

文章编号 1006-8147(2018)05-0415-05

论 著

IP 方案与 CAO 方案二线治疗复发小细胞肺癌的疗效及毒副作用比较研究

张姝阳, 张家丽, 赵 宁, 董一楠, 张新伟

(天津医科大学肿瘤医院生物治疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 分析 IP(伊立替康联合奈达铂)及 CAO(环磷酰胺、表柔比星、长春瑞滨)方案在二线治疗中的疗效及安全性, 旨在为临床选择二线治疗方案提供潜在可能。方法: 回顾性分析二线治疗使用 IP 或 CAO 方案化疗的小细胞肺癌患者 56 例, 评估两种方案的疗效及安全性。结果: 入组的 56 例患者中 46 例患者可评价近期疗效, IP 组客观缓解率为 24.1%, CAO 组为 23.5% ($P=1.000$), IP 组疾病控制率为 58.6%, CAO 组为 29.4% ($P=0.056$); IP 组中位 PFS(无进展生存期)为 3.0 个月, CAO 组中位 PFS 为 2.6 个月, 两组中位 OS(总生存期)分别为 6.8 个月和 7.1 个月, 均无统计学差异。对生存时间进行 Cox 分析显示接受二线治疗前 PS 评分 ($P=0.032$)、二线治疗前接受胸部放疗 ($P=0.034$) 是接受二线治疗总生存时间的独立预后因素。对两组的安全性分析显示 IP 组的腹泻发生率高于 CAO 组 ($P=0.034$)。结论: 在复发小细胞肺癌二线治疗中, IP 方案与 CAO 方案效果相当, IP 方案腹泻发生率较高。

关键词 小细胞肺癌; 复发; 二线治疗; 伊立替康

中图分类号 R734.2

文献标志码 A

Comparison of the efficacy and toxicity between the IP regimen and the CAO regimen in the second line treatment for recurrent small cell lung cancer

ZHANG Shu-yang, ZHANG Jia-li, ZHAO Ning, DONG Yi-nan, ZHANG Xin-wei

(Department of Biotherapy, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of IP (irinotecan plus nedaplatin) and CAO (cyclophosphamide combined with epirubicin and vinorelbine) in the second-line treatment of small cell lung cancer. **Methods:** This study retrospectively analyzed 56 patients who were diagnosed with small cell lung cancer. All patients were treated with IP or CAO as second-line regimens. The efficacy and the safety of the two groups were evaluated. **Results:** Of the 56 patients, 46 patients were eligible to evaluate the short-term efficacy. In the IP group and CAO group, the ORR were 24.1% and 23.5%, and the DCR were 58.6% and 29.4%, respectively. There was no statistically significant difference ($P=1.000$; $P=0.056$). The median PFS were 3.0 months in the IP group and 2.6 months in the CAO group. The median OS was 6.8 months and 7.1 months, respectively. No significant difference was observed between the two groups. Multivariate Cox analysis showed that the thoracic radiotherapy ($P=0.034$) and ECOG PS ($P=0.032$) were independent prognostic factors. In the assessment of toxicity, the diarrhea incidence was higher in IP group ($P=0.034$). **Conclusion:** In the second-line treatment of recurrent small cell lung cancer, IP regimen does not show superiority to CAO regimen, but the incidence of diarrhea of IP regimen is higher.

Key words small cell lung cancer; relapse; second-line treatment; irinotecan

小细胞肺癌(SCLC)占有所有肺癌的 10%~15%, 其一线化疗缓解率较高, 但是约 80% 的局限期患者 and 几乎所有广泛期患者在一线治疗后 1 年内复发或进展^[1-2]。究其主要原因是原发耐药或者获得性耐药。NCCN 指南推荐 3 个月内疾病复发进展的患者参与临床试验; 对于 3~6 个月内疾病复发进展的患者
基金项目 国家科技支撑计划资助项目(2015BAI12B12); 国家自然科学基金资助项目(81272221)

