



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# 小细胞肺癌

版本1.2023 — 2022年8月25日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址: [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients) 获取

续

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines 版本 1.2023

## 小细胞肺癌

[NCCN Guidelines索引](#)  
[目录](#)  
[讨论](#)

**\*Apar Kishor P. Ganti, 医学博士, 主席 †**  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**\*Billy W. Loo, Jr., 医学博士, 博士/副主席 §**  
Stanford Cancer Institute

**Michael Bassetti, 医学博士 §**  
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

**Anne Chiang, 医学博士, 博士 †**  
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

**Thomas A. D'Amico, 医学博士 ¶**  
Duke Cancer Institute

**Christopher A. D'Avella, 医学博士 †**  
Abramson Cancer Center  
at the University of Pennsylvania

**Afshin Dowlati, 医学博士 †**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer Center and  
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

**Robert J. Downey, 医学博士 ¶**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Martin Edelman, 医学博士 †**  
Fox Chase Cancer Center

**Charles Florsheim ¥**  
Patient Advocate

**Kathryn A. Gold, 医学博士 †**  
UC San Diego Moores Cancer Center

**Jonathan W. Goldman, 医学博士 † ‡ †**  
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

**John C. Grecula, 医学博士 §**  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**Christine Hann, 医学博士, 博士 †**  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

**Wade Iams, 医学博士 †**  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Puneeth Iyengar, 医学博士, 博士 §**  
UT Southwestern  
Simmons Comprehensive Cancer Center

**Maya Khalil, 医学博士 † †**  
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

**Robert E. Merritt, 医学博士 ¶**  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**Nisha Mohindra, 医学博士 †**  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

**Julian Molina, 医学博士, 博士 ‡ †**  
Mayo Clinic Cancer Center

**Cesar Moran, 医学博士 ≠**  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**Claire Mulvey, 医学博士 ‡ †**  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**Chinh Phan, 骨科医学博士 † †**  
UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Saraswati Pokharel, 医学博士 ≠**  
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**Sonam Puri, 医学博士 † ‡ †**  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**Angel Qin, 医学博士 †**  
University of Michigan Rogel Cancer Center

**Chad Rusthoven, 医学博士 §**  
University of Colorado Cancer Center

**Jacob Sands, 医学博士 †**  
Dana Farber/Brigham and  
Women's Cancer Center

**Rafael Santana-Davila, 医学博士 †**  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

**Michael Shafique, 医学博士 †**  
Moffitt Cancer Center

**Saiana N. Waqar, 医学博士 †**  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

### NCCN

**Carly J. Cassara, 理学硕士**  
**Miranda Hughes, 博士**

‡ 血液科/血液肿瘤科

† 内科

† 肿瘤内科

≠ 病理科

¥ 患者权益代表

† 胸腔内科

§ 放射肿瘤学/放射治疗

¶ 外科/肿瘤外科学

\* 讨论部分编委会成员

[NCCN Guidelines 专家组公开信息](#)

续



### NCCN Guidelines® 小细胞肺癌（版本1.2023）中文版专家组

#### 主译专家

程颖  
吉林省肿瘤医院

#### 专家组成员

张爽  
吉林省肿瘤医院

李慧  
吉林省肿瘤医院

张良  
吉林省肿瘤医院

柳菁菁  
吉林省肿瘤医院

杨长良  
吉林省肿瘤医院

岳丹  
吉林省肿瘤医院

#### 学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



### [NCCN 小细胞肺癌专家组成员 指南更新摘要](#)

[初始评估和分期\(SCL-1\)](#)  
[局限期, 检查和治疗\(SCL-2\)](#)  
[广泛期, 初始治疗 \(SCL-5\)](#)  
[初始治疗后的疗效评价和随访 \(SCL-6\)](#)  
[疾病进展: 后续治疗和姑息治疗\(SCL-7\)](#)

[小细胞肺癌的症状和体征 \(SCL-A\)](#)  
[病理评估原则\(SCL-B\)](#)  
[手术切除原则 \(SCL-C\)](#)  
[支持治疗原则 \(SCL-D\)](#)  
[全身治疗原则 \(SCL-E\)](#)  
[放射治疗原则 \(SCL-F\)](#)

### [分期 \(ST-1\)](#)

肺神经内分泌肿瘤 [参阅神经内分泌和肾上腺肿瘤 NCCN Guidelines](#)

### [缩写 \(ABBR-1\)](#)

**临床试验:** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

查找 NCCN 成员机构: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

**NCCN 对证据和共识的分类:** 除非另有特别说明, 所有推荐均为2A类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

**NCCN 首选分类:** :  
所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



小细胞肺癌 NCCN GUIDELINES 2023 年第 1 版较 2022 年第 2 版的更新内容包括：

### **SCL-1**

- 初始评估
  - ▶ 第7条修改：如果怀疑是局限期或需要明确疾病分期范围，可考虑进行 PET/CT 扫描（颅底至大腿中部）。
  - ▶ 第9条修改：分子分析（仅适用于从未吸烟者从未吸过烟的广泛期 SCLC 患者）。
- 脚注
  - ▶ 新增：应加快 SCLC 检查，尽可能同时进行研究。(亦适用于 SCL-2)。
  - ▶ 修改：对于从未吸烟者从未吸过烟的广泛期 SCLC 患者，可以考虑进行分子分析，以帮助明确诊断和评估潜在靶向治疗方案。

### **SCL-2**

- 补充检查
  - ▶ 新增条款：建议在手术前进行多学科评估
  - ▶ 局限期 I-IIA (T1-2,N0,M0) 途径修改 局限期 临床期：I-IIA (T1-2,N0,M0)
  - ▶ 局限期 IIB-IIIC (T3-4,N0,M0; T1-4,N1-3,M0) 途径修改：局限期 IIB-IIIC (T3-4,N0,M0; T1-4,N1-3,M0)。考虑
  - ▶ 病理纵隔分期（尤其是 cN0），如果其有助于确定 RT 领域。
- 删除脚注：如果患者不适合手术切除或采用非手术治疗，则不需要进行病理纵隔分期。

### **SCL-3**

- 局限期 临床阶段：I-IIA(T1-2, NO, M0)
- 原发治疗
  - ▶ 新增途径：R0
  - ▶ 新增途径：R1/R2
- 辅助治疗，新增 R1/R2 途径：全身治疗+同期 RT

### **SCL-3A**

- 新增脚注：如果开始 SABR 的时间会延长，则可以先开始全身治疗。

### **SCL-6**

- 局限期辅助 RT 修改：预防性颅内照射 (PCI) 或考虑 MRI 脑部监测
- 监测，第 4 条修改：MRI（首选）或 CT 脑部造影，出现临床指征（无论 PCI 状态如何）时，第 1 年每 3-4 个月一次，第 2 年和第 2 年后每 6 个月一次。
- 脚注
  - ▶ 脚注修改：体能差或神经认知功能受损的患者，不建议使用 PCI。前瞻性试验中已观察到 PCI 术后老年人(≥60岁)认知能力下降情况增加；应与这些患者仔细讨论 PCI 对比密切 MRI 监测的风险和益处。
  - ▶ 脚注修改：对于在病理 I 期 (T1-2,N0,M0) I-IIA(T1-22, N0, M0) SCLC 行病理根治性治疗完全切除术的患者，PCI 的益处未知尚不清楚。请参阅《手术切除原则》(SCL-G) 和《放射治疗原则》(SCL-F)。

