival in the intent-to-treat population. IV, intravenous.

中位OS:  
口服33周  
静脉35周

# 拓扑替康疗效汇总



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

Author (year)	Patients, n (R or S) <sup>a</sup>	Treatment arms	ORR, %	Median PFS, time	Median OS, time	Grade 3 + toxicities, %		
						NP	TP	Anemi
von Pawel et al. (1999) [40]	211 (S)	IV topotecan versus CAV	24	13 weeks	25 weeks	89	58	42
			18	12 weeks	25 weeks	87	15	20
von Pawel et al. (2001) [41]	106 (S)	Oral topotecan versus IV topotecan	23	15 weeks	32 weeks	57	53	31
			15	13 weeks	25 weeks	94	49	30
O'Brien et al. (2006) [42]	141 (76 R; 65 S)	BSC versus oral topotecan + BSC	NR	NR	14 weeks	NR	NR	NR
			O: 7	16 weeks	26 weeks	61	38	25
			R: 10					
			S: 3					
Shah et al. (2007) [43]	22 (S)	Weekly IV topotecan + chemotherapy	0	6 weeks	20 weeks	0	9	0
Eckardt et al. (2007) [44]	309 (S) <sup>b</sup>	Oral topotecan versus IV topotecan	18	12 weeks	33 weeks	71	48	22
			22	15 weeks	35 weeks	86	43	30
Spigel et al. (2011) [45]	38 (R or S)	Weekly IV topotecan	O: 8	R: 1.5 months	R: 3.7 months	53	37	13
			R: 0	S: 2.5 months	S: 8.6 months			
			S: 16					
von Pawel et al. (2014) [46]	637 (R or S) <sup>c</sup>	IV amrubicin versus IV topotecan	31	O: 4.1 months	O: 7.5 months	41	21	16
				R: 2.8 months	R: 6.2 months			
				S: 5.5 months	S: 9.2 months			
			17	O: 3.5 months	O: 7.8 months	54	54	31
				R: 2.6 months	R: 5.7 months			
				S: 4.3 months	S: 9.9 months			
Goto et al. (2016) [47]	180 (S)	IV topotecan versus IV cisplatin + etoposide + irinotecan	27	3.6 months	12.5 months	86	28	28
			84	5.7 months	18.2 months	83	41	84
Baize et al. (2020) [48]	164 (S) <sup>d</sup>	IV carboplatin + etoposide versus oral topotecan	49	4.7 months	7.5 months	14	31	25
			25	2.7 months	7.4 months	25	36	21

## Topotecan

Since its initial approval in 1996 and until recently, topotecan has been the only FDA-approved agent as a second-line treatment option for patients with SCLC and is only approved for those with chemotherapy-sensitive, relapsed SCLC [38, 39]. Topotecan is a topoisomerase I

拓扑替康仅被FDA批准用于化疗敏感复发SCLC!

# 表柔比星 vs. 拓扑替康



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## Randomized Phase III Trial of Amrubicin Versus Topotecan As Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer

Joachim von Pawel, Robert Jotte, David R. Spigel, Mary E.R. O'Brien, Mark A. Socinski, Jörg Mezger, Martin Steins, Léon Bosquée, Jeffrey Bubis, Kristiaan Nackaerts, José M. Trigo, Philip Clingan, Wolfgang Schütte, Paul Lorigan, Martin Reck, Manuel Domine, Frances A. Shepherd, Shaoyi Li, and Markus F. Renschler

### A B S T R A C T

#### Purpose

Amrubicin, a third-generation anthracycline and potent topoisomerase II inhibitor, showed promising activity in small-cell lung cancer (SCLC) in phase II trials. This phase III trial compared the safety and efficacy of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for SCLC.

#### Patients and Methods

A total of 637 patients with refractory or sensitive SCLC were randomly assigned at a ratio of 2:1 to 21-day cycles of amrubicin 40 mg/m<sup>2</sup> intravenously (IV) on days 1 to 3 or topotecan 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV on days 1 to 5. Primary end point was overall survival (OS); secondary end points included overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and safety.

#### Results

Median OS was 7.5 months with amrubicin versus 7.8 months with topotecan (hazard ratio [HR], 0.880;  $P = .170$ ); in refractory patients, median OS was 6.2 and 5.7 months, respectively (HR, 0.77;  $P = .047$ ). Median PFS was 4.1 months with amrubicin and 3.5 months with topotecan (HR, 0.802;  $P = .018$ ). ORR was 31.1% with amrubicin and 16.9% with topotecan (odds ratio, 2.223;  $P < .001$ ). Grade  $\geq 3$  treatment-emergent adverse events in the amrubicin and topotecan arms were: neutropenia (41% v 54%;  $P = .004$ ), thrombocytopenia (21% v 54%;  $P < .001$ ), anemia (16% v 31%;  $P < .001$ ), infections (16% v 10%;  $P = .043$ ), febrile neutropenia (10% v 3%;  $P = .003$ ), and cardiac disorders (5% v 5%;  $P = .759$ ); transfusion rates were 32% and 53% ( $P < .001$ ), respectively. *NQO1* polymorphisms did not influence safety outcomes.

#### Conclusion

Amrubicin did not improve survival when compared with topotecan in the second-line treatment of patients with SCLC. OS did not differ significantly between treatment groups, although an improvement in OS was noted in patients with refractory disease treated with amrubicin.

# 白蛋白紫杉醇二线治疗SCLC: II期临床研究



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

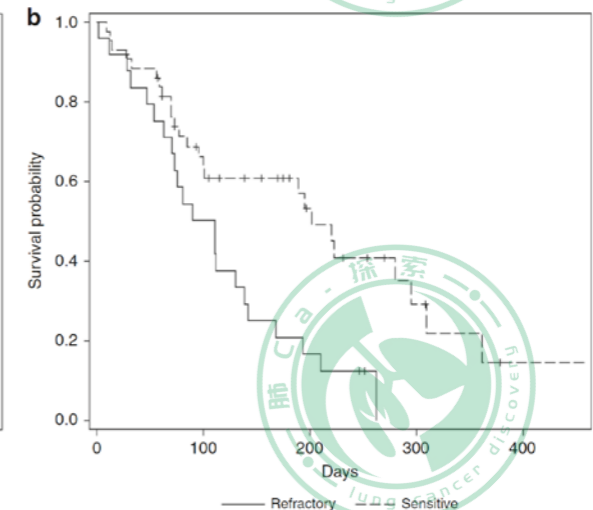
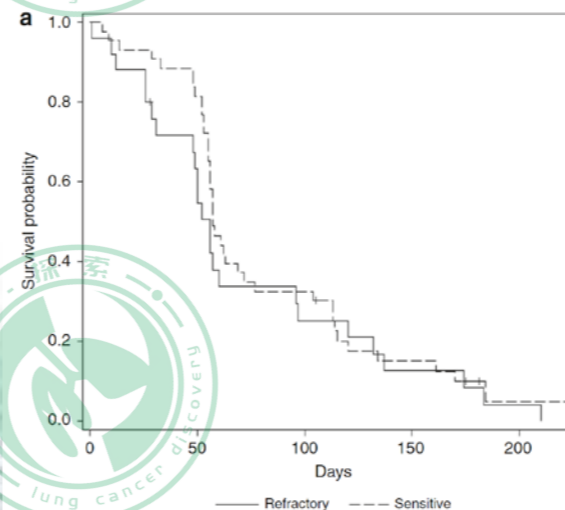
**BACKGROUND:** Despite sensitivity to first-line chemotherapy, most small-cell lung cancer (SCLC) patients relapse. In this setting, topotecan demonstrated modest activity with significant toxicity. Paclitaxel was also active. This study was designed to evaluate activity and safety of nab-paclitaxel in relapsed SCLC.

**METHODS:** In this multicentre prospective Phase 2 trial, patients with refractory or sensitive SCLC progressed to first-line platinum-based chemotherapy received nab-paclitaxel 100 mg/smq on days 1, 8, 15 every 4 weeks up to six cycles, progressive disease or intolerable toxicity. Primary endpoint was investigator-assessed objective tumour response. Secondary endpoints were toxicity, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

**RESULTS:** Of the 68 patients treated, partial response was 8% in the refractory cohort and 14% in the sensitive cohort. Most common toxicities of any grade were fatigue (54%), anaemia (38%), neutropenia (29%), leukopenia (26%) and diarrhoea (21%). Median PFS was similar in both refractory (1.8 months) and sensitive cohorts (1.9 months), while median OS was longer in sensitive one (6.6 versus 3.6 months).

**CONCLUSIONS:** Although nab-paclitaxel has shown some modest anti-tumour activity in relapsed SCLC, associated with a favourable toxicity profile, the primary end-point of the study was not met.

**CLINICAL TRIAL REGISTRATION:** Clinical Trial registration number is ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03219762.





# EP+伊立替康vs. 拓扑替康: III期临床研究 (JCOG0605)



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

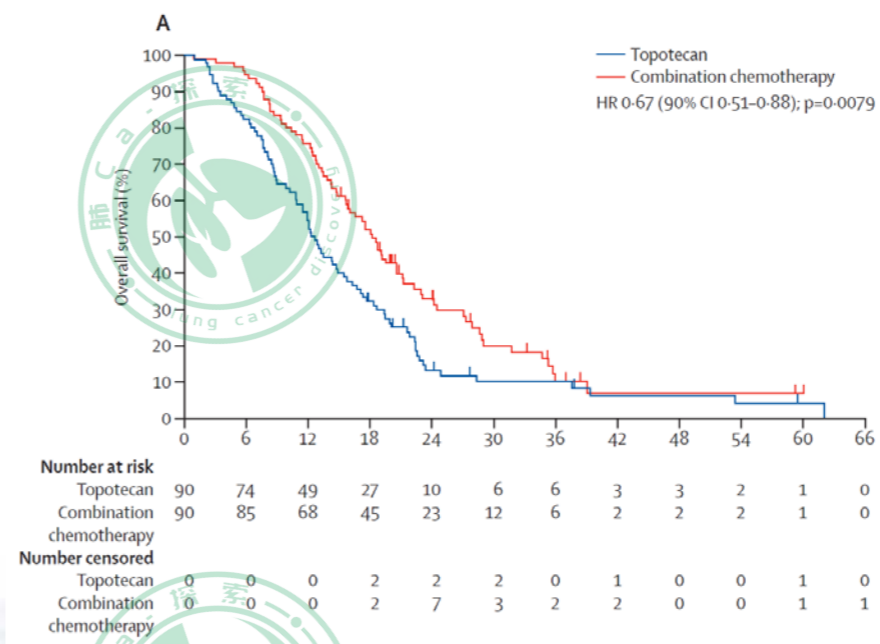
多中心开放标签随机对照研究 (日本)

研究设计: SCLC (局限+进展) 一线治疗有疗效但至少90天后出现疾病进展 (敏感型), 随机分为: 顺铂+依托泊苷+伊立替康组和拓扑替康组 (n=180); 主要研究终点: OS

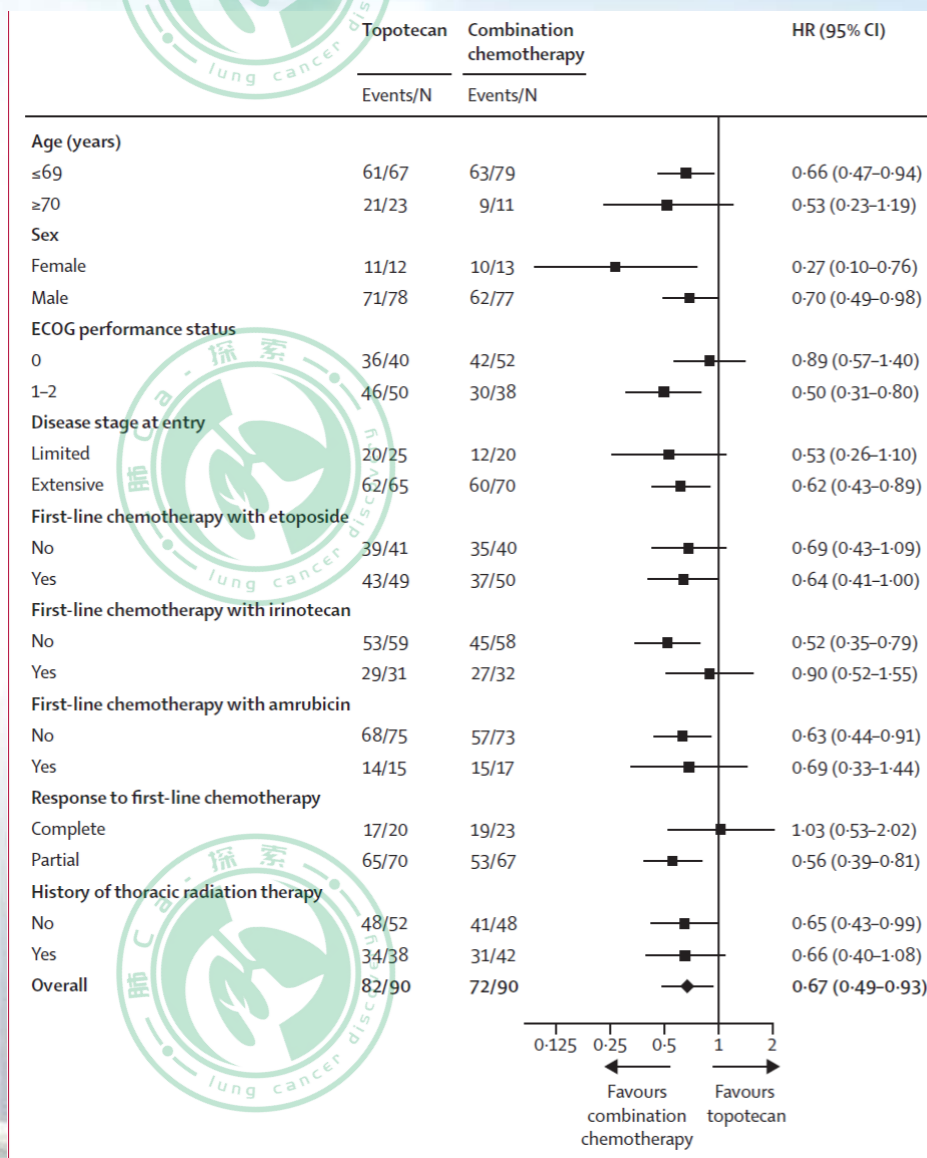
	Topotecan (n=90)	Combination chemotherapy (n=90)
Age (years)	64 (60-70; 44-75)	64 (61-68; 44-75)
Sex		
Male	78 (87%)	77 (86%)
Female	12 (13%)	13 (14%)
Disease stage at entry		
Limited	25 (28%)	20 (22%)
Extensive	65 (72%)	70 (78%)
ECOG performance status		
0	40 (44%)	52 (58%)
1	47 (52%)	36 (40%)
2	3 (3%)	2 (2%)
Time from first-line chemotherapy to relapse or progression (days)	148 (113-228; 92-2318)	181 (120-285; 91-1746)
First line chemotherapy (including patient in more than one category)		
Cisplatin or carboplatin plus etoposide	49 (54%)	50 (56%)
Cisplatin or carboplatin plus irinotecan	31 (34%)	32 (36%)
Cisplatin or carboplatin plus amrubicin	15 (17%)	17 (19%)
First-line thoracic radiotherapy		
Yes	38 (42%)	42 (47%)
No	52 (58%)	48 (53%)
Response to first-line treatment		
Complete response	20 (22%)	23 (26%)
Partial response	70 (78%)	67 (74%)