作者简介 张姝阳 (1991-), 女, 硕士在读, 研究方向: 肿瘤学; 通信作者: 张新伟, E-mail: zhangxinwei@tjmuch.com。

者推荐拓扑替康, 伊立替康, 环磷酰胺、多柔比星联合长春新碱等治疗方案。虽然临床可供选择的方案很多, 但仍无标准的二线治疗方案。目前小细胞肺癌一线治疗中依托泊苷联合铂类(EP), 伊立替康联合铂类, 环磷酰胺、多柔比星联合长春新碱方案被证实有效率较高, 日本 JCOG9511 研究及两项 Meta^[3-5]分析显示伊立替康联合顺铂方案效果优于 EP 方案, 但西方开展的两项研究(S0124 及北美/澳大利亚研究)及韩国开展的针对亚裔人群的研究(2013 年

WCLC) 却未证实伊立替康联合铂类方案改善患者的总生存期。考虑到伊立替康和依托泊苷的作用靶点不同, 它们无交叉耐药性, IP 方案中的奈达铂与 EP 方案中的顺铂也无交叉耐药性, CAO 方案作为传统一线化疗方案, 有效率已经被证实, 对于复发的 SCLC 患者该方案也无交叉耐药, 因此 SCLC 患者对 EP 方案耐药时, IP 或者 CAO 方案也可能是较为理想的选择。由于缺乏相关大型前瞻性研究证实两方案在 SCLC 二线治疗中的效果, 因此本研究回顾性分析 SCLC 患者二线治疗的近期疗效、远期生存差异、毒副反应, 以探讨 IP 方案及 CAO 方案作为 SCLC 二线化疗方案的临床效果及安全性, 为 SCLC 二线化疗方案制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准 (1)经病理确诊为小细胞肺癌的患者;(2)PS 评分为 0~2 分;(3)一线方案为 EC 或 EP 方案;(4)影像学资料提示一线治疗中进展或治疗后复发;(5)二线治疗中至少使用 1 周期伊立替康联合奈达铂或环磷酰胺、表阿霉素联合长春瑞滨方案。(6)每周期进行过副反应评价。

1.2 研究对象 回顾天津医科大学肿瘤医院 2010 年 1 月-2016 年 11 月收治的所有小细胞肺癌患者 2 566 例, 其中符合二线治疗使用伊立替康联合奈达铂 (IP) 或环磷酰胺联合表柔比星及长春瑞滨 (CAO) 方案化疗, 并且有完整病历信息记录条件者 56 人, 采用 IP 方案患者 35 例, 采用 CAO 方案患者 21 例, 年龄范围 24~70 岁, 中位年龄 58 岁。二线受 IP 或 CAO 方案患者的临床资料无统计学差异(表 1)。

1.3 治疗方案 伊立替康联合奈达铂: 伊立替康 50 mg/m², 静脉滴注, 第 1、8 天; 奈达铂 50 mg/m², 静脉滴注, 第 1、8 天, 21 d 为 1 个周期; 环磷酰胺联合表柔比星及长春瑞滨: 环磷酰胺 600 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天, 表柔比星 60 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天, 长春瑞滨 25 mg/m², 静脉滴注第 1 天, 21 d 为 1 个周期。

1.4 评价标准 根据实体肿瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.0 进行评价, 分为完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD), 以 CR+PR 计算客观缓解率 (objective response rate, ORR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率 (disease control rate, DCR), 至少两个周期进行影像学检查评价疗效。无进展生存时间 (progressive free survival, PFS) 为从二线方案开始应用 IP 或 CAO 治疗至疾病进展或死亡的时间。总生存时间 (overall survival,

OS) 定义为从二线方案开始应用 IP 或 CAO 治疗至患者死亡或末次随访时间。不良反应评价参考美国国立癌症研究院通用毒性标准 (NCI-CTC3.0 标准) 分为 I 级~IV 级, 每个周期进行一次评价。