### **SCL-B 1/2**

- 新增病理评估子项：不吸烟、轻度吸烟 (<10支/天) 的患者，或因病理上的困境，在少数情况下考虑进行分子检测。

更新

续



### **SCL-C**

- 修订第 2 条，第 2 小条：接受决定性手术切除的患者，首选进行肺叶切除术合并纵隔淋巴结清扫或系统性淋巴结采样。
- 新增第 3 条：不吸烟患者，活检时推测为小细胞癌的小病灶应予以切除，因为它们可能是被误诊的类癌（见神经内分泌和肾上腺肿瘤 NCCN Guidelines）。
- 新增第 5 条：之前没有活检的患者，可能会对 SCLC 进行术中诊断
- 第 5 条
  - ▶ 新增第 1 小条：应首先对纵隔和腹腔进行完整的结节清除。建议用进行纵隔淋巴结清扫或系统淋巴结取样冰冻切片，以评估疾病程度和整体疾病负担。
  - ▶ 新增第 2 小条：如果原发部位和淋巴结看起来可以切除，进行解剖性切除，最好是肺叶切除。如果需要包括结节转移性疾病，则不应行肺切除术。
- 修订第 7 条：行病理 I 期（T1-2a,N0,M0）根治性治疗的患者，PCI 的益处未知不清楚；请参阅 SCL-F 1-4A（T1-2,N0,M0）SCLC；考虑 PCI 或脑 MRI 监测 N0，这些患者发生脑转移的风险比晚期局限期 SCLC（LS-SCLC）患者低，因此可能不会从 PCI 中获益。然而，对于完全切除后发现病理分期为 II 或 III 期的 SCLC 患者，PCI 可能会有好处；因此，在辅助治疗后，建议这些患者使用 PCI。4,5 不建议对体能欠佳或神经认知功能受损的患者进行 PCI 治疗。6 这个问题正在 NCI 合作组试验 SWOG S1827/MAVERICK 中进行评估（脑部 MRI 监测±PCI）。该试验包括接受手术切除的人群。网址 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034>

### **SCL-E 2/5**

- 对 SCLC 后续全身治疗表进行了广泛的修订。
- 脚注
  - ▶ 增加脚注：SCL-E 1 所示，如果无病间隔时间为 3-6 个月，应考虑重新采用原方案或类似的以铂类为基础的方案。
  - ▶ 增加脚注：见 SCL-E 1 中的治疗方案。

### **SCL-F 1/6**

- 一般原则，第 5 条修改：有用的参考资料包括 ACR 适宜性标准，查阅网址\*：<http://www.acr.org/quality-safety/appropriateness-criteria> ASTRO 指南。
- 一般治疗信息，局限期，第 4 条修改：靶区定义：应根据治疗前的 PET 扫描和 CT 扫描，以及任何阳性活检结果来确定 RT 靶区。最好在 4 周内及治疗前不超过 8 周进行 PET/CT 检查。理想情况下，应在治疗位置进行 PET/CT 检查。

### **SCL-F 2/6**

- 局限期
  - ▶ 修改第 1 条：从历史上看，临床上未受累的纵隔结节被纳入 RT 靶区，而未受累锁骨上结节一般不纳入。选择性结节照射（ENI）的共识正在逐渐形成。一些较新的回顾性和前瞻性系列研究表明，不采取 ENI 时，孤立性淋巴结复发的发生率很低（0%-11%，大多数 <5%），尤其是结合 PET 分区/靶向定义时（1.7%-3%）。目前最近的前瞻性临床试验（包括 CALGB 30610/RTOG 0538 和 EORTC 08072 [CONVERT] 试验）中，未采取 ENI。将同侧胆囊纳入靶区，即使没有严重受累，这些试验之间也存在差异，但可能是合理的。
  - ▶ 修改第 3 条，第 3 小条：如果每天一次常规分次 RT，应使用较高剂量的 66-70Gy 为首选。两项随机 II 期试验没有证明每天 2Gy，6.5 周，66Gy（欧洲 CONVERT 试验）或每天 2Gy，7 周，70Gy（CALGB 30610/RTOG 0538）比一天 2 次，3 周，45Gy 更具优势，但总生存率和毒性相似。

更新

续



**SCL-F 3/6**

## • 广泛期

- ▶ 第1条修改：巩固性胸部放射治疗的剂量和分割应个体化，范围在 30Gy/10f(qd) 至 60Gy，每天 30 次，或在这个范围内的同等治疗方案用于干预期寿命较长患者的根治性剂量方案
- ▶ 第2条修改：根据两项随机试验，化疗期间和化疗后接受免疫治疗是一线方法，但这些研究并不包括巩固性胸腔放疗。然而，对于上述的一些选择性患者，在维持免疫治疗期间或之前，可以考虑在化疗-免疫治疗之后进行胸部放疗（目前尚无最佳测序安全性的数据）。RAPTOR/NRG LU007试验正在评估化疗免疫治疗背景下胸部放疗的获益。

## • 预防性脑照射

- ▶ 第1条修改：既往临床试验的meta分析显示：对初始治疗反应良好的局限期小细胞肺癌患者，PCI能够减少脑转移和提高总生存。值得注意的是，过去作为支持建议LS-SCLC行PCI的证据基础的研究，均未采用脑部MRI分期，也未采用PET扫描进行整体分期。然而，在已经明确治疗的I期SCLC患者中，PCI的益处尚不清楚。
- ▶ 第3条修改：对于已经接受根治性治疗的非常早期（即病理分期为I-IIA期[T1-2,N0,M0]）的LS-SCLC患者，PCI的益处尚不清楚。建议或可以考虑对N0期进行PCI治疗。这些患者发生脑转移的风险低于晚期LC-SCLC患者，可能无法从PCI中获益。未接受PCI的患者应进行脑部MRI监测。然而，PCI可能对完全切除后发现病理分期为IIB或III期的SCLC患者有益；因此，建议这些患者在接受辅助性系统治疗后进行PCI。不建议对体能不佳或神经认知功能受损的患者进行PCI治疗。正在进行的NCI合作组试验SWOG S1827/MAVERICK（脑MRI监测±PCI）正在对这个问题进行评估，该试验纳入了接受手术切除的人群。[https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034)
- ▶ 第5条修改：神经认知功能：高龄和高剂量是发生慢性神经毒性最重要的预测因素。在RTOG 0212试验中，年龄超过60岁的患者当中有83%的患者在PCI后12个月后发现慢性神经毒性，而年龄小于60岁的患者中仅有56%（P=0.009）。对于PS评分差或神经认知功能受损的患者，不建议行PCI。关于PCI在神经认知功能正常的进行MRI和PET分期的SCLC中的作用，是持续争论的主题（特别是局限期），SWOG S1827/MAVERICK III期试验正在评估在局限期和广泛期中比较PCI（积极对照组）与MRI监测（试验组）。同时进行全身治疗和高总RT剂量(>30 Gy)的患者应避免接受PCI。

**SCL-F 4/6**

## • 脑转移

- ▶ 第1条修改：脑转移患者通常应常规接受全脑放疗（WBRT）；然而，脑转移数量较少的患者可以考虑行立体定向放射治疗/立体定向放射外科治疗（SRT/SRS）。目前的一项随机试验NRG CC009正在比较SRS和海马保留WBRT加美金刚在这种情况下的疗效。
- ▶ 第4条修改：对于一些预后较好的患者（例如：预期寿命≥4个月），首选使用IMRT行保护海马的WBRT加使用美金刚，这样可比常规脑放疗加使用美金刚更少发生认知功能衰竭。然而，在NRG CC001研究中，距离海马5mm范围内存在转移、存在软脑膜转移、和存在其它高风险特征的患者，不符合行保护海马的WBRT的条件。



### 诊断

### 初始评价<sup>a,b</sup>

### 分期

小细胞肺癌 (SCLC)  
或合并 SCLC/非小  
细胞肺癌 (NSCLC)  
原发或转移部位活检  
或细胞学检查

- 病史和体征(H&P)<sup>c</sup>
- 病理学评估<sup>d</sup>
- 全血细胞计数 (CBC)
- 电解质, 肝功能检查 (LFTs), 血尿素氮 (BUN), 肌酐
- 胸部/腹部/骨盆增强 CT
- 脑部 MRI<sup>a,e</sup> (首选) 或增强CT
- 如果疑似局限性或需要进一步明确分期, 考虑PET/CT 扫描 (颅底至大腿中部) <sup>a,f</sup>
- 戒烟咨询和干预。
- 参见 [NCCN戒烟指南](#)。
- 分子谱分析 (仅用于广泛期的不吸烟者) <sup>g</sup>