Data are median (IQR; range) or n (%). Combination chemotherapy=cisplatin plus etoposide plus irinotecan. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 1: Baseline characteristics



**Findings** Between Sept 20, 2007, and Nov 30, 2012, 180 patients were enrolled, with 90 assigned to each treatment group. The median follow-up for censored patients was 22.7 months (IQR 20.0-35.3). Overall survival was significantly longer in the combination chemotherapy group (median 18.2 months, 95% CI 15.7-20.6) than in the topotecan group (12.5 months, 10.8-14.9; hazard ratio 0.67, 90% CI 0.51-0.88; p=0.0079). The most common



	Topotecan (n=90)			Combination chemotherapy (n=90)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Leucopenia	43 (48%)	42 (47%)	4 (4%)	15 (17%)	41 (46%)	31 (34%)
Neutropenia	13 (14%)	47 (52%)	30 (33%)	10 (11%)	23 (26%)	52 (58%)
Anaemia	55 (61%)	22 (24%)	3 (3%)	12 (13%)	50 (56%)	26 (29%)
Thrombocytopenia	45 (50%)	19 (21%)	6 (7%)	33 (37%)	27 (30%)	10 (11%)
Hypoalbuminaemia	67 (74%)	0	..	82 (91%)	1 (1%)	..
Hyperbilirubinaemia	19 (21%)	0	0	24 (27%)	2 (2%)	0 (0%)
Elevated serum alanine aminotransferase concentration	32 (36%)	1 (1%)	0	30 (33%)	1 (1%)	1 (1%)
Elevated serum aspartate aminotransferase	23 (26%)	0	0	17 (19%)	1 (1%)	1 (1%)
Elevated serum creatinine	32 (36%)	0	0	37 (41%)	1 (1%)	0 (0%)
Hyponatraemia	32 (36%)	9 (10%)	1 (1%)	50 (56%)	12 (13%)	3 (3%)
Hyperkalaemia	21 (23%)	0	0	38 (42%)	1 (1%)	0 (0%)
Hypokalaemia	4 (4%)	0	0	22 (24%)	4 (4%)	1 (1%)
Fever	13 (14%)	1 (1%)	0	25 (28%)	0	0 (0%)
Fatigue	33 (37%)	1 (1%)	0	48 (53%)	1 (1%)	1 (1%)
Alopecia	25 (28%)	..	..	57 (63%)	..	..
Rash	5 (6%)	0	0	13 (14%)	0	0 (0%)
Anorexia	42 (47%)	4 (4%)	0	57 (63%)	4 (4%)	0 (0%)
Diarrhoea	12 (13%)	0	0	52 (58%)	5 (6%)	2 (2%)
Mucositis (clinical exam)	7 (8%)	0	0	16 (18%)	0	0 (0%)
Mucositis (functional or symptomatic)	6 (7%)	0	0	9 (10%)	0	0 (0%)
Nausea	39 (43%)	2 (2%)	0	49 (54%)	0	1 (1%)
Vomiting	8 (9%)	0	0	18 (20%)	0	0 (0%)
Constipation	36 (40%)	1 (1%)	0	54 (60%)	0	0 (0%)
Febrile neutropenia	..	6 (7%)	0	..	26 (29%)	2 (2%)
Dyspnoea	4 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	5 (6%)	2 (2%)	1 (1%)
Pneumonitis	0	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Pulmonary infection	1 (1%)	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)

# Lurbinectedin



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- Lurbinectedin（鲁比卡丁）是海鞘素衍生物，为RNA聚合酶II的抑制剂，能够与DNA双螺旋结构上的小沟共价结合，通过阻滞RNA聚合酶II与DNA的结合，并降解RNA聚合酶II的催化亚基RPB1，从转录的起始至延长阶段发挥抑制转录活性，使肿瘤细胞在有丝分裂过程中畸变、凋亡、最终减少细胞增殖。
- 2020年6月，美国食品和药物管理局（[FDA](#)）已批准(lurbinectedi)，用于接受含铂化疗期间或之后疾病进展的转移性小细胞肺癌（SCLC）患者。
- Lurbinectedin是1996年以来第一个被批准用于二线治疗的SCLC新药。

# 鲁比卡丁单药获得FDA加速批准用于SCLC二线治疗



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## 关键入组标准

- ECOG PS 0-2
- 既往一线化疗后的SCLC患者
- 既往免疫治疗患者予以入组
- 脑转移排除



Lurbinectedin  
3.2 mg/m<sup>2</sup>, 1h iv, q3w  
(N=105)

主要研究终点  
研究者评价的  
ORR

Lurbinectedin(L)是一个新型的抗肿瘤治疗药物，可抑制转录因子活化，诱导DNA双链断裂从而导致细胞凋亡

- Lurbinectedin (PM1183) 单药二线治疗SCLC, **ORR=35.2%**,在耐药型 (ORR:22.2%) 或敏感型 (45.0%) 的SCLC二线治疗中均具有一定的疗效。
- **总体PFS为3.9个月**, 耐药型为2.6个月, 敏感型 4.6个月, **总体OS为9.3个月**, 耐药型为5.0个月, 敏感型为11.9个月。
- 根据这项研究结果NCCN 2020V4版的SCLC指南将鲁比卡丁作为复发SCLC (< 6个月和≥6个月) 的治疗选择, 为2A类推荐。

# 鲁比卡丁III期临床研究: ATLANTIS



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

**设计:** SCLC二线治疗; 鲁比卡丁+多柔比星 vs. CAV 或拓扑替康 n=613 ( NCT02566993 )

**主要研究终点:** 中位OS(8.6 vs 7.6,HR 0.967,P=0.9022)

**结果:** OS阴性结果。实验设计和结果未最终发表。

**可能原因:** II期临床研究鲁比卡丁剂量为3.2mg/m<sup>2</sup>, III期临床研究联合治疗中鲁比卡丁的剂量变为2mg/m<sup>2</sup>。

ClinicalTrials.Gov Registration Number	Phase	Title	Investigational Drug/Regimen	Investigational Drug Class(es)	Status	Estimated Primary Completion Date
NCT05153239	3	Clinical Trial of Lurbinectedin as Single-agent or in Combination With Irinotecan vs. Topotecan or Irinotecan in Patients With Relapsed Small-cell Lung Cancer (LAGOON)	Lurbinectedin Single-Agent or lurbinectedin plus irinotecan	Alkylating agent or alkylating agent plus topoisomerase inhibitor	Recruiting	May 2025

# 伊立替康脂质体



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 研究类型：II期、开放、单臂、剂量探索、剂量扩展研究
- 研究目的：主要目的是评估伊立替康脂质体单药治疗的安全性和耐受性，为第2部分确定伊立替康脂质体单药治疗最佳剂量

## 关键入组标准

- ≥18岁，组织学/细胞学诊断为SCLC
- 无症状中枢神经系统转移
- 有符合RECIST 1.1标准的可评价病灶
- ECOG PS评分为0或1
- 一线铂类药物化疗期间或之后疾病进展

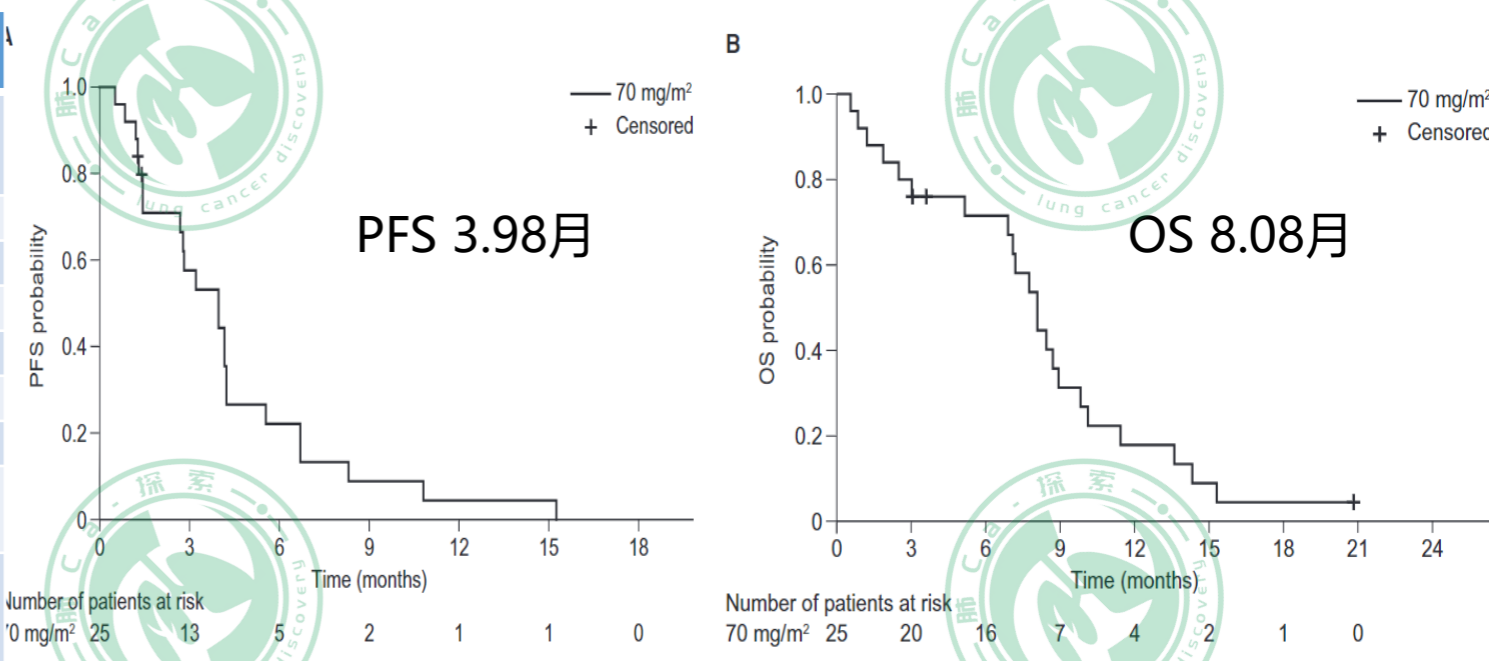
N=30

- 5例接受伊立替康85mg/m<sup>2</sup>，进行剂量探索
- 25例接受伊立替康70mg/m<sup>2</sup>静脉给药，进行剂量探索和拓展
- 每2周1次，6周为一个周期

- 治疗持续至疾病进展或出现与研究治疗相关的不可接受的毒性
- 允许暂停治疗

- 主要研究终点：安全性和耐受性
- 次要终点：疗效 (ORR、PFS和OS)

	伊立替康脂质体		所有患者 (n=30)
	85mg/m <sup>2</sup> (n=5)	70mg/m <sup>2</sup> (n=25)	
BOR, n(%)			
CR	0	1 (4.0)	1 (3.3)
PR	2 (40.0)	10 (40.0)	12 (40.0)
SD	1 (20.0)	7 (28.0)	8 (26.7)
PD	1 (20.0)	5 (20.0)	6 (20.0)
NE	1 (20.0)	2 (8.0)	3 (10.0)
ORR, %(95%CI)			
CR+PR	40.0 (5.27-85.34)	44.0 (24.40-65.07)	43.3 (25.46-62.57)
中位DoR (月) (95%CI)	8.80 (4.11-NE)	2.99 (2.37 to 7.03)	3.78 (2.43 to 7.03)



接受伊立替康脂质体70mg/m<sup>2</sup>患者的PFS (A) 和OS (B)

# 伊立替康脂质体 vs. 拓扑替康: III期研究 (RESILIENT)



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

设计: SCLC二线治疗; 伊立替康脂质体 vs. 拓扑替康 n=450

初步结果: OS阴性。

Ipsen. Ipsen announces results from Phase III RESILIENT trial evaluating Onivyde® in second-line monotherapy for small cell lung cancer. Available at: <https://www.ipsen.com/press-releases/ipsen-announces-resultsfrom-phase-iii-resilient-trial-evaluating-onivyde-in-second-line-monotherapyfor-small-cell-lung-cancer/> Accessed August 2, 2022.