表 1 全部患者的临床特征

Tab 1 Clinical characteristics of all patients

临床特征		IP/n(%) (n=35)	CAO/n(%) (n=21)	P
性别	男	27(77.1)	16(76.2)	1.000
	女	8(22.9)	5(23.8)	
年龄/岁	≥58	21(60.0)	8(38.1)	0.112
	<58	14(40.0)	13(61.9)	
一线方案	EC	20(57.1)	11(52.4)	0.729
	EP	15(42.9)	10(47.6)	
一线治疗效果	完全缓解	1(2.9)	0(0.0)	0.572
	部分缓解	5(14.3)	1(4.8)	
	疾病稳定	4(11.4)	4(19.0)	
	疾病进展	25(71.4)	16(76.2)	
二线治疗前有无接受胸部放疗	有	20(57.1)	13(61.9)	0.726
	无	15(42.9)	8(38.1)	
二线治疗前有无接受脑部放疗	有	30(85.7)	15(71.4)	0.298
	无	5(14.3)	6(28.6)	
二线治疗前分期	局限期	7(20.0)	2(9.5)	0.459
	广泛期	28(80.0)	19(90.5)	
二线治疗前 ECOG PS 评分	0	5(37.5)	3(62.5)	0.946
	1	27(35.9)	17(64.1)	
	2	3(44.4)	1(55.6)	
骨转移	无	27(77.1)	18(85.7)	0.508
	有	8(22.9)	3(14.3)	
肺转移	无	28(80.0)	19(90.5)	0.459
	有	7(20.0)	2(9.5)	
肝转移	无	26(74.3)	16(76.2)	0.873
	有	9(25.7)	5(23.8)	
肾上腺转移	无	30(85.7)	20(95.2)	0.393
	有	5(14.3)	1(4.8)	
脑转移	无	33(94.3)	19(90.5)	0.626
	有	2(5.7)	2(9.5)	
转移灶数量	无	7(20.0)	3(14.3)	
	单个	14(40.0)	12(57.1)	0.713
	多个	14(40.0)	6(28.6)	
治疗间隔/d	<90	25(71.4)	17(81.0)	0.489
	90~180	5(14.3)	2(9.5)	
	>180	5(14.3)	2(9.5)	

1.5 随访 定期采用电话、门诊及住院复查等方式随访, 随访截止时间为 2017 年 4 月 30 日, 其中失访 7 例, 随访率 87.5%。中位随访时间为 6.27 个月。因无法耐受副作用或其他不明原因更改治疗方案者 3 人, 不计入 PFS 分析。

1.6 统计学方法 应用 SPSS21.0 软件进行数据统计分析。患者基线特征组间比较应用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法, 不良反应组间比较应用 Mann-Whitney U 检验, 生存分析及单因素预后分析采用 Kaplan-Meier 法, 并应用 Log-rank 检验, 多因素分析

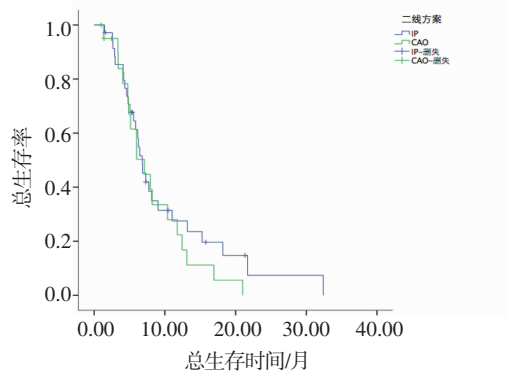
采用Cox风险回归模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

二线治疗中IP组中位化疗周期数为2(1~9个周期),其中完成1周化疗期8例,2周期11例,3周期4例,4周期8例,6周期3例,9周期1例;CAO组中位化疗周期数为2(1~5个周期),其中完成1周期化疗9例,2周期9例,4周期2例,5周期1例。

2.1 近期疗效 二线治疗中,46例患者可评价近期疗效,IP组ORR为24.1%,CAO组23.5%($P=1.000$),IP组DCR为58.6%,CAO组29.4%($P=0.056$)。

2.2 生存结果 二线治疗中,IP组中位PFS为3.0个月,中位OS为6.8个月;CAO组中位PFS为2.6个月,中位OS为7.1个月(图1、2),两组PFS和OS均无统计学差异。IP组6个月生存率45%,1年生存率28%;CAO组6个月生存率50%,1年生存率17%。



$P=0.385$, Log-rank =0.755

图1 IP组与CAO组总生存的Kaplan-Meier曲线

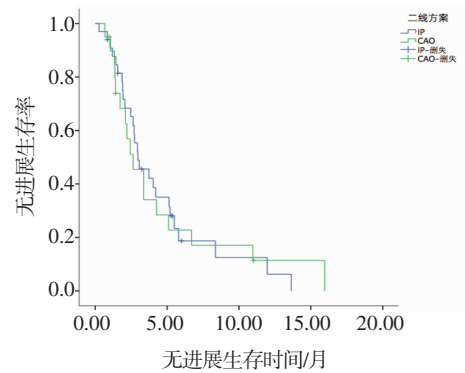
Fig 1 Kaplan-Meier curve of overall survival (OS) for IP or CAO group patients