局限性 (TNM分期见  
[ST-1](#))

[见辅助检查  
\(SCL-2\)](#)

广泛期 (TNM分期见  
[ST-1](#))

[见初始治疗  
\(SCL-5\)](#)

<sup>a</sup> 如果确定了广泛分期, 可选择进一步分期评价。但是, 所有患者均应进行脑MRI成像 (首选) 或增强CT。

<sup>b</sup> SCLC 检查应加快进行, 并尽可能同时进行平行研究。

<sup>c</sup> [参见小细胞肺癌\(SCL-A\)的体征和症状。](#)

<sup>d</sup> [S参见病理学检查原则\(SCL-B\)。](#)

<sup>e</sup> 脑MRI在识别脑转移瘤方面比CT更敏感, 优于CT。

<sup>f</sup> 如果PET/CT不可用, 可使用骨扫描识别转移病灶。建议对PET/CT检测到的改变分期的病灶进行病理学确认。

<sup>g</sup> 在从未吸烟者的广泛期SCLC患者中可考虑进行分子谱分析, 以帮助明确诊断并评估潜在的靶向治疗方案。

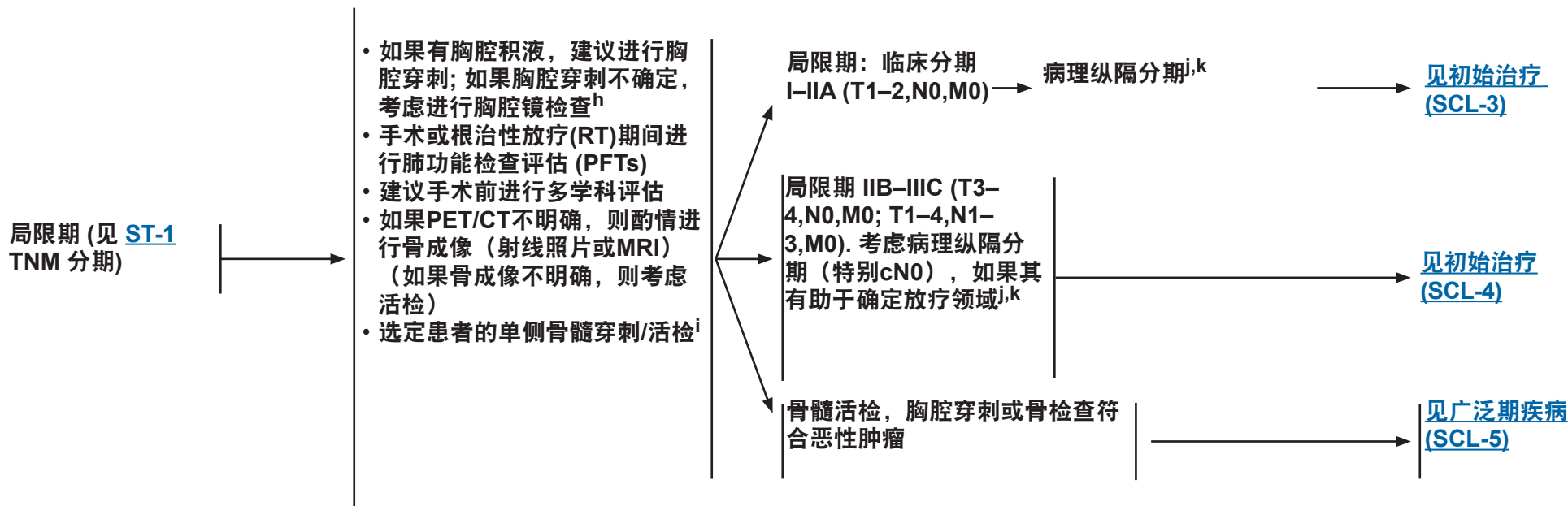
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。





## 分期

辅助检查<sup>b</sup>

<sup>b</sup> SCLC检查应加快进行，并尽可能同时进行平行研究。

<sup>h</sup> 虽然肺癌患者的大多数胸腔积液是由于肿瘤所致，但也有少数患者的胸水多次细胞病理学检查肿瘤呈阴性，且胸水不是血性的，不是渗出液。当这些因素和临床判断表明积液与肿瘤无关时，应将积液作为分期因素排除。使用相同的标准对心包积液进行分类。

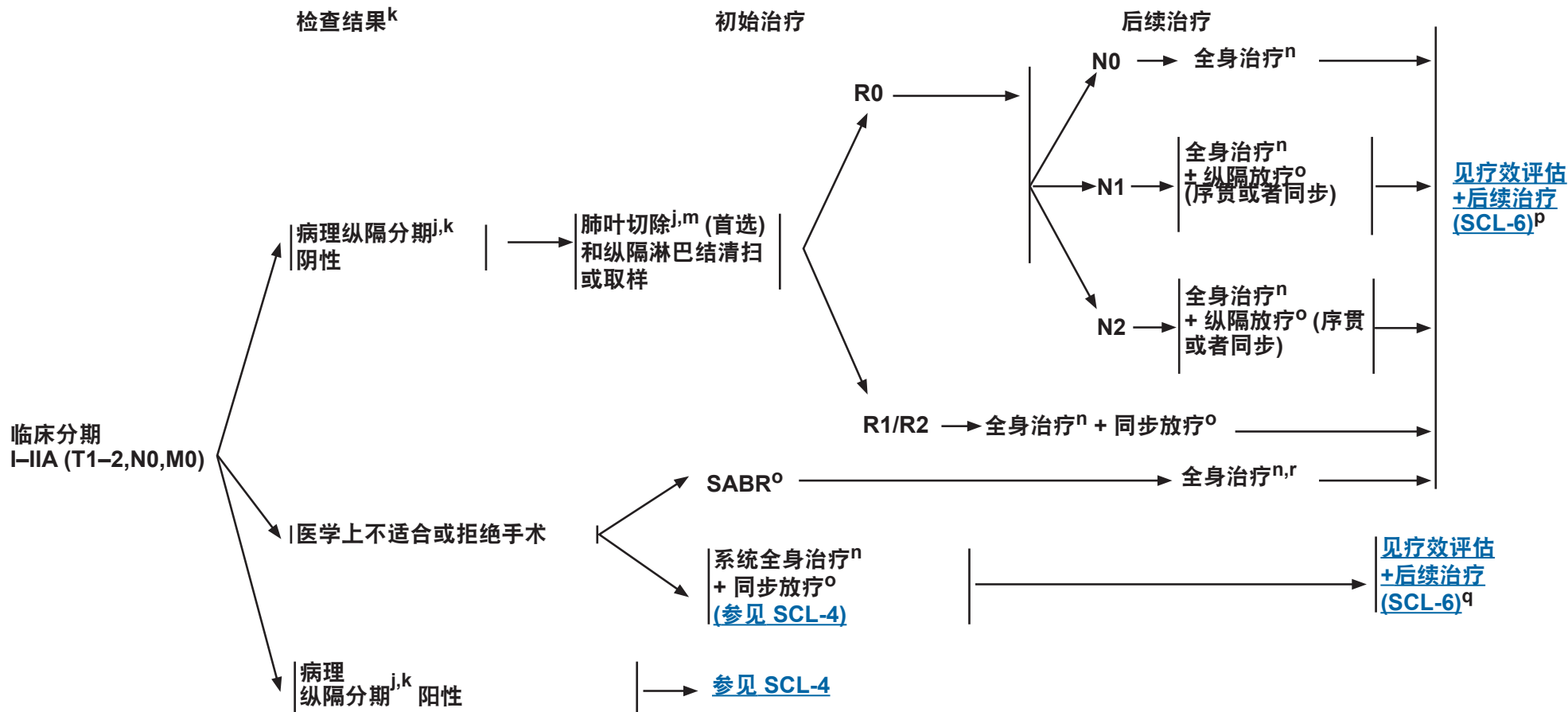
<sup>i</sup> 选择的标准包括：外周血涂片中的有核红细胞(RBC)、中性粒细胞减少症或提示骨髓浸润的血小板减少症。