# 地诺昔单抗+伊立替康 VS. 伊立替康/拓扑替康治疗复发/难治性SCLC

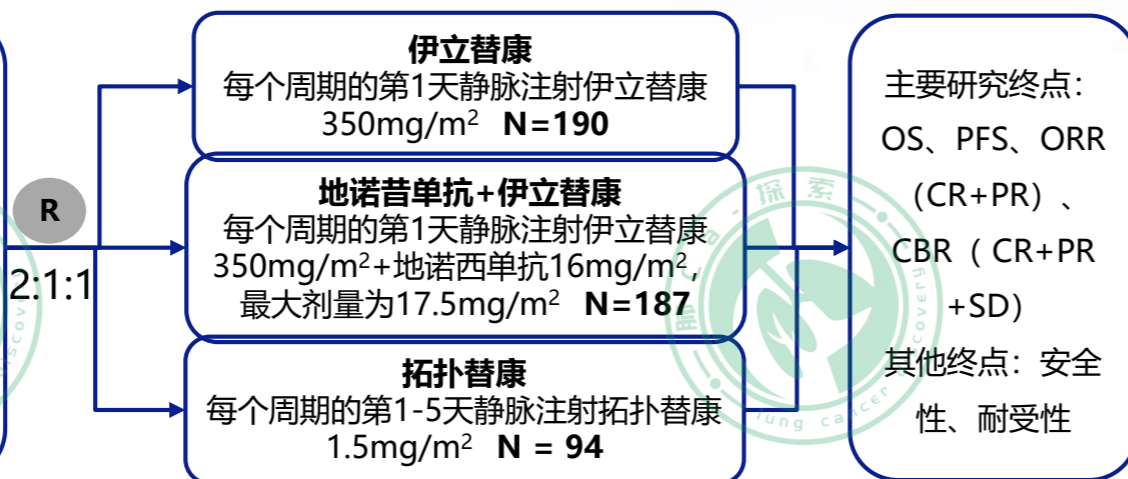


江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 研究类型：国际、开放标签、随机、III期研究
- 研究目的：评价地诺昔单抗与伊立替康联合用药的疗效、安全性/耐受性
- 研究背景：二甲神经节苷 (GD2) 在SCLC中普遍表达，地诺昔单抗是一种抗GD2抗体，已被批准用于治疗成神经细胞瘤，并与伊立替康具有协同作用。

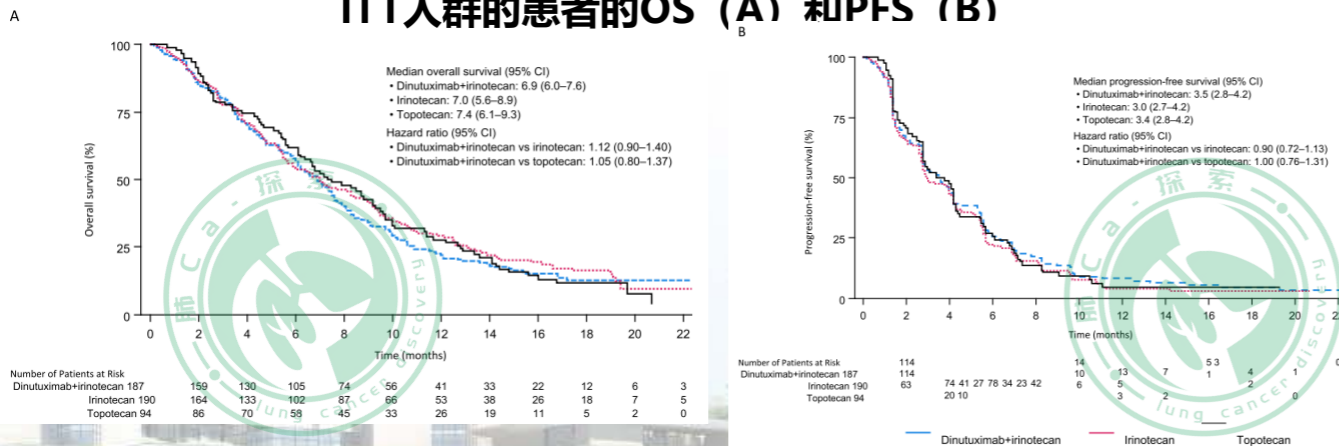
## 关键入组标准

- ≥18岁
- 组织学/细胞学诊断为SCLC (未分化小细胞癌)
- 一线铂类药物化疗期间或之后疾病进展
- ECOG PS评分为 0-1
- 预期寿命≥12周
- 骨髓和肝功能良好
- 如果脑转移患者完成治疗，无症状且影像学稳定，目前未接受皮质类固醇或放疗的允许入围



N=471

ITT人群的患者的OS (A) 和PFS (B)



## ITT人群的患者的BOR、ORR和CBR

缓解率	地诺昔单抗+伊立替康 (N=187)	伊立替康 (N=190)	拓扑替康 (N=94)
CR	1 (0.5)	4 (2.1)	2 (2.1)
CRu	0	1 (0.5)	0
PR	31 (16.6)	32 (16.8)	17 (18.1)
PRu	13 (7.0)	10 (5.3)	4 (4.3)
SD	81 (43.3)	65 (34.2)	41 (43.6)
PD	41 (21.9)	46 (24.2)	18 (19.1)
NE	1 (0.5)	4 (2.1)	0
CR/PR, n(%) (95%CI)	32 (17.1) (12.0-23.3)	36 (18.9) (13.6-25.3)	19 (20.2) (12.6-29.8)
比值比 (95%CI)		0.87 (0.51-1.47)	0.84 (0.44-1.59)
P值		0.5987	0.5892
CBR (未证实+证实)			
CR/CRu/PR/PRu/SD, n(%) (95%CI)	126 (67.4) (60.2-74.0)	112 (58.9) (51.6-66.0)	64 (68.1) (57.7-77.3)
比值比(%) (95%CI)		1.43 (0.94-2.19)	0.99 (0.58-1.68)
P值		0.0989	0.9605

**结论：与伊立替康单药治疗相比，地诺昔单抗/伊立替康治疗未改善复发难治性SCLC的OS。**





江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 靶向治疗

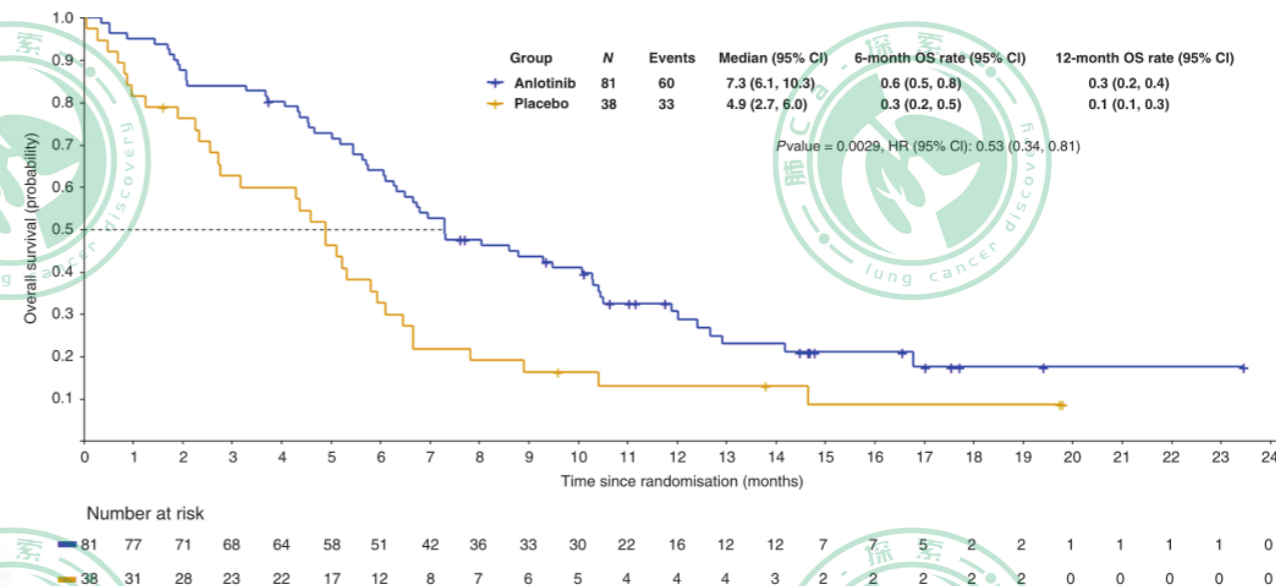
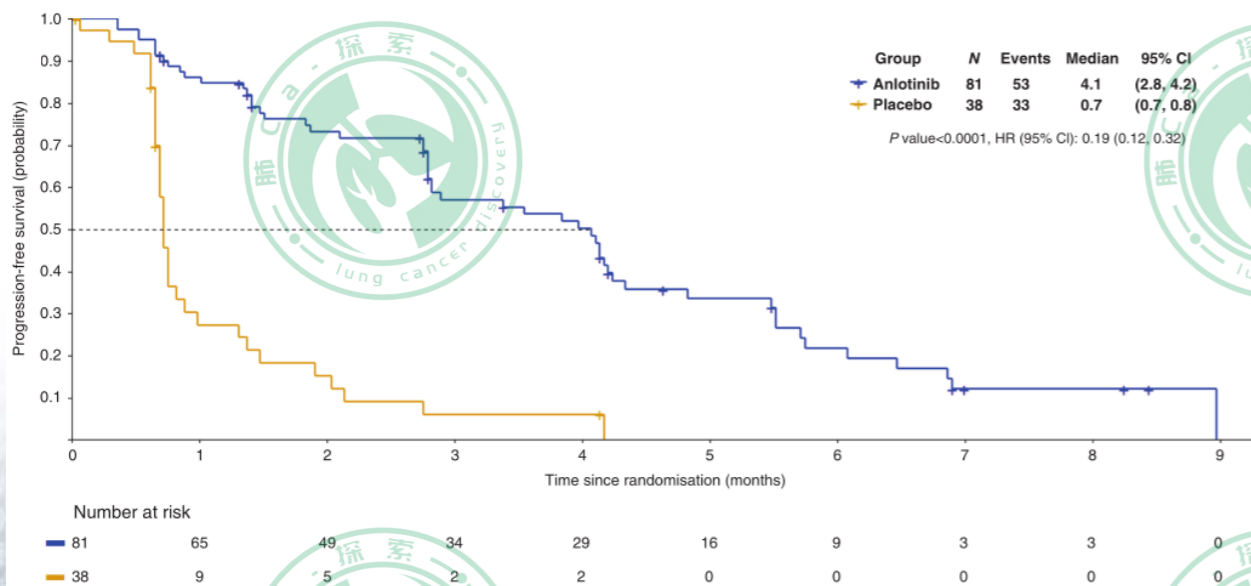
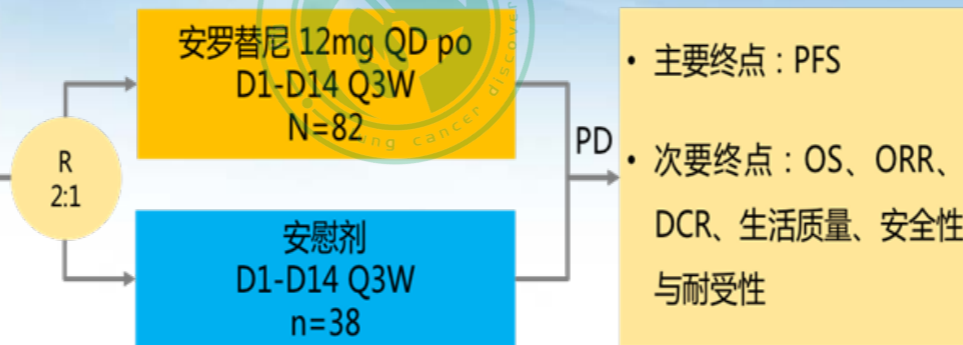


# ES-SCLC三线及后线治疗：安罗替尼已确立标准治疗地位



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 18-75岁
- 病理学确诊的、复治的小细胞肺癌患者
- 既往至少接受过两种系统性化疗方案治疗
- ECOG评分: 0-2



ALTER 1202研究显示，安罗替尼对比安慰剂三线及后线治疗ES-SCLC：

中位PFS(**4.1m vs. 0.7m, HR=0.19, p<0.0001**)，中位OS(**7.3m vs. 4.9m, HR=0.53, p=0.0029**)均显著获益

(**NMPA批准, CSCO指南I级推荐**)

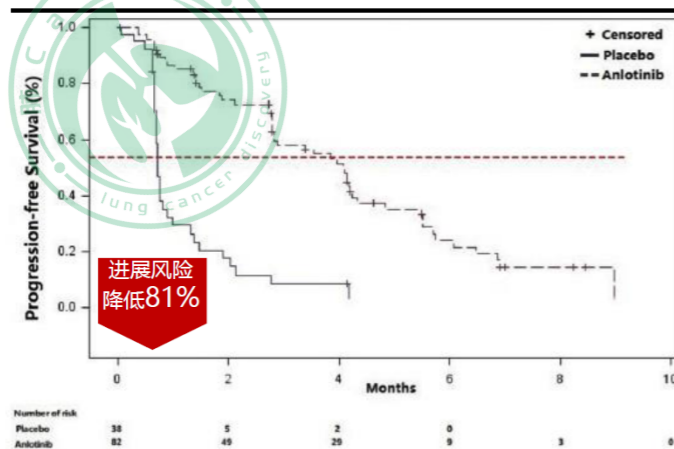
# 抗血管生成药物多线治疗SCLC患者有一定获益



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- ALTER1202: 安罗替尼对比安慰剂三线及以上治疗SCLC的II期临床研究<sup>1</sup>

	中位PFS/月95% CI	
安罗替尼 N=82	4.1 (2.8-4.2)	HR=0.19 (95% CI, 0.12-0.32)
安慰剂 N=38	0.7 (0.7-0.8)	P<0.0001



安罗替尼显著延长三线及以上复发SCLC患者PFS, 基线伴脑转移患者一致获益<sup>2</sup>

- ChiCTR-OPC-17013964: 阿帕替尼≥2线治疗广泛期SCLC的非随机、开放标签、前瞻性、多中心研究<sup>3</sup>

阿帕替尼	中位PFS/月 (95% CI)	ORR	DCR
总人群 N=36	6.18 (3.26-7.99)	19.35%	83.87%
二线治疗 N=18	6.48	-	-

Baseline characteristics	N = 36	Percentage
Age (< 60 / ≥ 60)	13/ 23	36.11% / 63.89%
Gender ( male/ Female)	30/ 6	83.33% / 16.67%
ECOG (0/ 1/ 2 )	3/ 18/ 15	8.33% / 50.00% / 41.67%
Primary lesion (Right lung/ Left lung)	25/ 11	69.44% / 30.56%
Radiotherapy (Yes /No )	30/ 6	83.33% / 16.67%
First line-PFS (< 6 m / ≥ 6 m)	19/ 17	52.78% / 47.22%
The number of treatment lines for apatinib		
Second line treatment	18	50.00%
Three-line treatment	15	41.67%
Four-line treatment	3	8.33%

1. Y Cheng, 2018 World Conference of Lung Cancer, Abstract OA13.03  
2. CSCO, 原发性肺癌诊疗指南, 2019  
3. Dong Hua, 2019 World Conference of Lung Cancer, Abstract OA03.01