2.3 不良反应 不良反应分为血液系统毒性和非血液系统毒性,在二线治疗中,两组血液系统毒性的发生率未见统计学差别。IP组的腹泻发生率高于CAO组($P=0.034$),IP组III级~IV级腹泻发生率为20.0%,而CAO组无1例III级~IV级腹泻不良反应($P=0.038$)(表2)。

表2 IP组与CAO组不良反应[n(%)]

Tab 2 Adverse events of IP group and CAO group [n(%)]

不良反应	IP(<i>n</i> =35)				CAO(<i>n</i> =21)				
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	<i>P</i>
血液学毒性									
白细胞减低	2(5.7)	13(37.1)	1(2.9)	1(2.9)	4(19.0)	3(14.3)	3(14.3)	3(14.3)	0.253
中性粒细胞减低	2(5.7)	7(20.0)	3(8.6)	0	7(33.3)	6(28.0)	0	0	0.226
血小板减低	2(5.7)	4(11.4)	1(2.9)	1(2.9)	0	1(4.8)	1(4.8)	0	0.266
贫血	1(2.9)	4(11.4)	2(5.7)	0	0	0	1(4.8)	0	0.214
非血液学毒性									
恶心或呕吐	5(14.3)	2(5.7)	1(2.9)	0	3(14.3)	0	0	0	0.369
腹泻	0	2(5.7)	5(14.3)	2(5.7)	1(4.8)	0	0	0	0.034
脱发	4(11.4)	1(2.9)	0	0	2(9.5)	4(14.3)	1(4.8)	0	0.124



$P=0.913$ Log-rank =0.012

图2 IP组与CAO组无进展生存的Kaplan-Meier曲线

Fig 2 Kaplan-Meier curve of progression free survival (PFS) for IP or CAO group patients

2.4 影响PFS和OS的单因素和多因素分析 接受IP或CAO作为二线治疗方案的患者中,将性别(男 vs.女),年龄(大于等于58岁 vs.小于58岁)、确诊分期(局限期 vs.广泛期)、一线方案(EC vs. EP)、一线疗效(CR+PR+SD vs. PD)、二线前有无脑放疗(有 vs.无)、二线前有无胸放疗(有 vs.无)、初始治疗结束至疾病复发的时间(小于90 d vs. 90~180 d vs. 大于180 d)、二线治疗前分期(局限期 vs.广泛期)、二线治疗前ECOG PS评分(0~1分 vs. 2分)、二线治疗前有无骨转移(有 vs.无)、二线治疗前有无肝转移(有 vs.无)、二线治疗前有无肺转移(有 vs.无)、二线治疗前有无脑转移(有 vs.无)、二线治疗前有无肾上腺转移(有 vs.无)、二线治疗前的转移数量(单个 vs. 多个)、二线治疗前NSE(升高 vs.正常)、二线治疗前ProGRP(升高 vs.正常)、二线治疗前LDH(升高 vs.正常)等,可能影响OS的因素先进行单因素分析,后根据单因素分析结果进行Cox多因素分析。分析后发现二线治疗前ECOG PS评分($P=0.032$)、二线治疗前是否接受胸部放疗($P=0.034$)是接受二线治疗总生存时间的独立预后因素。一线疗效(CR+PR+SD vs. PD)是无进展生存时间的预后因素(表3)。

表 3 对 OS 的多因素预后分析

Tab 3 Overall survival in Cox progression analysis on prognostic factors

	β	SE	$Wald$	P	HR	95.0%CI for HR
二线治疗前接受胸部放疗	0.724	0.342	4.493	0.034	2.063	1.056~4.031
ECOG PS 评分	-1.174	0.548	4.587	0.032	0.309	0.106~0.905