<sup>j</sup> [参见手术切除原则\(SCL-C\)](#)。

<sup>k</sup> 纵隔分期程序包括纵隔镜检查、纵隔切开术、支气管内或食管超声引导活检和电视辅助胸腔镜检查。如果内镜下淋巴结活检阳性，则不需要额外的纵隔分期。如果患者不适合手术或者不愿意手术治疗则不推荐进行病理纵隔分期检查。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



[Footnotes \(SCL-3A\)](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
 临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



j [参见手术切除原则\(SCL-C\)](#)。

k 纵隔分期程序包括纵隔镜检查、纵隔切开术、支气管内或食管超声引导活检和电视辅助胸腔镜检查。如果内镜下淋巴结活检阳性，则不需要额外的纵隔分期。如果患者不适合手术或者不愿意手术治疗则不推荐进行病理纵隔分期检查。

m 选择的患者可采用全身治疗/RT作为手术切除的替代方法。

n [参见全身治疗原则\(SCL-E\)](#)。

o [参见放射治疗原则\(SCL-F\)](#)。

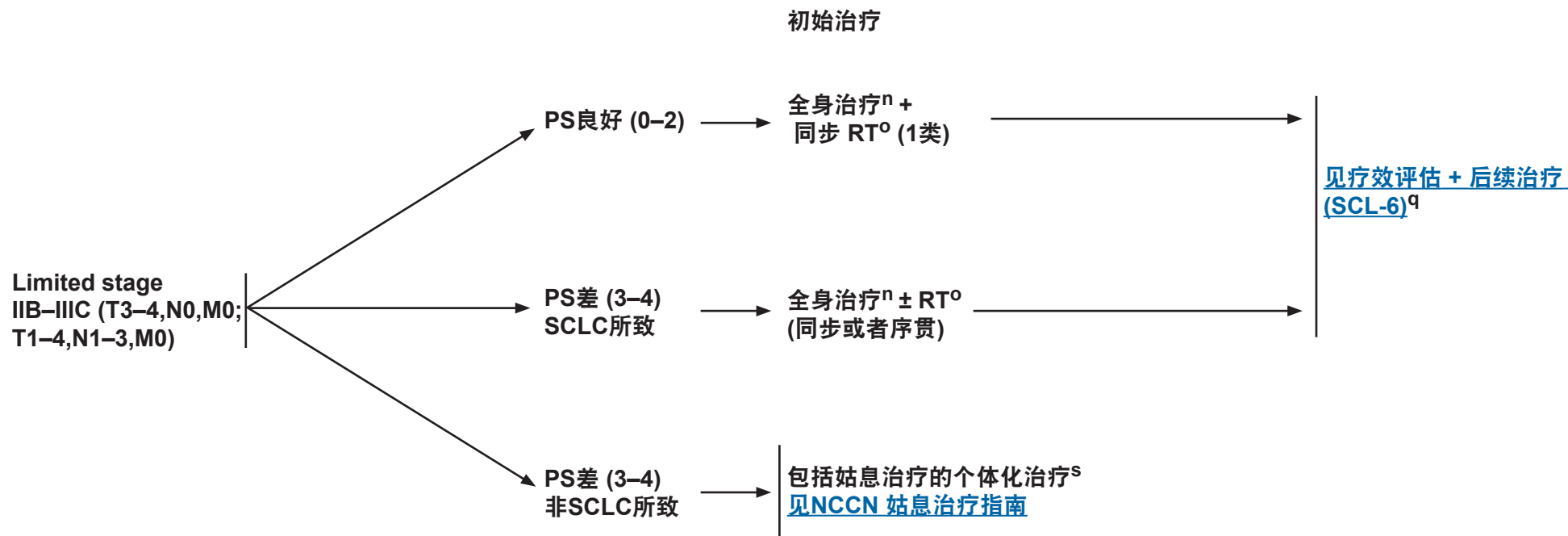
p 对于接受辅助全身治疗±RT的患者，应仅在完成辅助治疗后进行疗效评估 (SCL-6)；在辅助治疗期间不得重复扫描以评估疗效。

q 对于接受全身治疗 + 同步RT的患者，应仅在完成初始治疗后进行疗效评估 (SCL-6)；在初始治疗期间不重复扫描以评估疗效。对于接受单独全身治疗或序贯全身治疗后RT的患者，应在每2个全身治疗周期后和治疗完成时通过胸部/腹部/骨盆CT造影进行评估 (SCL-6)。

r 如果 SABR 启动的时间延长，可以先启动全身性治疗。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



<sup>n</sup> 参见全身治疗原则(SCL-E)。

<sup>o</sup> 参见放射治疗原则(SCL-F)。

<sup>q</sup> 对于接受全身治疗 + 同步RT的患者，应仅在完成初始治疗后进行缓解评估 (SCL-6); 在初始治疗期间不重复扫描以评估缓解。对于接受单独全身治疗或序贯全身治疗后RT的患者，应在每2个全身治疗周期后和治疗完成时通过胸部/腹部/骨盆CT造影进行缓解评估 (SCL-6)。

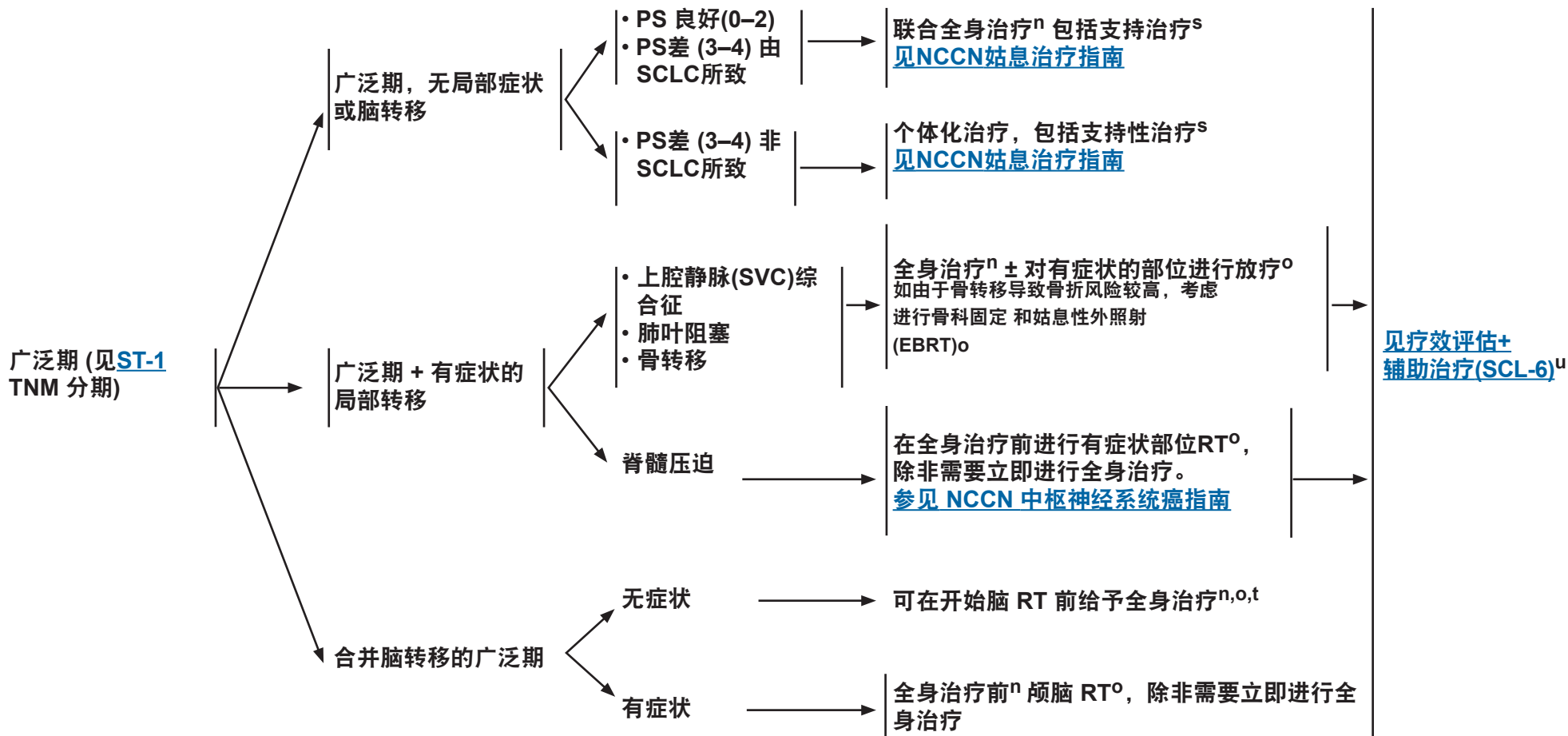
<sup>s</sup> 参见支持治疗原则 (SCL-D)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