# 靶向药物治疗广泛期SCLC疗效不佳

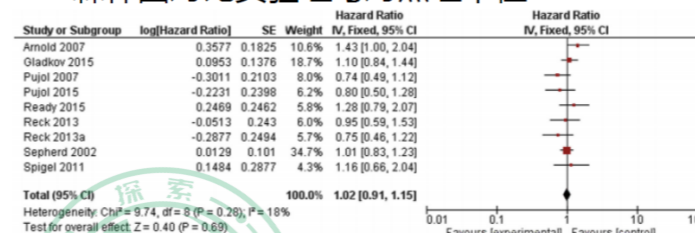


江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

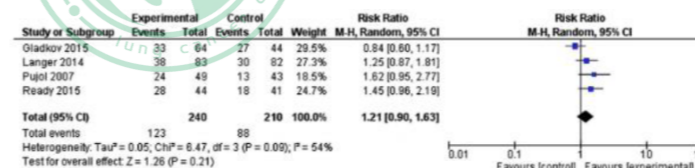
- 一项包含9个靶向治疗临床研究，共1385名患者的Meta分析<sup>1</sup>

作者	药物	中位OS		P值
		试验组	对照组	
Arnold et al	凡德他尼	10.6	11.9	0.9
Langer et al	mesyate	10.5	9.7	0.121
Pujol et al	沙利度胺	11.7	8.7	0.16
Ready et al	舒尼替尼	9	6.9	0.16
Reck et al	伊匹木单抗	Concurrent: 9.13 Phaseed: 12.94	9.92	0.41 0.13
Shepherd et al	Marimastat	9.3	9.7	0.90
Gladkov et al	Tucotuzumab	12.3	14.1	NR

森林图对比实验组与对照组中位OS HR



森林图对比实验组与对照组一年生存率 HR



靶向药物治疗广泛期SCLC患者疗效不佳的可能原因<sup>2</sup>:

- 大多数患者诊断时已发生转移，不易取得高质量的组织病理学标本
- 存在多通路同时异常，单一分子靶向药物治疗不佳

1. Roviello G, et al., Clin Lung Cancer. 2016 Sep;17(5):334-340.  
2. 佟冰, 等, 中国肺癌杂志, 2016; 19(4):236-240



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 免疫治疗



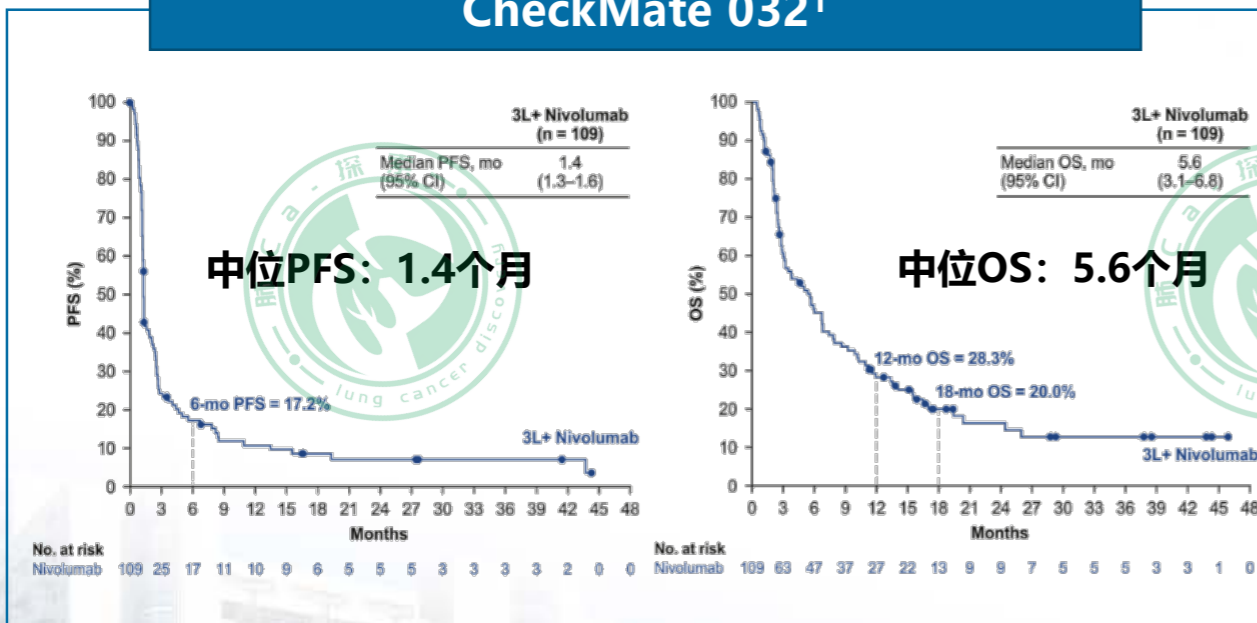
# PD-1单抗在后线SCLC的单臂临床试验中显示了一定的抗肿瘤活性



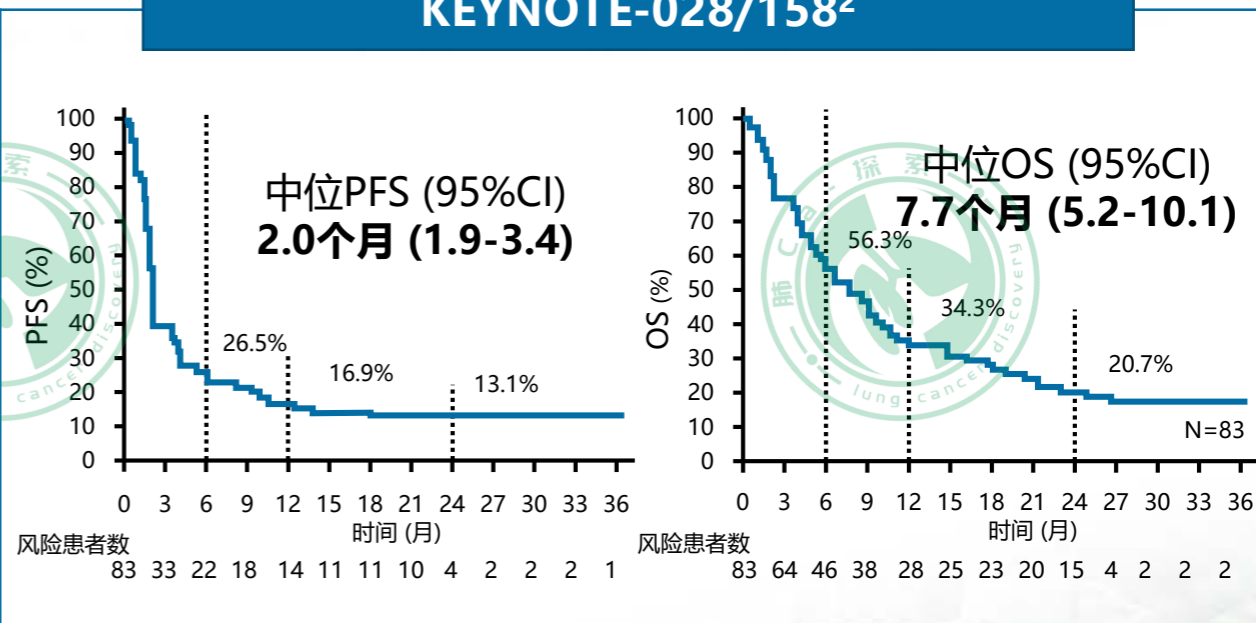
江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- CheckMate 032是一项多中心、开放标签、1/2期临床试验，该研究显示纳武利尤单抗单药作为ES-SCLC三线及以上治疗的结果
- KEYNOTE-028/158汇总分析，旨在探讨帕博利珠单抗单药作为ES-SCLC三线及以上治疗的疗效与安全性

## CheckMate 032<sup>1</sup>



## KEYNOTE-028/158<sup>2</sup>



• 2018年8月16日，基于CheckMate 032研究，纳武利尤单抗单药获批ES-SCLC三线及以上治疗适应证

基于单臂研究  
有条件获批

• 2019年6月17日，基于KEYNOTE-028/158汇总分析结果，帕博利珠单抗单药获批ES-SCLC三线及以上治疗适应证

1. Ready N, et al. J Thorac Oncol. 2019 Feb;14(2):237-244.  
2. Chung HC, et al. J Thorac Oncol. 2020 Apr;15(4):618-627.

# 复发SCLC二线免疫治疗疗效汇总



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## 免疫的治疗策略在复发SCLC中的疗效

研究	设计	治疗	No.	反应率 (%) 敏感耐药	中位 PFS(月) 敏感耐药	中位 OS(月)	
						敏感	耐药
CheckMate 032	随机 I-II期	纳武利尤单抗	147	11.6	1.4	7.6	3.1
		纳武利尤单抗+伊匹木单抗	96	21.9	1.5	8.5	3.1
CheckMate 331	III期	纳武利尤单抗	284	13.7	1.4	7.5	
		化疗 (拓扑替康+阿霉素)	285	16.5	3.8	8.4	
KEYNOTE-028/ 158	单臂 Ib-II期	帕博利珠单抗	83	19.3	2	7.7	
IFCT-1603	随机, II 期	阿替利珠单抗	49	2.3	1.4	9.5	
		化疗 (拓扑替康+铂再治疗)	24	10	4.3	8.7	
NCT03319940 45	I期	AMG757	64	20	NR	NR	

二线免疫治疗研究中，普遍存在ORR率和PFS低；2年生存率最高达到21%，且双抗的毒性增加，OS获益不显著。

# 但在后期的验证性临床研究中均未达到预期终点



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

	CheckMate 331 <sup>1</sup>		CheckMate 451 <sup>2</sup>			EA5161 <sup>3</sup>		KEYNOTE-604 <sup>4</sup>	
研究方案	纳武利尤单抗	拓扑替康 或Amrubicin	纳武利尤单抗	纳武利尤单抗 +伊匹木单抗	安慰剂	纳武利尤单抗 +顺铂/卡铂+依 托泊苷	顺铂/卡铂+ 依托泊苷	帕博利珠单抗 +依托泊苷 + 卡铂/顺铂	安慰剂+依托 泊苷+卡铂/顺 铂
研究分期	随机、开放标签、III期试验		随机、双盲、III期试验			随机、II期试验		随机、双盲、III期试验	
入组患者数	284	285	280	279	275	80	80	228	225
关键入组标准	<ul style="list-style-type: none"> <li>LD或ED-SCLC</li> <li>一线含铂化疗后复发</li> <li>ECOG PS 0/1</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ES-SCLC</li> <li>一线化疗后达到CR/PR/SD</li> <li>无症状性CNS转移</li> <li>ECOG PS 0/1</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>ES-SCLC</li> <li>无既往治疗</li> <li>ECOG PS 0/1</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ES-SCLC (IV期)</li> <li>ECOG PS 0-1</li> <li>既往未接受过全身治疗</li> <li>无未经治疗的CNS转移</li> </ul>	
主要终点	OS		OS (Nivo+Ipi vs Pbo)			PFS		PFS、OS	
次要终点	PFS、ORR、DOR		OS (Nivo vs Pbo)、PFS (Nivo+Ipi vs Pbo)、 PFS (Nivo vs Pbo)			OS、ORR、安全性		ORR、DOR、安全性	
中位OS	7.5 (5.6-9.2)	8.4 (7.0-10.0)	10.4 (9.5-12.1)	9.2 (8.2-10.2)	9.6 (8.2-11.0)	11.3	9.3	10.8 (9.2-12.9)	9.7 (8.6-10.7)
HR (95% CI); P	0.86 (0.72-1.04); P = 0.11		0.84 (0.69-1.02)	0.92 (0.75-1.12)	ref	0.73 (0.49-1.1); P = 0.14		0.80 (0.64-0.98); P=0.0164* <b>*优效性阈值单侧P=0.0128</b>	
中位PFS	1.4 (1.4-1.5)	3.8 (3.0-4.2)	1.9 (1.6-2.6)	1.7 (1.5-2.6)	1.4 (1.4-1.5)	5.5	4.7	4.5 (4.3-5.4)	4.3 (4.2-4.4)
HR (95% CI); P	1.41 (1.18-1.69)		0.67 (0.56-0.81)	0.72 (0.60-0.87)	ref	0.68 (0.48-1.00); P = 0.047		0.75 (0.61-0.91) P=0.0023* <b>*优效性阈值单侧P=0.0048</b>	

1. Spigel DR, et al. Ann Oncol. 2021 May;32(5):631-641.

2. Owonikoko TK, et al. J Clin Oncol. 2021 Apr 20;39(12):1349-1359.

3. Leal T, et al. 2020 ASCO. Abstract 9000.

4. Rudin CM, et al. J Clin Oncol. 2020 Jul 20;38(21):2260-2270.



# 复发SCLC：PASSION研究



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于广泛期SCLC二线治疗的多中心、两阶段 2期研究

- 组织或细胞学确诊的ED-SCLC
- 一线铂类为基础的治疗进展
- 敏感复发（化疗结束90天内复发）
- 耐药复发（化疗结束90天后复发）

Camrelizumab 200mg Q2W+apatinib 375mg qd

Camrelizumab 200mg Q2W+apatinib 375mg qd (5day on ,2 day off)

Camrelizumab 200mg Q2W+apatinib 375mg qd (7day on ,7 day off)

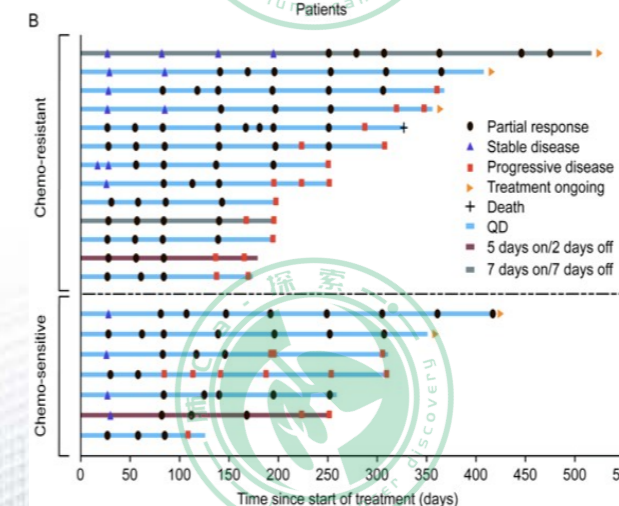
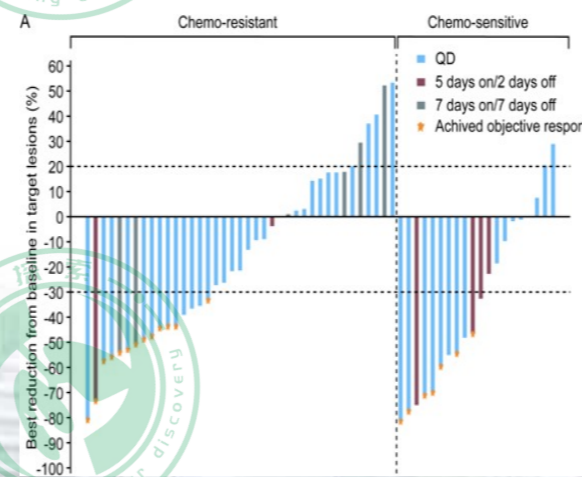
至疾病进展/毒性无法耐受/撤回知情/研究者决定