3 讨论

小细胞肺癌对化疗敏感,一线治疗局限期患者有效率为 70%~90%,广泛期患者有效率达 60%~70%,但由于极易复发,目前对于小细胞肺癌二线治疗,单药拓扑替康是唯一被 FDA 批准用于复发性小细胞肺癌治疗的药物,也是许多国家认定的二线标准治疗方案^[6]。但是单药拓扑替康效果并不理想,有效率约 7%~26%,3 度~4 度骨髓抑制发生率达 33%~64%,此外拓扑替康价格较高,因此单药拓扑替康在临床中应用受限。而伊立替康与拓扑替康同为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,在诸多试验结果中,单药伊立替康作为二线治疗方案展现出了良好的效果。此外,根据既往研究结果发现伊立替康联合奈达铂后具有协同增效作用^[7],最新的一项纳入了 8 项临床试验,包含 2 089 名广泛期 SCLC 患者的 Meta 分析^[8],比较了伊立替康联合铂类对比 EP 方案作为一线治疗方案的效果,结果显示伊立替康联合铂类方案组在总生存期和 1 年生存率中显示出优势。并且,一项日本的回顾性研究^[9]分析了 IP 方案治疗复发性 SCLC 的效果,纳入的 12 名患者中有 9 名患者获得部分缓解,有效率达 75%,中位 OS 为 11.1 个月,1 年生存率为 50%。但这项试验为回顾性分析,且纳入样本量过少。另一项由 Sevinc 等^[10]进行的伊立替康联合铂类的研究纳入了 46 名患者,有效率达 17.5%,结果同本研究更加接近。而一项伊立替康作为 SCLC 二线方案的系统性分析^[11]表明,包含伊立替康的方案取得了 27%有效率。本研究中 IP 组有效率为 24.1%,与既往研究结果类似。此外,本课题组对本研究的 CAO 组有效率与既往试验相比,发现研究结果也基本一致。一项对比拓扑替康与 CAO 方案在 SCLC 二线治疗的效果的单中心试验^[12]中,CAO 方案的有效率达 52.9%,拓扑替康组有效率为 22.2%,中位生存期分别为 5.5 个月和 5.0 个月,两组之间并无统计学差异。另一些针对耐药或难治性小细胞肺癌患者的单臂试验^[13-14]中,CAO 组有效率为 13%~28%,而在敏感性小细胞肺癌患者中 CAO 方案有效率为 18%^[15]。本研究纳入了耐药

复发、难治性和敏感性复发的患者,CAO 组有效率达 23.5%,与既往研究结果相近。本试验 IP 组与 CAO 组有效率差异无统计学意义,笔者进一步对敏感复发和耐药、难治性复发患者进行了亚组分析,结果显示在敏感复发组中 IP 方案的有效率为 37.5%,CAO 方案为 25.0%,在耐药和难治性复发人群中 IP 方案和 CAO 方案有效率分别为 19.0%和 23.1%,但差异均无统计学意义,这可能跟纳入的样本量较少有关。此外,另一项研究数据表明,难治及耐药复发患者对药物的 ORR<10%,OS<6 个月^[16],有效率及生存期较敏感复发者明显缩短,纵观本研究纳入的所有患者中,一线治疗后仅有 7 名患者获得缓解,一线治疗有效率 12.5%,显著低于既往研究的一线治疗有效率(60%~80%)。我们分析后考虑这与入排标准筛选造成的选择偏倚有关。因此,本研究得出的结果更倾向于代表难治性复发人群的有效率。

对两组药物安全性进行分析后,发现患者对不良反应均可耐受,二线治疗过程中未出现药物相关性死亡。进一步分析两组 III 级~IV 级不良反应,IP 组严重消化道反应发生率明显高于 CAO 组,但患者均未出现危及生命的电解质紊乱及严重脱水等症状,经对症止泻治疗后患者不良反应症状均能得以纠正。早期诸多试验中伊立替康剂量达到每周 100~125 mg/m²,Morise 等^[17]进行的低剂量伊立替康(60 mg/m²)二线治疗复发 SCLC 研究获得了 32%的有效率,中位生存时间 5.3 个月,III 级~IV 级腹泻发生率仅为 4%。最近一项多中心、开放性随机 III 期临床试验(JCOG0605)^[18]比较了依托泊甙、伊立替康联合铂类与拓扑替康在复发小细胞肺癌患者中的疗效,其中联合药物组 III 级~IV 级腹泻发生率为 8.0%,经过调整伊立替康剂量,患者不良反应均得到控制,并且能获得较好的生存获益。这提示我们可以将调整伊立替康的剂量作为减少药物不良反应的备选方法。