分期

初始治疗



<sup>n</sup> 参见全身治疗原则(SCL-E)。

<sup>o</sup> 参见放射治疗原则(SCL-F)。

<sup>s</sup> 参见支持治疗原则(SCL-D)。

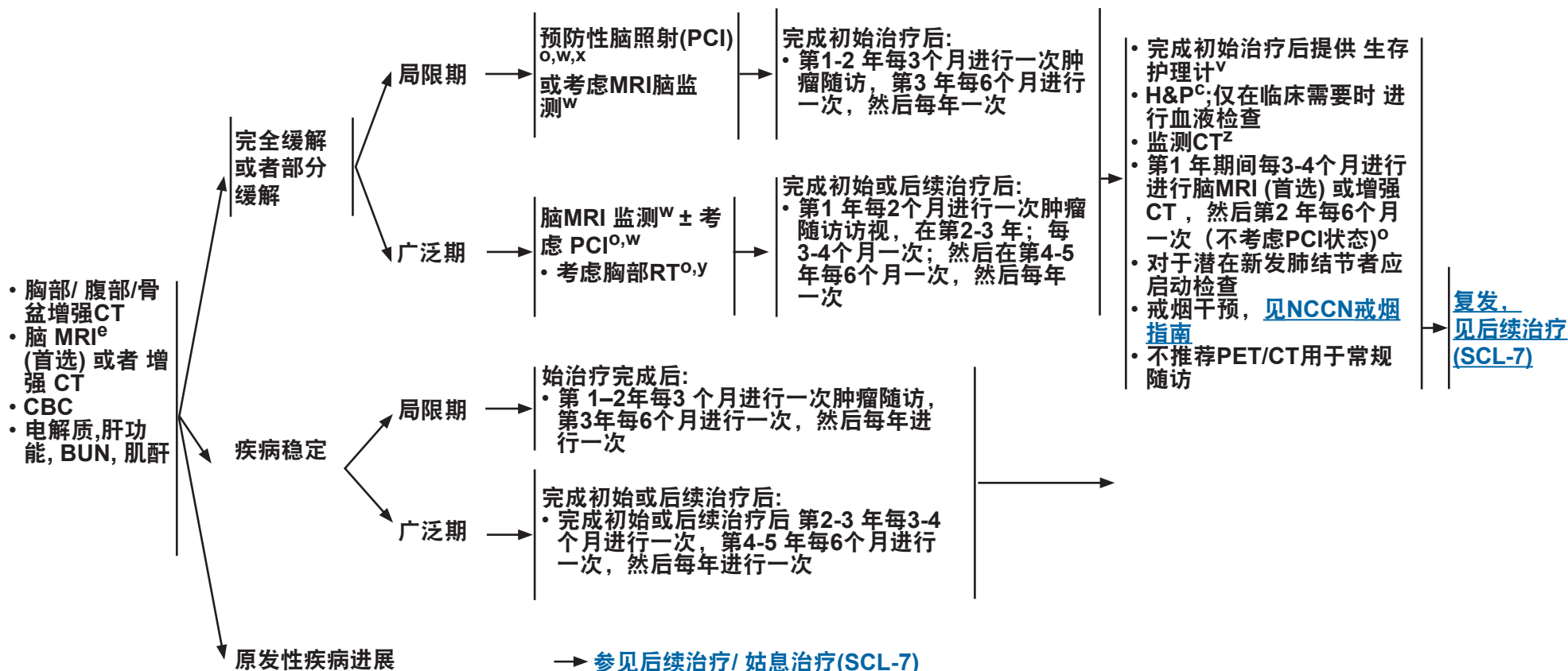
<sup>t</sup> 应在每2个全身治疗周期后重复进行脑部MRI (首选) 或增强CT检查, 直至开始脑部RT或完成全身治疗, 以先发生者为准 (见SCL-6)。如果全身治疗期间脑转移进展, 应在完成全身治疗前开始脑RT。参见放射治疗原则(SCL-F)。

<sup>u</sup> 全身治疗期间, 每2-3个周期和完成治疗时行胸/腹/盆增强CT进行疗效评估(SCL-6)。

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 初始治疗后疗效评估



<sup>C</sup> 参见小细胞肺癌(SCL-A)的体征和症状。

<sup>e</sup> 脑MRI在识别脑转移瘤方面比CT更敏感, 优于CT。

<sup>O</sup> 参见放射治疗原则(SCL-F)

<sup>V</sup> 参见NCCN姑息治疗原则。

<sup>W</sup> 不推荐用于体能状态较差或神经认知功能受损的患者。在前瞻性试验中, 在老年人(≥60岁)中观察到PCI后认知功能下降增加; 应与这些患者仔细讨论PCI与密切监测的风险和获益。

<sup>X</sup> 在病理I期(T1-2、N0、M0)SCLC接受完全切除的患者中, PCI的受益尚不清楚 参见手术切除原则(SCL-C)。

<sup>Y</sup> 在选定的患者中进行胸部序贯RT, 尤其是对全身治疗有反应的残留胸部疾病和低体积胸外转移性疾病患者。

<sup>Z</sup> 大多数NCCN成员机构, 每2-6个月使用一次胸部±腹部/骨盆CT (通常发生在1-2年, 此后较少)。

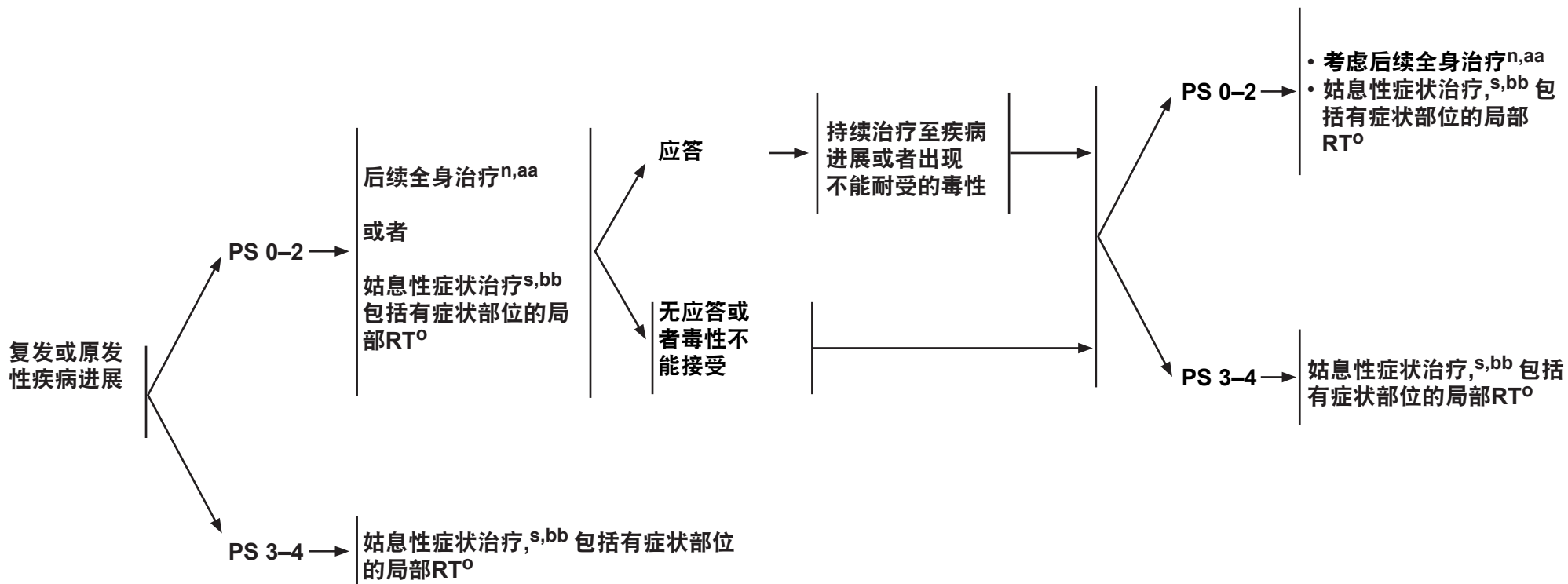
注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