主要终点:

- ORR
- 次要终点: PFS、OS、DoR、TTR等

研究筛选了105例患者，最终纳入59例患者，QD队列、5/2队列、7/7队列分别纳入47例、6例和6例患者

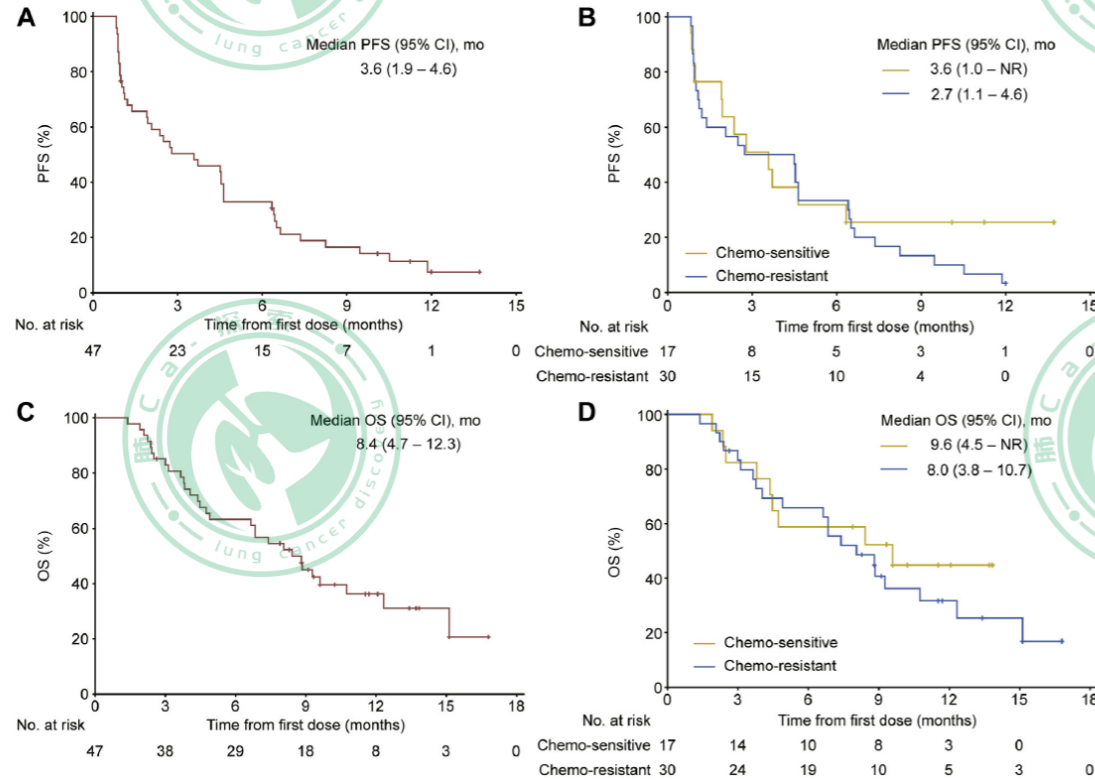
	QD (n=47)	QD (5 days on, 2 days off) (n=6)	QD (7 days on, 7 days off) (n=6)	All patients (n=59)
ORR, %	34.0	33.3	33.3	33.9
DCR, %	68.1	100	50.0	69.5
化疗敏感 ORR, %	37.5	25.0	0	35.0
化疗耐药 ORR, %	32.3	50.0	33.3	33.3
mDoR, month	6.2	4.2	NR	5.7



# 复发SCLC：PASSION研究



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



	All patients	敏感	耐药
mPFS, month	3.6	3.6	2.7
mOS, month	8.4	9.6	8.0

常见的治疗相关AE, 发生率≥20%

	All(n=59)	
	所有级别	≥3级
高血压	34 (57.6)	15 (25.4)
AST升高	24 (40.7)	1 (1.7)
WBC计数减少	23 (39.0)	1 (1.7)
血小板计数减少	23 (39.0)	8 (13.6)
蛋白尿	21 (35.6)	0
手足综合征	18 (30.5)	8 (13.6)
中性粒细胞减少	18 (30.5)	3 (5.1)
甲状腺功能减低	18 (30.5)	0
无力	17 (28.8)	2 (3.4)
谷丙转氨酶升高	17 (28.8)	1 (1.7)
食欲减退	17 (28.8)	1 (1.7)
贫血	17 (28.8)	2 (3.4)
胆红素升高	12 (20.3)	0

- 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于经铂类治疗复发的SCLC具有良好的抗肿瘤活性
- 敏感复发和耐药复发患者均可获益
- 免疫联合抗血管治疗的毒性可以接受

# ANCHER-04研究:

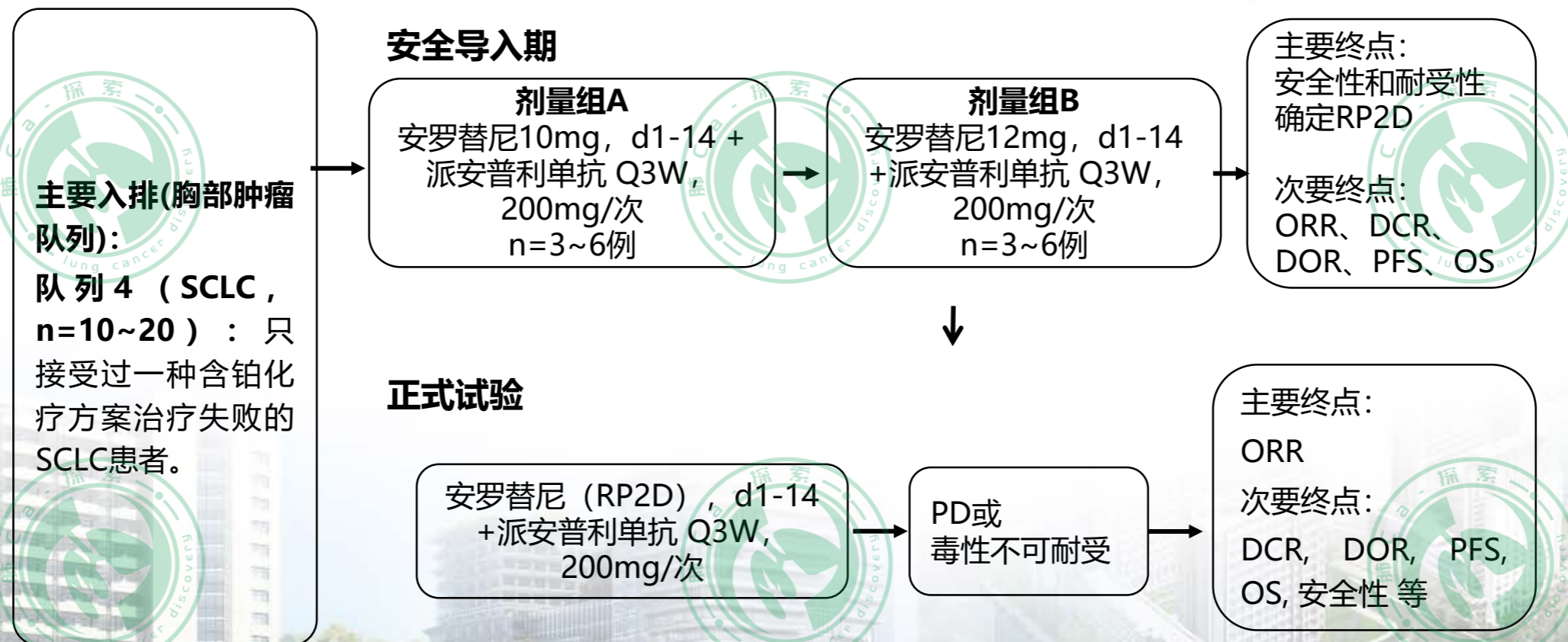
## SCLC二线 “Chemo free” 方案: 双安联合



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- **研究题目:** 安罗替尼联合派安普利单抗治疗晚期头颈胸部肿瘤的单臂、开放、多队列、多中心 II 期临床试验 (NCT04203719)

- **研究设计:**



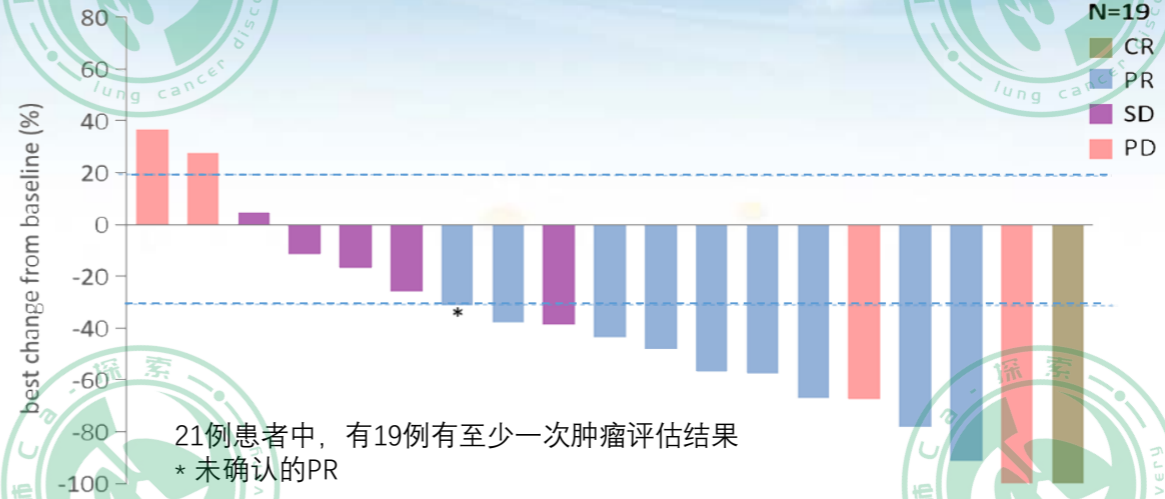
# ANCHER-04研究: SCLC二线 "Chemo free" 方案 双安联合: ORR 42.86%, DCR 71.43%



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## 基线数据

N=21	
中位年龄, 岁 (范围)	62 (37-75)
男性, n(%)	14 (66.67)
ECOG PS, n(%)	
0	1 (4.76)
1	20 (95.24)
吸烟状态,	
目前吸烟/先前吸烟	12 (57.14)
曾未吸烟	9 (42.86)
脑转移, n(%)	5 (23.81)
安罗替尼剂量, n(%)	
10mg/d	3 (14.29)
12mg/d	18 (85.71)



## 最佳总体疗效, n(%)

SCLC 队列 (N=21)	
CR	1 (4.76)
PR	8 (38.10)
PR (未确认)	1 (4.76)
SD	5 (23.18)
PD	4 (19.05)
NE	2 (9.52)
<b>ORR, n(%)</b>	<b>9 (42.86)</b>
<b>ORR, n(%) (包括未确认的PR)</b>	<b>10 (47.62)</b>
<b>DCR, n(%)</b>	<b>15 (71.43)</b>
至缓解时间, 中位(范围), 月	1.41(1.28, 4.13)

# ANCHER-04研究:

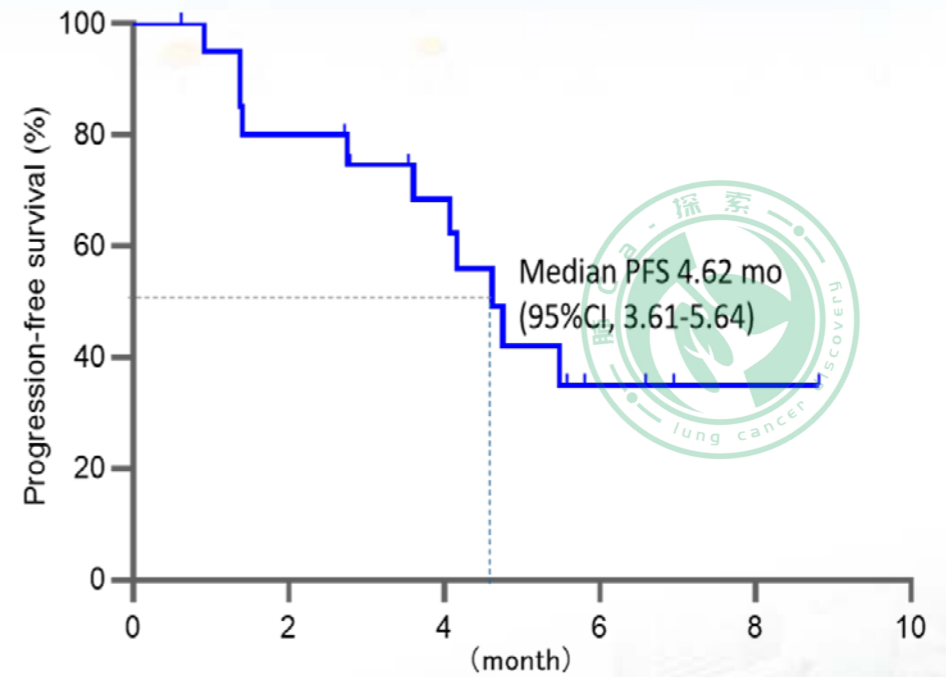
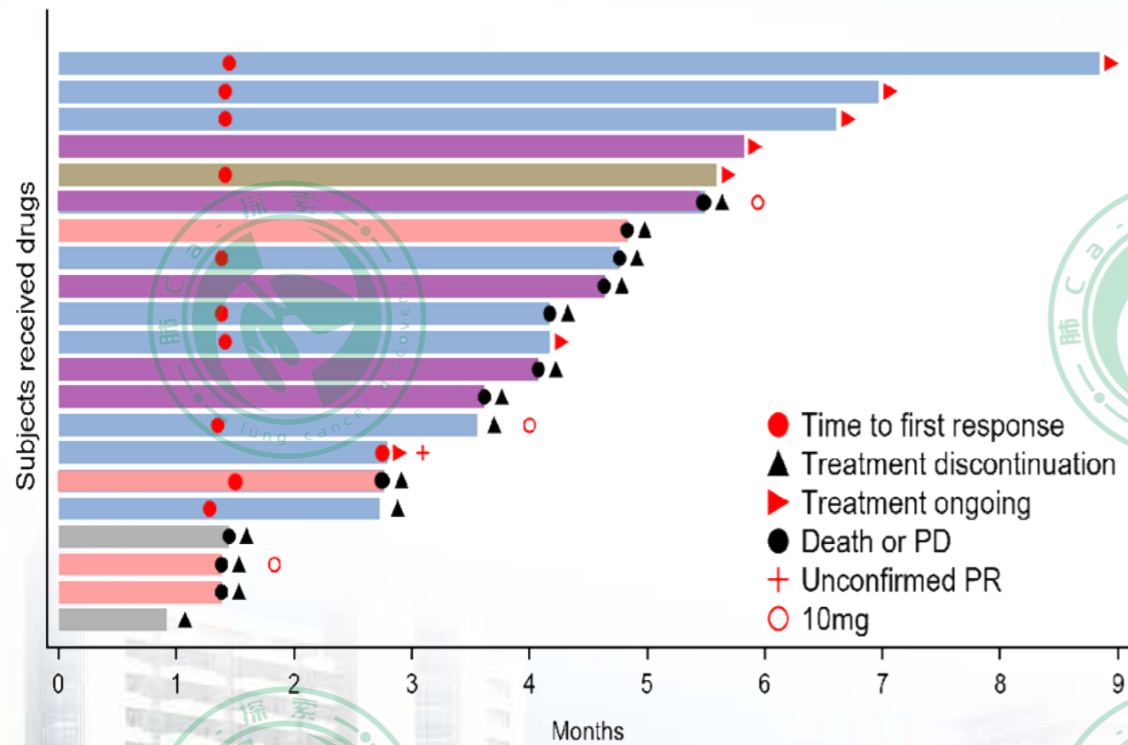
## SCLC二线 "Chemo free" 方案双安联合: 中位PFS 4.62个月