本研究中有 39%的患者接受了三线化疗,其中 IP 组有 13 人接受三线治疗,CAO 组 9 人接受三线治

疗,接受三线治疗后的患者中位生存期为7.9个月,长于未接受三线治疗的患者的6.0个月($P=0.207$),但差别不具有统计学意义。其中CAO组有3位(13.6%)患者接受了IP方案作为三线治疗,4位(18.1%)患者接受伊立替康联合顺铂方案。其余患者中,7位(31.8%)接受紫杉醇联合铂类方案,7位(31.8%)接受了多西他赛联合吉西他滨方案,1位(4.5%)接受了长春瑞滨联合多柔比星方案。可见,接受IP或CAO方案后进展的患者仍能有较好的体力储备进行三线治疗。

对OS进行单因素分析显示,一线治疗前分期、二线治疗前接受胸部放疗、二线治疗前ECOG PS评分是OS的预后因素,但经过多因素分析后表明,二线治疗前ECOG PS评分($P=0.032$)、二线治疗前接受胸部放疗($P=0.034$)是接受二线治疗总生存时间的独立预后因素。Sundstrom等^[19]分析了19种可能影响生存的临床因素,发现二线治疗前PS评分是唯一的预后因素。另一项对SCLC化疗的生存及预后情况的回顾性分析^[20]得出复发时较差的PS评分(PS为3分或4分)是不良的预后因子。患者二线治疗前PS评分越低,接受化疗时的健康储备情况越好,能更好地耐受化疗引起的不良反应。本研究中二线治疗前PS评分为2的患者均为广泛期,而PS评分为0~1的患者中仍有17.3%的患者为局限期,因此不能除外治疗前分期间接影响预后。本试验中接受胸部放疗的患者总生存期较未接受者明显延长,中位总生存期分别为8.2个月和6.0个月($P=0.016$),进一步分析数据发现在接受胸部放疗的患者中,接受同步放疗相比接受序贯放疗的中位总生存期有显著延长,分别为13.2个月和5.6个月($P=0.039$),回顾诸多研究^[21-23]发现无论是局限期还是广泛期,接受胸部放疗的患者均能较未接受者取得更好的生存结果,对于局限期患者,全身化疗早期同步胸部放疗效果优于晚期放疗和序贯放化疗治疗^[24-25],另外,近期文献也证实胸部放疗是SCLC的良好预后因素^[26],由此可见放疗可以尽早应用到SCLC的治疗中。除此之外,本研究中有20例(35.7%)患者二线治疗前检验显示LDH升高,但多因素分析二线治疗前LDH是否异常对总生存无影响($P=0.303$)。

本试验中IP方案与CAO方案在近期有效率和生存方面效果相似,不良反应都可耐受,对于一线治疗失败的患者来说两种方案均能带来生存获益,都可作为二线治疗的备选方案。但在应用IP方案

时需密切关注对腹泻的控制。本文作为单中心、回顾性研究,病例数目十分有限,我们期待更多中心及更多患者纳入分析以便能进一步验证试验结果。最后,对于复发SCLC二线化疗,现有研究进展缓慢,而精准治疗、免疫靶向药物等新型治疗方式逐渐增多,在SCLC治疗中崭露头角,并且中国也已经开展了免疫治疗在SCLC二线治疗的研究,这些结果无不令人期待,将有助于SCLC二线标准治疗的制定。

参考文献:

- [1] Hurwitz J L, McCoy F, Scullin P, et al. New advances in the Second-Line treatment of small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2009,14(10): 986
- [2] Rodriguez E, Lilenbaum R C. Small cell lung cancer: past, present, and future[J]. *Curr Oncol Rep*, 2010,12(5):327
- [3] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002,346(2):85
- [4] Jiang J W, Liang X H, Zhou X L, et al. A Meta-Analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/Platinum with etoposide/Platinum in patients with previously untreated Extensive-Stage small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010,5(6):867
- [5] Lima J P, Dos Santos L V, Sasse E C, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with Platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2010,5(12):1986
- [6] Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N, et al. Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014,6(2):69
- [7] Kanzawa F, Koizumi F, Koh Y, et al. In vitro synergistic interactions between the cisplatin analogue nedaplatin and the DNA topoisomerase I inhibitor irinotecan and the mechanism of this interaction [J]. *Clin Cancer Res*, 2001,7(1):202
- [8] Han D, Wang G, Sun L, et al. Comparison of irinotecan/Platinum versus etoposide/Platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A meta-analysis[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(6, SI):115
- [9] Ohe M, Oshita F, Kenmotsu Y, et al. Nedaplatin and irinotecan for patients with recurrent small cell lung cancer[J]. *J Exp Ther Oncol*, 2012,10(1):65
- [10] Sevinc A, Kalender M E, Altinbas M, et al. Irinotecan as a second-line monotherapy for small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011,12(4):1055
- [11] Zhang M Q, Lin X, Li Y, et al. Irinotecan as a second-line chemotherapy for small cell lung cancer: a systemic analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015,16(5):1993
- [12] Hagmann R, Hess V, Zippelius A, et al. Second-Line therapy of Small-Cell lung cancer: topotecan compared to a combination