疾病进展

后续治疗/姑息治疗



<sup>n</sup> 参见全身治疗原则(SCL-E)。

<sup>o</sup> 参见放射治疗原则(SCL-F)。

<sup>s</sup> 参见支持治疗原则(SCL-D)。

<sup>aa</sup> 应在每2-3个全身治疗周期后通过胸部/腹部/骨盆CT造影进行疗效评估。

<sup>bb</sup> 参见NCCN姑息治疗原则。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 小细胞肺癌的症状和体征

### 原发肿瘤局部生长引起的症状和体征

- 咳嗽 – 支气管内刺激, 支气管压迫
- 咯血 – 通常为**中心型**或**空洞性**病变
- 哮鸣 – 部分**阻塞性**支气管内病变
- 发热 – 术后肺炎
- 呼吸困难 – 支气管阻塞, 肺炎, 胸腔积液

### 原发肿瘤侵袭或区域淋巴结转移引起的症状和体征

- 声音嘶哑 – 肿瘤侵犯或主肺动脉窗淋巴结肿大导致的**左侧声带麻痹**
- 膈肌抬高 – 由于**膈神经**压迫
- 吞咽困难 – 由于**食管**压迫
- 胸痛 – 累及**胸膜**或**胸壁**, 常为**钝痛**和**非局部性疼痛**
- **SVC综合征** – 因局部侵入**纵隔**或**右气管旁**区域淋巴结转移所致
- **心包积液**和**填塞**
- **颈部**或**锁骨上**淋巴结肿大

### 胸外（血源性）转移引起的症状和体征

- **脑转移**:
  - ▶ 头痛、局部无力或麻木、意识模糊、言语不清、步态不稳、共济失调
- **软脑膜转移**:
  - ▶ 头痛、精神错乱、颅神经麻痹、复视、言语不清、根性背痛、脊髓压迫
- **肾上腺转移**:
  - ▶ **中背部**或**侧腹部疼痛**, 肋椎角压痛
  - ▶ 由于肿瘤受累而导致**肾上腺功能不全**是罕见的
- **肝转移**:
  - ▶ **右上腹疼痛**或**压痛**、**黄疸**、**乏力**、**发热**、**肝肿大**
- **骨转移**:
  - ▶ **骨痛**
  - ▶ **脊髓压迫**—背痛、肌无力、麻木、感觉异常、失去对肠道和膀胱的控制
- **体质**:
  - ▶ **厌食/恶病质**—**体重减轻**
  - ▶ **乏力**

注：除非另有说明，否则所有建议均为**2A类**。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

续

SCL-A  
1/2



## 小细胞肺癌的症状和体征

### 副瘤综合征的症状和体征

- 存在并不意味着转移或不可治愈
- 内分泌:
  - ▶ 由异位分泌肽类激素所致
  - ▶ 抗肿瘤治疗成功后通常可逆的
  - ▶ 抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH):
    - ◇ 异位加压素（抗利尿激素，ADH）分泌
    - ◇ 5%–10%的小细胞肺癌临床出现显著的低钠血症
    - ◇ 乏力、意识模糊、迟钝、血容量不足、恶心
    - ◇ 低钠血症、正常血容量、低血浆渗透压、不适当浓缩尿渗透压、甲状腺和肾上腺功能正常
  - ▶ 库欣综合征:
    - ◇ 异位促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌
    - ◇ 体重增加、满月脸、高血压、高血糖症、全身无力
    - ◇ 血清皮质醇和ACTH升高、高钠血症、低钾血症、碱中毒
- 神经系统：所有特定综合征均罕见
  - ▶ 如果怀疑出现神经系统副瘤综合征，考虑进行全面的副瘤抗体检查
  - ▶ 亚急性小脑变性（抗Yo抗体）—共济失调、构音障碍
  - ▶ 脑脊髓炎（ANNA-1[抗-Hu]抗体）—意识模糊、迟钝、痴呆
  - ▶ 感觉神经病变（抗背根神经节抗体）—疼痛、感觉缺失
  - ▶ Eaton-Lambert 综合征（抗电压门控钙通道抗体）—无力、自主神经功能障碍
  - ▶ 癌症相关视网膜病变（抗recoverin抗体）—视力丧失、光敏性
- 血液学:
  - ▶ 慢性病性贫血
  - ▶ 类白血病反应—白细胞增多
  - ▶ Trousseau 综合征—游走性血栓性静脉炎

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 病理评估原则

## 病理评估

- 进行病理学评估，以确定肺肿瘤的组织学分类和相关的分期参数。
- 世界卫生组织（WHO）肿瘤分类系统为肺部肿瘤的分类提供了基础，包括组织学亚型、分期因素、临床特征、分子特征、遗传学和流行病学。<sup>1-3</sup>
- SCLC是一种低分化的神经内分泌癌。由于在流行病学、遗传学、治疗和预后存在显著差异，因此区分SCLC与其他神经内分泌肿瘤，尤其是典型和非典型类癌非常重要。<sup>4-6</sup>
- 可以在质量好的组织学样本上通过高质量的苏木精-伊红（H&E）染色切片或保存完好的细胞学样本进行SCLC诊断。
  - ▶ SCLC的特征是蓝色小细胞，胞质少，核浆比高，染色质颗粒状，核仁缺失或核仁不明显。
  - ▶ SCLC细胞呈圆形、椭圆形或纺锤形，具有可塑性和高核分裂计数。<sup>7-9</sup>
  - ▶ 区分SCLC和大细胞神经内分泌癌（LCNEC）最有帮助的特征是SCLC中的高核质比和核仁稀少。
- 非常有必要仔细计数核分裂，因为它是区分SCLC与典型和非典型类癌的最重要的组织学标准。
  - ▶ SCLC (> 10个核分裂象/2 mm<sup>2</sup>视野)；非典型类癌 (2–10个核分裂象/2 mm<sup>2</sup>视野)；典型类癌 (0–1个核分裂象/2 mm<sup>2</sup>视野)。
  - ▶ 应在最高活性区域和每2 mm<sup>2</sup>视野（而不是每10个高倍视野）计算核分裂。
  - ▶ 在接近定义的临界值，即2个或10个核分裂/2 mm<sup>2</sup>的肿瘤中，应至少计数3个2 mm<sup>2</sup>视野，并使用计算平均值（而不是单个最高核分裂计数）来确定总体核分裂率。<sup>1,2</sup>
- SCLC通常与坏死相关。但在非典型类癌中也可见坏死，通常为点状。计数核分裂象有助于区分这两个实体肿瘤。
- 复合型SCLC包括SCLC组织学和NSCLC组织学（鳞状细胞、腺癌、梭形细胞/多形性和/或大细胞）。不需要NSCLC组织学成分具有最低比例，任何百分比的NSCLC与SCLC同时存在时，均可称为复合型SCLC，但与LCNEC组合除外，至少10%的肿瘤显示LCNEC形态时，才可归类为复合型SCLC和LCNEC。<sup>1</sup>
- Consider molecular testing in rare cases for patients who do not smoke, lightly smoke (<10 cigarettes/day), or for pathologic dilemma.