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

DoR

PFS



No. at Risk

Penpulimab+Anlotinib 21

16

11

3

1

# ANCHER-04研究:

## SCLC二线“Chemo free”方案双安联合: 整体安全可耐受



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

### 安全性总结

	SCLC 队列 N=21
TRAE, n (%)	19 (90.48)
3级TRAE, n (%)	8 (38.10)
免疫相关3级AE, n (%)	4 (19.05)
因AE导致停药, n (%)	6 (28.57)
派安普利单抗停药, n (%)	1 (4.76)
安罗替尼停药, n (%)	5 (23.81)
因AE导致安罗替尼剂量降低, n (%)	6 (28.57)

未发生4-5级的治疗相关不良事件 (TRAE)

### n, (%) SCLC 队列 N=21

	任何级别	3级
高血压	11 (52.38)	6 (28.57)
甲状腺功能减退症	8 (38.1)	1 (4.76)
蛋白尿	6 (28.57)	0 (0)
高甘油三酯血症	6 (28.57)	1 (4.76)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	6 (28.57)	0 (0)
掌跖红肿综合征	6 (28.57)	1 (4.76)
疲乏	5 (23.81)	3 (14.29)
γ-谷氨酰转移酶升高	4 (19.05)	2 (9.52)
白细胞计数降低	4 (19.05)	0 (0)
丙氨酸氨基转移酶升高	4 (19.05)	0 (0)
甲状腺功能亢进症	4 (19.05)	0 (0)
食欲减退	4 (19.05)	0 (0)
体重降低	4 (19.05)	2 (9.52)
低白蛋白血症	3 (14.29)	0 (0)
低钠血症	3 (14.29)	2 (9.52)
腹泻	3 (14.29)	0 (0)
高胆固醇血症	3 (14.29)	0 (0)
高脂血症	3 (14.29)	0 (0)
呕吐	3 (14.29)	0 (0)
贫血	3 (14.29)	0 (0)
潜血阳性	3 (14.29)	0 (0)
头晕	3 (14.29)	0 (0)
中性粒细胞计数降低	3 (14.29)	0 (0)



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 烷化剂





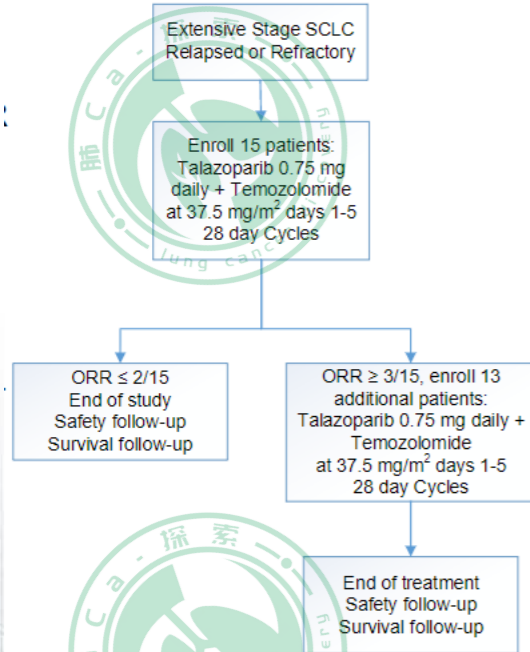
# 他拉唑帕尼(TALA)联合替莫唑胺(TMZ)治疗ES-SCLC的II期研究分析



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

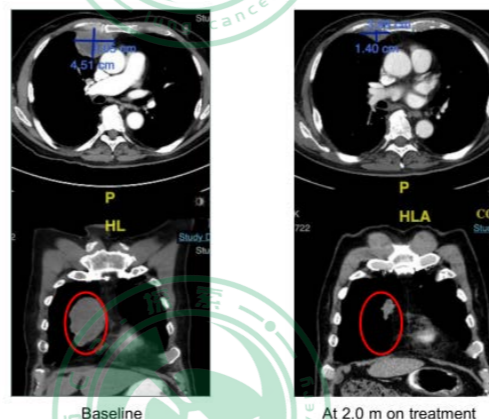
- 一项2期、开放标签、单臂研究，旨在一线铂类方案治疗后复发或难治ES-SCLC患者中评估TALA联合TMZ的有效性和安全性
- 受试者接受TALA 0.75mg (如果肌酐清除率 < 60ml/min, 剂量为0.5mg) 每日口服, 28天为一个周期, + TMZ 37.5 mg/m<sup>2</sup> (口服, 第1-5天)
- 主要终点: 基于RECIST v1.1标准的ORR, **二线拓扑替康的历史对照为 15%的ORR**。次要终点包括PFS、OS、DOR、至缓解时间。探索性终点包括生物标志物研究, 如DNA损伤反应基因(DDR)状态和患者报告结局。研究共招募31例患者, 其中28例可评估。

## 研究设计

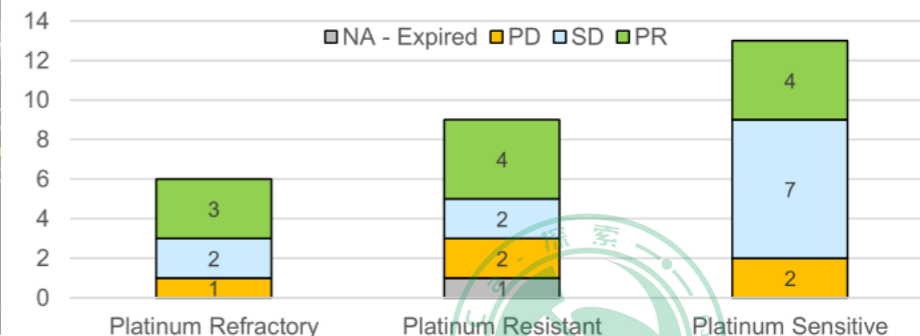


## 主要终点和次要终点

- 28例可评估患者中, 有11例 (**39.3%**) 获得确认的部分缓解
- 中位至缓解时间1.8个月, DOR 4.3个月, **PFS 4.3个月, OS 11.9个月**
- 在铂类难治 (3/6)、铂类耐药 (4/9) 和铂类敏感 (4/13) 亚组中的ORR相似



Response by Platinum Subgroups



**本研究以39.3%的ORR超出了其设定目标, 证实ES-SCLC患者中使用PARP抑制剂联合低剂量TMZ具有临床获益。**





# 他拉唑帕尼(TALA)联合替莫唑胺(TMZ)治疗ES-SCLC的II期研究分析



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## AE结果

- TALA联合TMZ大部分不良事件为血液毒性，相对可控
- ≥ 3 级 AE 包括血小板减少症 (61.3%)、贫血 (54.8%)、中性粒细胞减少症 (41.9%) 和非典型肺炎 (3.2%)，这些不良事件对剂量控制或减量、必要时输血或生长因子支持反应良好

Toxicity	AEs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grand Total	AE Occurrence Among Patients	Percentage of Grade 3/4 AEs
Hematologic	Anemia	14	20	19	0	0	53	60.7%	53.6%
	Neutrophil count decreased	1	11	11	1	0	24	39.3%	32.1%
	Platelet count decreased	23	14	19	14	0	70	67.9%	60.7%
	White blood cell decreased	4	1	7	0	0	12	21.4%	17.9%
Non-hematologic	Alopecia	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Anorexia	1	1	0	0	0	2	7.1%	0.0%
	Atypical Pneumonia	0	0	1	0	0	1	3.6%	3.6%
	Bruising	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Constipation	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Creatinine increased	0	1	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Decreased appetite	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Diarrhea	3	1	0	0	0	4	14.3%	0.0%
	Dizziness	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Dry mouth	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Dyspnea	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Fatigue	8	0	0	0	0	8	28.6%	0.0%
	Headache	0	1	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Hematuria	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Hyperglycemia	2	0	0	0	0	2	3.6%	0.0%
	Nausea	3	3	0	0	0	6	14.3%	0.0%
	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Pruritus	1	0	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	Vomiting	0	1	0	0	0	1	3.6%	0.0%
	<b>Grand Total</b>		<b>69</b>	<b>54</b>	<b>57</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>195</b>	

## 探索性结果

- 22/27(81.5%)获得疾病控制 (DC)，其中11例确认PR。所有PR患者以及基线ctDNA负担 > 0.2%的患者在第8周ctDNA均下降；
- 没有患者发生生殖系统DDR突变；最常见的基线体细胞改变是TP53 (85.2%)、RB1(29.6%)、ATM(18.5%)、BCRA2 (18.5%) 突变，体细胞DDR突变发生率为66.7%；
- 与DC相关的任何类型的突变(p=0.042)具有改善PFS的趋势，5.8 个月 (95% CI 3.9-8.2) vs 3.5个月 (95% CI 1.8-未达到), P = 0.099

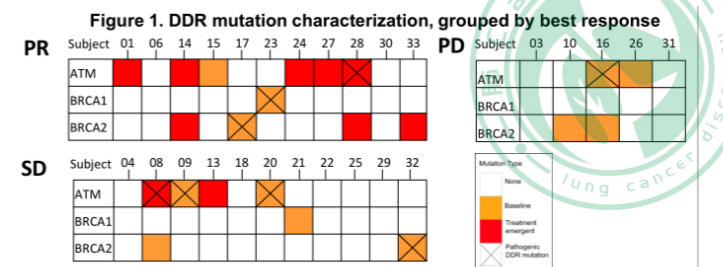
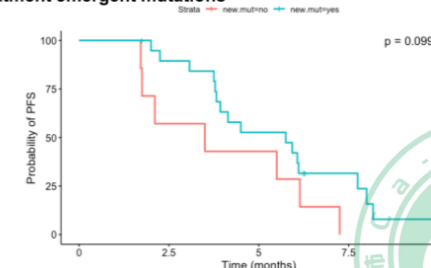


Figure 2. Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival by presence of treatment emergent mutations



ES-SCLC患者接受TALA联合TMZ治疗安全性和耐受性良好，探索性生物标志物研究提示治疗中新的突变可能与疾病控制相关，可以进行3期临床研究来进一步确认TALA联合TMZ在ES-SCLC患者中的获益。

# 靶向DNA损伤修复通路：奥拉帕利



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## 奥拉帕利联合替莫唑胺或为复发SCLC伴脑转移的有效疗法



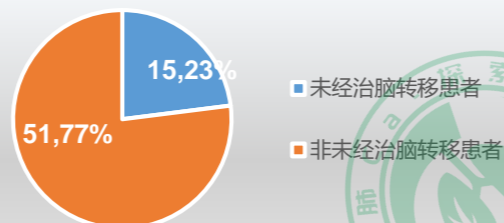
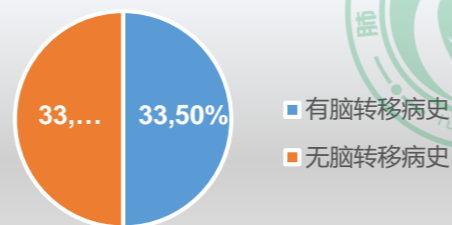
研究设计

一项I/II期研究 (NCT02446704) 纳入**66例复发性SCLC患者**，依给药方案不同分为队列一 (50例) 与队列二 (16例)，队列一接受奥拉帕利D1-7，队列二接受奥拉帕利D1-D21，均以21d为一周期，两个队列中，替莫唑胺均在D1-7给药