(下转第424页)

- measuring intra-abdominal fat volume using helical computed tomography[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(3):398
- [7] 徐玮, 朱正伦, 陈明敏, 等. 腹腔脂肪面积与胃癌病人 D2 淋巴结清扫术后近期结果的关系[J]. *外科理论与实践*, 2015, 20(5):425
- [8] Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. The impact of abdominal shape index of patients on laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer[J]. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2012, 397(3):437
- [9] 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)[J]. *糖尿病天地(临床)*, 2016, 10(9):395
- [10] Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. New criteria for 'obesity disease' in Japan[J]. *Circ J*, 2002, 66(11):987
- [11] Jang Y, Kim O Y, Ryu H J, et al. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in non obese Korean men[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(12):2356
- [12] 朱正伦, 李琛, 陈军, 等. 体质量指数及腰围不影响胃癌病人的短期手术结局[J]. *外科理论与实践*, 2011, 16(1):54
- [13] Gretscher S, Christoph F, Bembenek A, et al. Body mass index does not affect systematic D2 lymph node dissection and postoperative morbidity in gastric cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(4):363
- [14] Lee S S, Ryu S W, Kim I H, et al. Impact of gender and body mass index on surgical outcomes following gastrectomy: an Asia-Pacific perspective[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(1):67
- [15] 江崇民, 张一民, 张彦峰, 等. 中国城镇居民身体脂肪分布及增龄变化规律的研究[J]. *体育科学*, 2008, (8):16
- [16] 王红兵, 王毓彬, 蒲志忠, 等. 不同体质指数直肠癌患者行腹腔镜手术的疗效及预后分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016(1):110
- [17] 杨常印. 不同体质指数直肠癌患者腹腔镜根治术后疗效比较[J]. *中国现代手术学杂志*, 2014, 18(5):339
- [18] 刘林, 王海江, 孟涛, 等. 体质指数增加对腹腔镜直肠癌手术及其临床效果的影响[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(26):2029

(2018-03-16 收稿)

(上接第 419 页)

- treatment with adriamycin, cyclophosphamide and vincristine (A-CO) - a single center experience[J]. *J Cancer*, 2015, 6(11):1148
- [13] Shepherd F A, Evans W K, Maccormick R, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposide-and cisplatin-resistant small cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rep*, 1987, 71(10):941
- [14] Sculier J P, Klastersky J, Libert P, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine with amphotericin B in sonicated liposomes as salvage therapy for small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1990, 26(8):919
- [15] Von Pawel J, Schiller J H, Shepherd F A, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(2):658
- [16] 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 [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10:105
- [17] Morise M, Niho S, Umemura S, et al. Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(9):846
- [18] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):1147
- [19] Sundstrom S, Bremnes R M, Kaasa S, et al. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen)[J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(2):251
- [20] Minami S, Ogata Y, Ihara S, et al. Retrospective analysis of outcomes and prognostic factors of chemotherapy for small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer (Auckland, NZ)*, 2016, 7:35
- [21] Fried D B, Morris D E, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(23):4837
- [22] Slotman B J, Van Tinteren H, Praag J O, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385(9962):36
- [23] Auferin A, Arriagada R, Pignon J P, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7):476
- [24] Pijls-Johannesma M C, De Ruyscher D, Lambin P, et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 4(1):Cd004700
- [25] De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen S M, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7):1057
- [26] Zhou M, Wang Z, Yao Y, et al. Neuron-specific enolase and response to initial therapy are important prognostic factors in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Translat Oncol*, 2017, 19(7):865

(2018-01-08 收稿)