## 免疫组化染色

- 免疫组化对诊断有限样本的SCLC有很大帮助。<sup>5,7</sup>
  - ▶ 几乎所有的SCLC对具有广泛反应性的细胞角蛋白抗体混合物呈阳性，如AE1/AE3和CAM5.2<sup>1,10</sup>
  - ▶ 大多数SCLC对神经内分泌分化标记物有反应，包括胰岛素瘤相关蛋白1（INSM1）、CD56/NCAM、突触素和嗜铬粒蛋白A。低于5%的SCLC为所有神经内分泌标记物表达阴性。<sup>11,12</sup>
  - ▶ 甲状腺转录因子-1（TTF-1）在85%~90%的SCLC中呈阳性表达。<sup>13-16</sup>
  - ▶ 使用Napsin A作为腺癌的标记物，p40或p63作为鳞状分化的标记物，额外的免疫组化标记物可用于区分SCLC与低分化的NSCLC和混合癌。然而需要注意的是，p40和p63可能在SCLC中呈局灶阳性表达。
- Ki-67免疫染色非常有助于区分SCLC和类癌，尤其是在有破碎或坏死肿瘤细胞的小活检样本中，难以计数核分裂。<sup>4,5</sup>
  - ▶ SCLC的Ki-67增殖指数通常为50%-100%。<sup>1</sup>

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献  
见SCL-B/2/

SCL-B  
1/2





### 病理评估原则——参考文献

- <sup>1</sup> Travis WD, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2015.
- <sup>2</sup> Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2015;10:1240-1242.
- <sup>3</sup> Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al and WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260.
- <sup>4</sup> Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9:273-284.
- <sup>5</sup> Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187.
- <sup>6</sup> Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2013;21:1-16.
- <sup>7</sup> Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii65-vii71.
- <sup>8</sup> Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003;30:3-8.
- <sup>9</sup> Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-1197.
- <sup>10</sup> Masai K, Tsuta K, Kawago M, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21:292-297.
- <sup>11</sup> Rooper LM, Sharma R, Li QK, et al. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1561-1569.
- <sup>12</sup> Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol* 2020;96:8-33.
- <sup>13</sup> Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1217-1223.
- <sup>14</sup> Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000;36:415-420.
- <sup>15</sup> Lantuejoul S, Moro D, Michalides RJ, et al. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1267-1276.
- <sup>16</sup> Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:194-203.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 手术切除原则

- 被诊断为I-IIA期SCLC患者不足 5%。
- 标准分期评价（包括胸部和上腹部CT、脑成像和PET/CT成像）后临床分期为I-IIA期(T1-2,N0,M0)的SCLC患者最有可能从手术中获益。<sup>1,2</sup>
  - ▶ 手术切除前，所有患者应接受纵隔镜检查或其他纵隔手术分期，以排除隐匿性淋巴结疾病。这也可能包括内镜分期手术。
  - ▶ 对于接受最终手术切除的患者，肺叶切除术加纵隔淋巴结清扫术是首选手术术式。
- 不吸烟患者，活检时推测为小细胞癌的小病灶应予以切除，因为它们很可能是误诊的类癌（见[神经内分泌和肾上腺肿瘤NCCN Guidelines](#)）。
- 如果侵袭性纵隔淋巴结分期为阴性，对于经过选择的T3（基于大小），N0的SCLC患者，可考虑手术。
- Intraoperative diagnosis of likely SCLC in a patient with no prior biopsy
  - ▶ 建议行纵隔淋巴结清除或系统淋巴结冰冻切片取样，以评估疾病程度和疾病的总体负担。
  - ▶ 如果原发部位和淋巴结看起来可以切除，进行解剖性切除，最好是肺叶切除。如果需要包括结节转移性疾病，则不应进行肺切除。
- 接受完全切除的患者应接受术后全身治疗；<sup>3</sup> 无淋巴结转移患者仅做全身治疗；N2或N3淋巴结转移的患者应在术后行同步或序贯全身治疗及纵隔放疗；N1淋巴结转移的患者可考虑行术后纵隔放疗。
- 在接受完全切除后病理为I期(T1-2, N0, M0)的SCLC患者中，PCI的获益情况仍不明确；见 [SCL-F](#)。

<sup>1</sup> Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. Chest 1994;106:320S-323S.

<sup>2</sup> Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term survival after surgery compared with concurrent chemoradiation for node-negative small cell lung cancer. Ann Surg 2018;268:1105-1112.

<sup>3</sup> Yang CE, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34:1057-1064.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



### 支持治疗原则

- 戒烟建议、咨询和药物治疗
  - ▶ 采用 5 A 的框架: 询问, 建议, 评估, 协助, 安排 (<https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/tobacco/5steps.html>)
  - ▶ [参见 NCCN 戒烟指南](#)
- 在全身治疗同步RT期间, 不建议使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) (不使用GM-CSF为1类)。<sup>1</sup>
- 当给予含铂/依托泊苷±免疫检查点抑制剂的方案或含托泊替康的方案时, 可预防性选择应用曲拉西利或G-CSF, 以降低化疗诱导的骨髓抑制的发生率。
- 抗利尿激素分泌异常综合征 SIADH
  - ▶ 限制液体
  - ▶ 有症状的患者输注生理盐水
  - ▶ 抗肿瘤治疗
  - ▶ 去甲金霉素
  - ▶ 血管加压素受体抑制剂 (即conivaptan、托伐普坦) 治疗难治性低钠血症
- 库欣综合征
  - ▶ 考虑使用酮康唑。如果无效, 考虑使用美替拉酮。
  - ▶ 在开始抗肿瘤治疗前尽量控制病情。
- 软脑膜疾病: [参见中枢神经系统肿瘤NCCN Guidelines](#)
- 疼痛管理: [参见成人癌症疼痛NCCN Guidelines](#)
- 恶心/呕吐: [参见NCCN 止吐指南](#)
- 心理社会困扰: [参见心理痛苦的处理NCCN Guidelines](#)
- [参见NCCN 姑息治疗指南](#)

<sup>1</sup> Bunn PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1995;13:1632-1641.

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗原则****局限期SCLC的初始或辅助治疗:**

**推荐进行4个周期的全身治疗。**  
同步RT期间，化疗计划周期长度应为每21-28天。  
在全身治疗+RT期间，推荐使用顺铂/依托泊苷（1类）。  
在同步全身治疗+RT期间不建议使用粒细胞集落刺激因子（不使用GM-CSF为1类证据）。<sup>1</sup>

**优选方案**

- 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>2</sup>
- 顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> d1 + 依托泊苷 120 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>3</sup>

**其他推荐方案**

- 顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>2</sup>
- 卡铂 AUC 5–6 d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>a,4</sup>

**广泛期SCLC的初始治疗:**

**推荐治疗4个周期，但根据4个周期后患者的疗效和耐受性，一些患者可能会接受6个周期的治疗。**

**优选方案**

- 卡铂 AUC 5 d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 阿替利珠单抗 1,200 mg d1, 21天/周期 x 4个周期，后阿替利珠单抗 1,200 mg d1维持治疗，每21天一次（均1类）<sup>b,5</sup>
- 卡铂 AUC 5 d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 阿替利珠单抗 1,200 mg d1, 21天/周期 x 4个周期，后阿替利珠单抗 1,680 mg d1维持治疗，每28天一次<sup>b</sup>
- 卡铂 AUC 5–6 d1 + 依托泊苷 80–100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 度伐利尤单抗 1,500 mg d1, 21天/周期 x 4个周期，后度伐利尤单抗 1,500 mg d1维持治疗，每28天一次（均1类）<sup>b,6</sup>
- 顺铂 75–80 mg/m<sup>2</sup> d1 + 依托泊苷 80–100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 度伐利尤单抗 1,500 mg d1, 21天/周期 x 4个周期，后度伐利尤单抗 1,500 mg d1 每28天一次（均1类）<sup>b,6</sup>

**其他推荐方案**

- 卡铂 AUC 5–6 d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>7</sup>
- 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> d1 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>8</sup>
- 顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> d1 + 依托泊苷 80 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>9</sup>
- 顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3 + 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 2, 3<sup>10</sup>