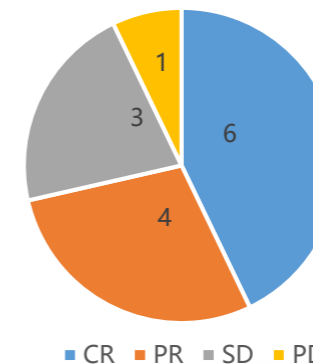


研究结果

### 66例患者脑转移情况



### 14例可评估未经治脑转移患者疗效



- **ORR为 34%(21/62)**
- **中枢神经系统DCR为87%**

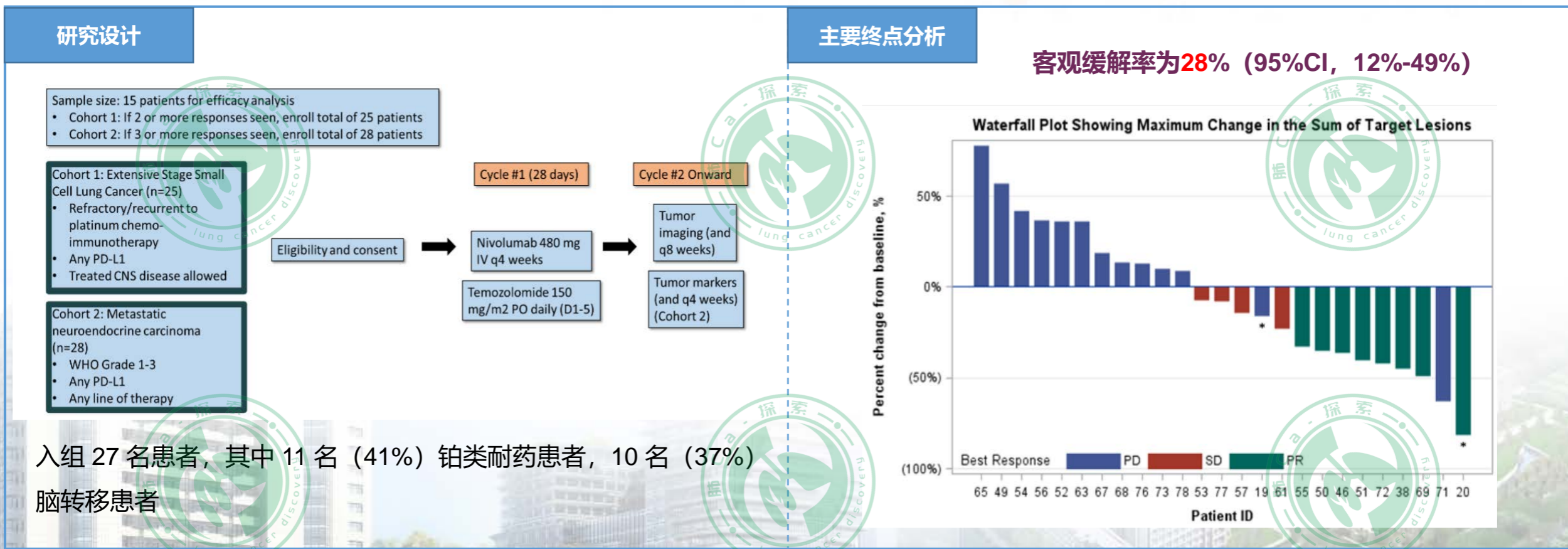


# 纳武利尤单抗联合替莫唑胺在ES-SCLC患者中的应用



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- NCT03728361是一项纳武利尤单抗联合替莫唑胺多队列、开放标签、单臂、单中心的II期研究，纳入接受CIT后出现疾病进展的ES-SCLC和神经内分泌肿瘤患者，同时允许纳入存在脑转移的患者，分析报告ES-SCLC患者队列的结果
- 主要研究终点：根据RECIST v1.1标准评估的疗效





# 纳武利尤单抗联合替莫唑胺在ES-SCLC患者中的应用

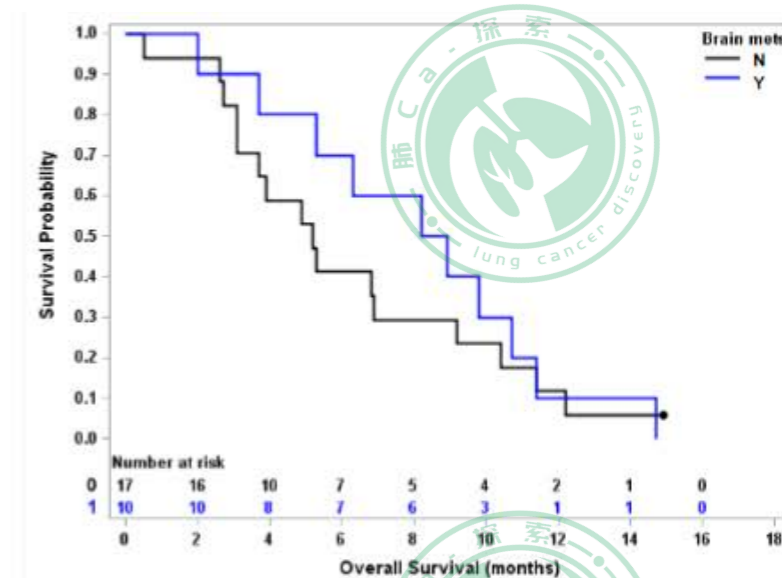
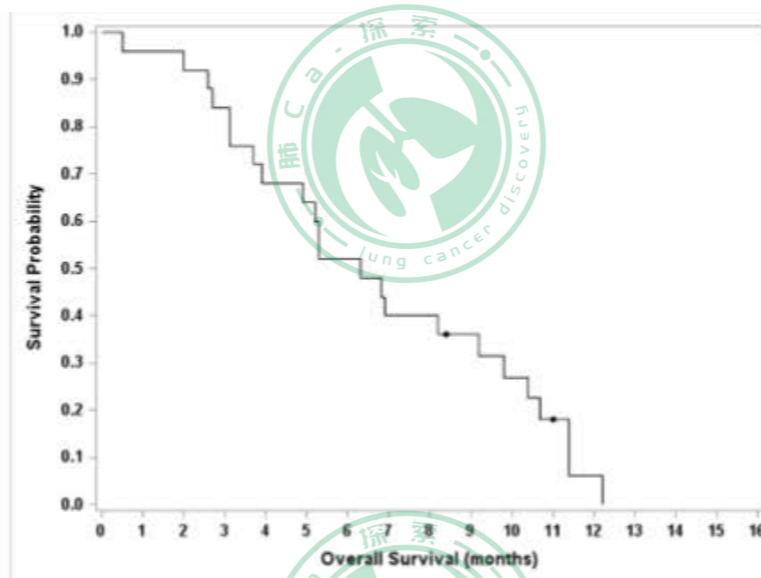
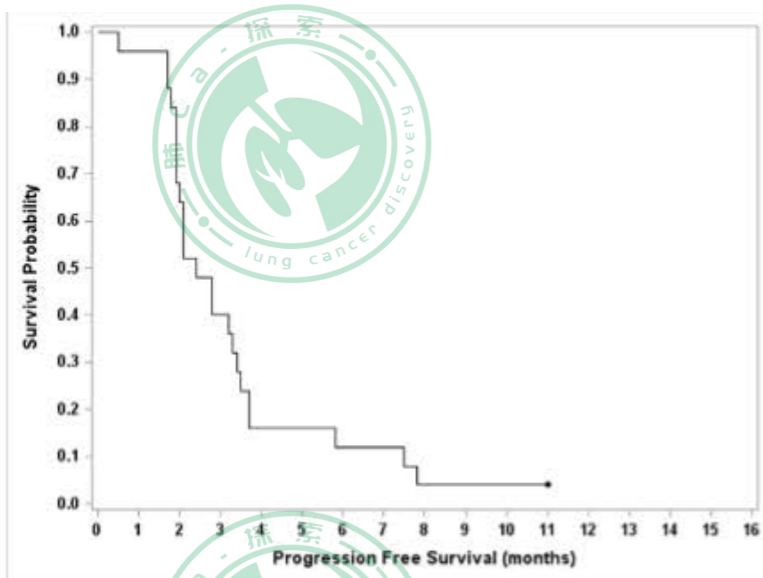


江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 对所有27例患者的分析显示，患者的中位PFS为2.4个月（95%CI， 1.9-3.4），中位OS为6.3个月（95%CI， 3.7-9.2）
- OS与脑转移无关，无脑转移的患者中位OS为5.2个月（95%CI， 3.1-9.2），存在脑转移的患者中位OS为9.0个月（95%CI， 2.0-11.4）
- 该治疗方案的毒性情况与CIT治疗相似

## PFS和OS结果

中位随访6.3个月



对于一线接受CIT治疗后出现疾病进展的ES-SCLC患者，纳武利尤单抗联合TMZ作为二三线治疗显示出较好的疗效，对于存在脑转移的患者，该联合方案仍存在临床获益。

## 二线治疗模式探索—阿替利珠单抗联合替莫唑胺



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 替莫唑胺单药治疗 ES-SCLC 的两种不同剂量方案已被探索，但对一线CIT治疗后患者的客观缓解率仍不清楚，同时已有研究证实替莫唑胺对调节性 T 细胞和 MDSCs 有免疫调节作用
- NCT04919382 是一项随机、双队列、多中心的II 期临床研究，旨在研究阿替利珠单抗联合替莫唑胺（不同给药方案）在难治/复发性 ES-SCLC 患者中的疗效
- 主要研究终点是根据RECIST v1.1标准评估的疾病缓解率，次要终点为PFS、OS、安全性和耐受性

### 研究设计

#### 入组标准:

- 一线CIT治疗后进展的ES-SCLC
- ECOG PS 0-2
- 无症状脑损伤的患者需要医生评估符合标准可以入组
- 有脑转移史的患者，若已经完成脑转移治疗且未使用皮质类固醇可以考虑入组
- 没有需要全身治疗的活动性自身免疫疾病

#### 队列1: N=28

节律性给药: 1周期 阿替利珠单抗 1680 mg IV Q4W  
+ 替莫唑胺 75 mg/m<sup>2</sup> PO QD (d1-14)  
节律性给药: 2+周期 阿替利珠单抗 1680 mg IV Q4W  
+ 替莫唑胺 75 mg/m<sup>2</sup> PO QD (d1-21)

#### 队列2: N=28

5d方案: 阿替利珠单抗 1680 mg IV Q4W  
+ 替莫唑胺 150 mg/m<sup>2</sup> PO QD (d1-5)

### 统计分析

- 零假设的缓解率 < 15%，但总缓解率有可能达到 ≥ 35%
- 基于上述假设，该2期研究中需要每个队列有28例可评估的患者，采用单阶段设计，检验效力80%，单侧显著性水平为0.05
- 该研究目前正在俄亥俄州立大学James癌症中心注册，并将很快在十大癌症研究联盟网站开放



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 免疫新靶点



# 靶向肿瘤免疫：免疫新靶点-DLL3



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- ◆ Delta-like ligand 3(DLL3)是一种抑制性Notch通路配体，在SCLC和其他高级别神经内分泌肿瘤细胞表面高度上调并异常表达<sup>1-2</sup>。
- ◆ 在临床前模型中，DLL3的表达通过控制上皮间隙过渡蛋白Snail的机制促进SCLC的迁移和侵袭。
- ◆ DLL3表达在肿瘤细胞表面高表达，而正常组织细胞质中低表达，使得使用DLL3特异性靶向SCLC细胞的治疗方法得以发展<sup>2-3</sup>。
- ◆ 目前针对SCLC中DLL3的靶向药物包括：抗体-药物偶联物（ADC）Rovalpituzumab（洛伐妥珠单抗，Rova-T），靶向DLL3和CD3的双特异性抗体（AMG 757）以及靶向DLL3的CAR-T细胞疗法（AMG 119）。

SCLC中靶向DLL3的初步研究结果

治疗方案	目标患者	主要终点	研究阶段	N	NCT	结果	Ref.
洛伐妥珠单抗 Rova-T	SCLC,SCNEC	安全性	I/II	82 (74SCLC)	NCT01901653	ORR: 18%	Lancet Oncol. 2017;18(1):42-51
洛伐妥珠单抗 Rova-T	SCLC,三线及以上	ORR,OS	II	339	NCT02674568	ORR: 18%; mOS 5.6m	J Clin Oncol. 2018;36(15_suppl):8507.
AMG757	SCLC,二线及以上	安全性	I	52	—	ORR: 14%	2021 ELCC
各妥伐珠单抗 (TAHOE研究) vs 拓扑替康	DLL3高表达SCLC, 二线及以上	OS	III	444	NCT03061812	OS: 6.3m vs 8.6m	J Thorac Oncol.2021 Sep;16(9):1547-1558.

1. Nat Rev Clin Oncol.2017;14(9):549-61.

2. Sci Trans Med.2015;7(302):320ra136.

3. J Thorac Oncol.2018;13(10):S971.

# DeLLphi-300研究:

## Tarlatamab 单药治疗经治SCLC的 I 期临床研究



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

### 背景

- Notch配体Delta样配体3 (DLL3) 在SCLC细胞表面异常表达。
- Tarlatamab是一种双特异性T细胞接合剂 (BiTE®) 免疫疗法, 可结合DLL3和CD3, 导致T细胞介导的肿瘤溶解。
- 中期 I 期剂量探索数据显示SCLC患者的初步疗效和可接受的安全性。

### Tarlatamab的首次人体研究

#### Tarlatamab治疗复发性/难治性患者

剂量探索 (0.003-100 mg)

↓  
剂量和方案的优化

剂量扩展 (100 mg)

#### 主要目标

- 评估小细胞肺癌的安全性和耐受性
- 确定MTD或RP2D

#### 次要目标

- 表征PK
- 初步评价抗肿瘤活性

#### 探索目标

- 评估Tarlatamab的免疫原性
- 评估生物标志物的表达

#### 入组标准

- 组织学/细胞学证实的小细胞肺癌
- ≥1次以铂为基础的化疗 (包括PD-L1抑制剂, 如果是标准治疗) 后进展/复发
- ECOG评分: 0-2
- ≥2个可测量病灶

- 数据截止日期为2022年6月15日, 中位随访时间为8.5个月 (范围0.2-30.7)
- 疾病评估—每8±1周使用RECIST 1.1评估抗肿瘤活性

IV, 静脉注射; MTD, 最大耐受剂量; PK, 药代动力学; RP2D, 推荐2期剂量。

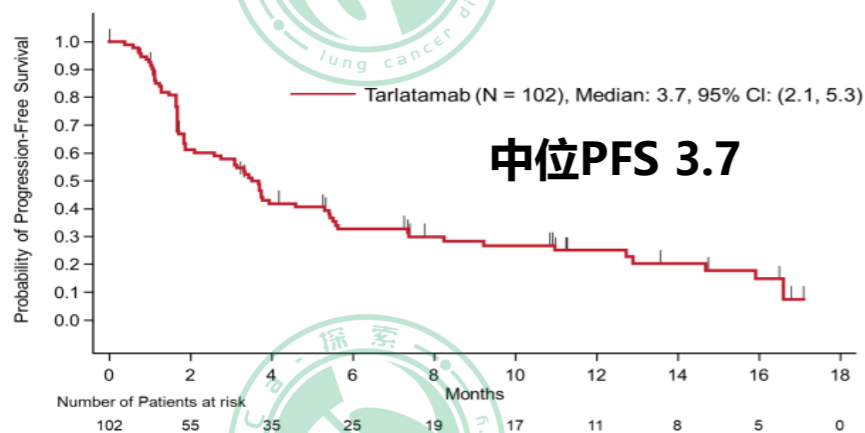


# 研究结果：改善PFS和OS，安全性可管理

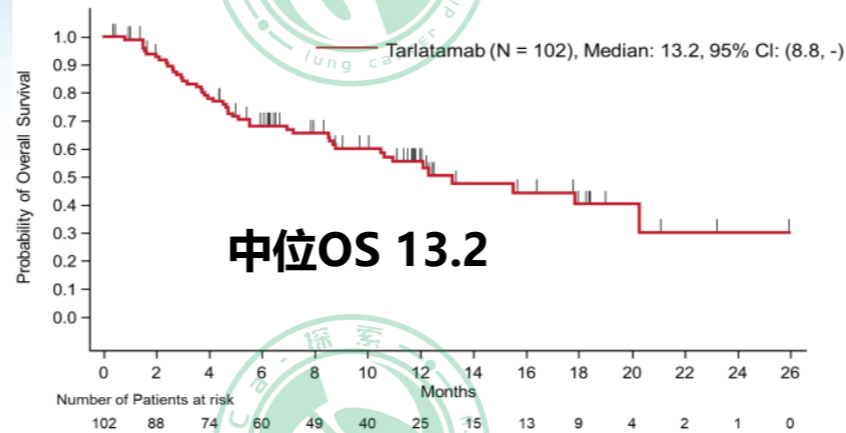


江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

### Progression-Free Survival



### Overall Survival



## 患者疗效总结

Modified RECIST 1.1 Response	Patients* (N=105) n (%)
ORR, n (%)	
Confirmed and unconfirmed	29 (28)
Confirmed	24 (23)
Disease control rate, n (%)	55 (52)
Best overall response, n (%)	
Confirmed CR	2 (2)
Confirmed PR	22 (21)
Stable disease	31 (30)
Progressive disease	8 (8)
Could not be evaluated†	35 (33)
Unconfirmed PD	33 (31)
No assessment‡	7 (7)

治疗相关不良事件 (首选术语)	患者 (n=106)	
	所有等级, n (%)	等级≥3, n (%)
任何治疗相关的不良事件	97(92)	33(31)
>15%的患者出现治疗相关不良事件 (按首选术语)		
CRS*	56(53)	1(1)
发热	40(38)	2(2)
味觉障碍	24(23)	0
疲劳	23(22)	3(3)
恶心	21(20)	0

• 4/106 (4%) 例患者因治疗相关 AEs 而停用 Tarlatamab: 脑病 (n=1)、神经毒性 (n=1) 和非感染性肺炎 (n=2, 包括1例5级 AEs)

在评价的剂量范围内, Tarlatamab的安全性特征可管理

\*CRS: 细胞因子异常、细胞因子释放综合征、细胞因子风暴



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



# 分子分型

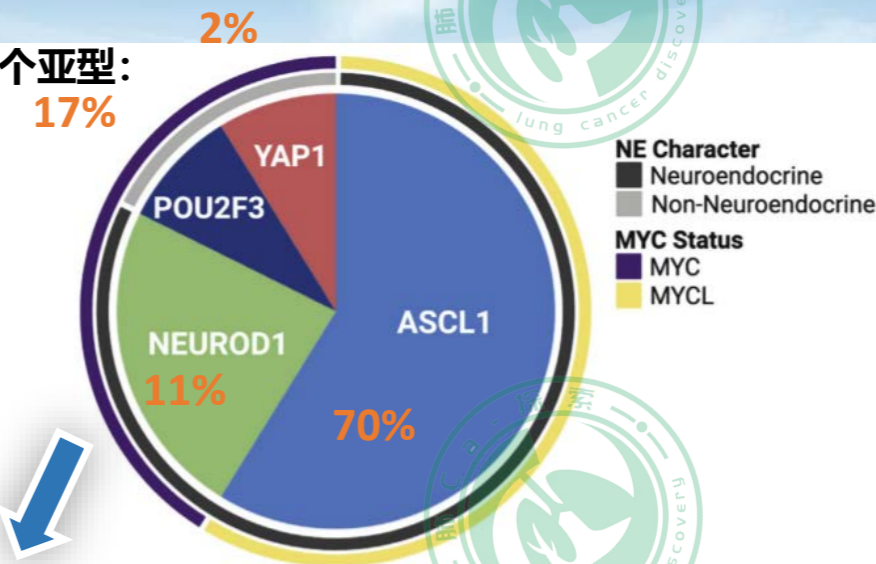


# 分子分型的探索-SCLC分子分型演进细化



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

- 多项研究进一步研究将其他常见基因、非神经内分泌特性基因进一步测序，最终得出4个亚型：
- SCLC-A(ASCL1)、SCLC-N(NEUROD1)、SCLC-P(POU2F3)、SCLC-I(YAP1)



## ★ ASCL1和NEUROD1

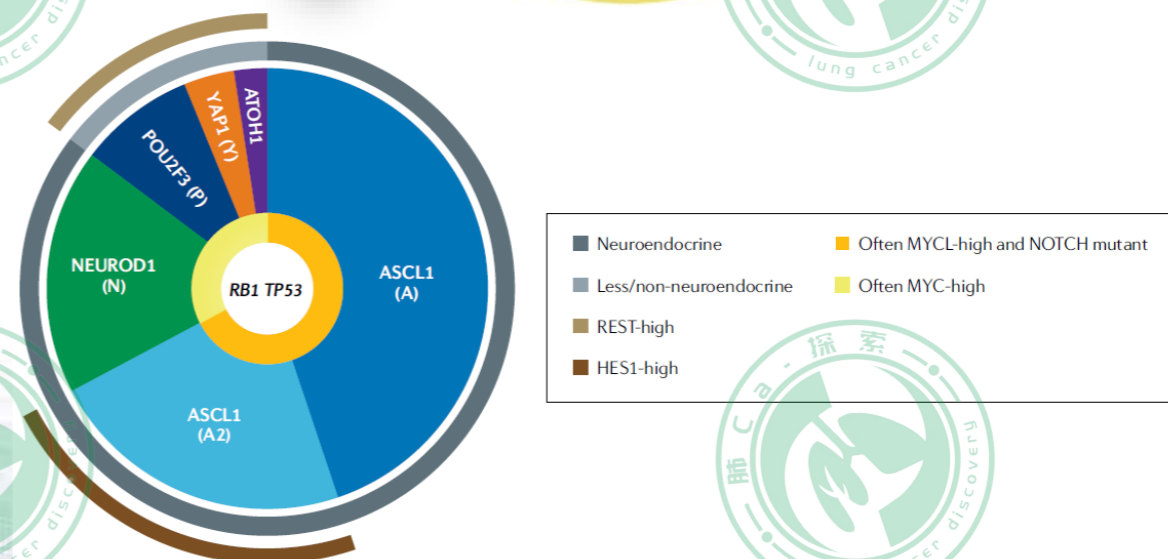
- ✓ 正常神经内分泌发育的关键因素，与超级增强子结合从而驱动不同基因表达，
- ✓ 化疗敏感；
- ✓ ASCL1较多表达于初治患者，NEUROD1较多表达于经治患者

## ★ POU2F3

- ✓ 肠道簇细胞系的特异marker和主要调控因子，表明簇细胞可能是SCLC的潜在来源细胞；
- ✓ 无神经内分泌特性

## ★ YAP1

- ✓ HIPPO生长信号通路激活的转录调节因子
- ✓ 非神经内分泌细胞中高表达
- ✓ 预后差，易化疗耐药
- ✓ 尚不清楚YAP1本身是否驱动该表型或其biomarker



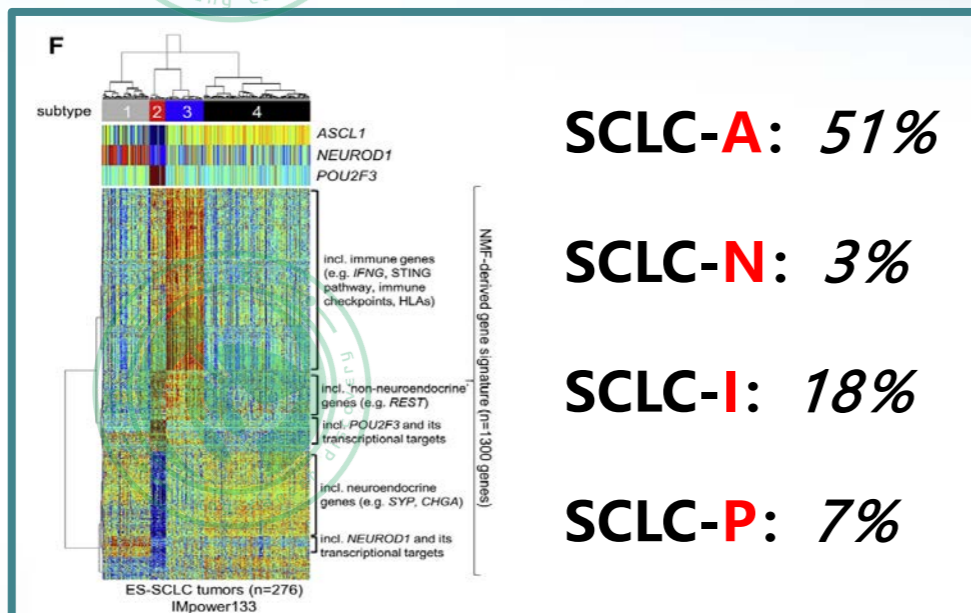
1. Rudin CM, et al. Nat Rev Cancer. 2019 May;19(5):289-297.
2. John T Poirier, et al. J Thotac Oncol. 2020 Apr;15(4):520-540.
3. Rudin CM, et al. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 14;7(1):31.

# SCLC的分子分型探索



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

## IMpower133研究：分子分型分析

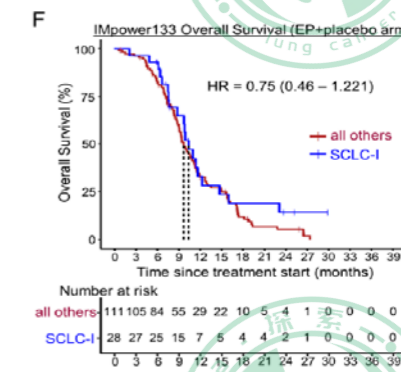
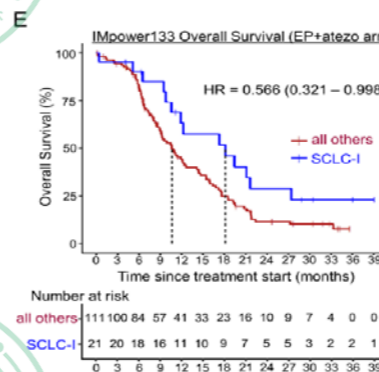
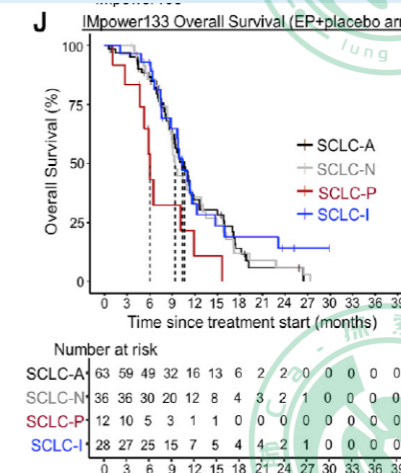
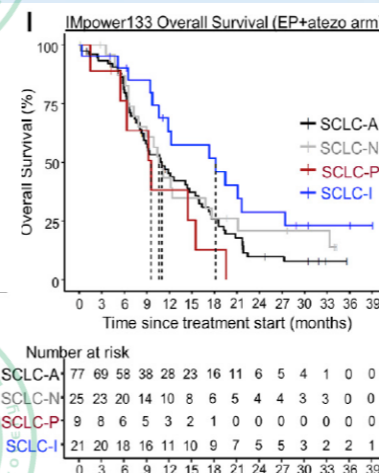
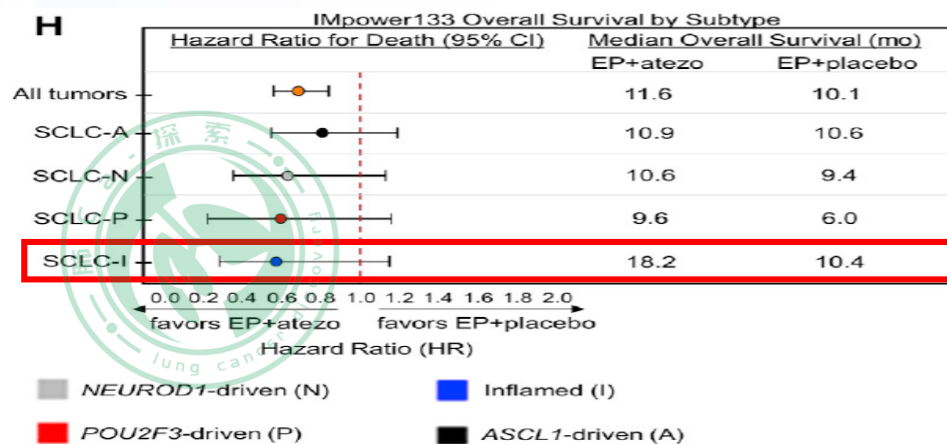


**SCLC-A: 51%**

**SCLC-N: 3%**

**SCLC-I: 18%**

**SCLC-P: 7%**



所有亚型均获益于Atezo+EP, 与整体人群一致

**SCLC-炎症亚型可能是ICB获益的预测指标**

# 小结



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院

**化疗：**拓扑替康被批准用于敏感复发患者，耐药复发患者疗效不佳；其他单药治疗疗效相似；三药（EP+伊立替康）联合治疗延长患者OS，但不良反应增加。鲁比卡丁三期临床结果阴性。

**靶向治疗：**抗血管生成治疗（安罗替尼、阿帕替尼）有一定疗效。

**免疫治疗：**单药疗效不佳。联合抗血管生成治疗（双安、双帕组合）II期研究疗效佳。

**烷化剂：**与PARPi联合在II期临床研究效果良好，与免疫组合似乎也有良好疗效，尤其对脑转移患者疗效佳（小样本）。

**新靶点：**DLL3 在路上。。。。

**分子分型：**能否落地为实践？



江苏省肿瘤医院  
江苏省肿瘤防治研究所  
南京医科大学附属肿瘤医院



于韶荣

13675184006

微信同号

邮箱: [yushaorong2009@163.com](mailto:yushaorong2009@163.com)



谢谢大家  
THANK YOU EVERYONE