**在某些情况下有用**

- 卡铂 AUC 5 d1 + 伊立替康 50 mg/m<sup>2</sup> d1, 8, 15<sup>11</sup>
- 顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> d1 + 伊立替康 60 mg/m<sup>2</sup> d1, 8, 15<sup>12</sup>
- 顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> d1, 8 + 伊立替康 65 mg/m<sup>2</sup> d1, 8<sup>13</sup>

[后续全身治疗 \(SCL-E 2 / 5\)](#)  
[疗效评价 \(SCL-E 3 / 5\)](#)  
[参考文献 \(SCL-E 4 / 5\)](#)

<sup>a</sup> 顺铂禁忌或不耐受

<sup>b</sup> PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌证可能包括活动性或既往记录的自身免疫性疾病和/或同时使用免疫抑制剂。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



**SCLC 后续全身治疗 (PS 0–2)<sup>c</sup>**  
**对于PS 2患者，考虑减量或给予生长因子支持治疗。**

**优选方案**

- 含铂两药<sup>d,e,f,36,37</sup>
- 临床试验

**其他推荐方案**

- 托泊替康口服或静注<sup>14-16</sup>
- 卢比克替定<sup>17,38</sup>
- 环磷酰胺/阿霉素/长春新碱(CAV)<sup>14</sup>
- 多西他赛<sup>20</sup>
- 口服依托泊苷<sup>24,25</sup>
- 吉西他滨<sup>28,29</sup>
- 伊立替康<sup>21</sup>
- 纳武利尤单抗<sup>b,d,30,31</sup>
- 紫杉醇<sup>18, 19</sup>
- 帕博利珠单抗<sup>b,d,32-34</sup>
- 替莫唑胺<sup>22,23</sup>
- 长春瑞滨<sup>26,27</sup>
- 苯达莫司汀 (2B类)<sup>35</sup>

<sup>b</sup> PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌症可能包括活动性或既往记录的自身免疫性疾病和/或同时使用免疫抑制剂。

<sup>c</sup> 后续全身治疗是指二线及以上治疗。

<sup>d</sup> 如果阿替利珠单抗或度伐利尤单抗维持治疗进展，复发后治疗不建议使用免疫检查点抑制剂

<sup>e</sup> 如SCL-E 1所示，若无病间隔时间为3至6个月，应考虑重新采用原方案或类似含铂方案。

<sup>f</sup> 参见 [SCL-E 1](#) 中的方案

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。





## 全身治疗原则

### 疗效评价

#### • 局限期

- ▶ 接受辅助治疗的患者，仅在完成辅助治疗后进行疗效评价；在辅助治疗期间，无需重复检查评价疗效。
- ▶ 辅助治疗后的疗效评价包括胸部/腹部/盆腔增强CT和头部增强MRI (首选) 或头部增强CT (见 [SCL-6](#))。
- ▶ 对于接受全身治疗 + 同步RT的患者，仅在完成初始治疗后进行疗效评价；在初始治疗期间，不应重复进行检查评价疗效。
- ▶ 对于单独接受全身治疗或全身治疗后序贯RT的患者，应每2个治疗周期后和完成治疗时通过胸部/腹部/盆腔增强CT进行疗效评价。

#### • 广泛期

- ▶ 在全身治疗期间，应每2-3个周期后和完成治疗时通过胸部/腹部/盆腔增强CT进行疗效评价。
- ▶ 对于在脑RT 前接受全身治疗的无症状脑转移患者，应在每2个全身治疗周期后和完成治疗时重复进行脑MRI (优选) 或增强CT检查。

#### • 后续全身治疗

- ▶ 应在每2-3个周期全身治疗后通过胸部/腹部/盆腔增强CT进行疗效评价。

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**全身治疗原则— 参考文献**

- <sup>1</sup> Bunn PA, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-1641.
- <sup>2</sup> Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-1125.
- <sup>3</sup> Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271.
- <sup>4</sup> Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2001;12:1231-1238.
- <sup>5</sup> Horn L, Mansfield A, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229.
- <sup>6</sup> Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:51-65.
- <sup>7</sup> Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3540-3545.
- <sup>8</sup> 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 Clin Oncol* 2011;29:2215-2222.
- <sup>9</sup> Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III Intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte-colony stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-3759.
- <sup>10</sup> Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477.
- <sup>11</sup> Schmittl A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:663-667.
- <sup>12</sup> Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91.
- <sup>13</sup> Hanna N, Bunn Jr. PA, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043.
- <sup>14</sup> von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667.
- <sup>15</sup> O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-5447.
- <sup>16</sup> Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-2092.
- <sup>17</sup> Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:645-654.
- <sup>18</sup> Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347-351.
- <sup>19</sup> Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006;26:777-781.
- <sup>20</sup> Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994;30A:1058-1060.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 全身治疗原则— 参考文献

- 21 Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1225-1229.
- 22 Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18:1138-1145.
- 23 Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer* 2014;86:237-240.
- 24 Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol* 1990;17:32-35.
- 25 Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1613-1617.
- 26 Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:1720-1722.
- 27 Furuse K, Kubo K, Kawahara M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. *Oncology* 1996;53:169-172.
- 28 Van der Lee I, Smit EF, van Putten JW, et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:557-561.
- 29 Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. *J Clin Oncol* 2003;21:1550-1555.
- 30 Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (Checkmate 032): a multicentre, open-label phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-895.
- 31 Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small cell lung cancer: results from the CheckMate 032 randomized cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15:426-435.
- 32 Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao S, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158 *J Clin Oncol* 2018;36: Abstract 8506.
- 33 Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *J Thorac Oncol*. 2020;15:618-627.
- 34 Ott PA, Elez E, Hiet S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-3829.
- 35 Lammers PE, Shyr Y, Li CI, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:559-562.
- 36 Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1409-1411.
- 37 Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, et al. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1697-1699.
- 38 Subbiah V, Paz-Ares L, Besse B, et al. Antitumor activity of lurbinectedin in second-line small cell lung cancer patients who are candidates for re-challenge with the first-line treatment. *Lung Cancer* 2020;150:90-96.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## 放射治疗原则

一般原则:

- 肺癌放射治疗的一般原则——包括常用的缩略语；临床和技术鉴定及质量保证标准；放疗模拟、计划、实施的原则——这些都包含在 NCCN 非小细胞肺癌指南中 ([见 NSCL-C](#)) 并且也都适用于小细胞肺癌的放射治疗。
- 放疗在所有分期的小细胞肺癌中均有潜在的作用，可作为根治性治疗或姑息性治疗的一部分。放射肿瘤学的建议，作为多学科评估或讨论的一部分，应在所有患者确定治疗决策的早期就加入考虑。
- 为了最大化地控制肿瘤并使治疗的毒副作用降到最低，现代放疗的关键组成部分包括：合适的模拟定位、精确的靶区勾画、适形的放疗计划（CRT）以及确保放疗计划的精确实施。最低标准为 CT 引导下的三维适形放射治疗（3D-CRT）。应该采用多靶区，所有靶区每天都要接受照射治疗。
- 当需要对肿瘤递送足够的剂量而又要顾及正常组织的限量时，适合采用更先进的技术。这些技术包括（但不限于）：4D-CT和/或PET-CT模拟定位、调强放射治疗（IMRT）/容积弧形调强放射治疗（VMAT）、图像引导 RT（IGRT）和运动管理策略。在同步放化疗的背景下，IMRT 是比3D-CRT 更为优先的选择，因为毒副作用更少。<sup>1</sup>质量保证措施是必不可少的，涵盖于非小细胞肺癌指南当中 ([见 NSCL-C](#))。
- 有用的参考资料包括ASTRO指南。<sup>2</sup>

一般治疗信息:局限期:

- 临床分期I-IIA (T1-2,N0,M0) 患者接受肺叶切除术后，病理发现区域淋巴结阳性，病理分期为N2的患者建议术后放疗，N1的患者考虑术后放疗，同步或序贯化疗。非小细胞肺癌术后放疗原则包括靶区和剂量。
- 一些因全身状况无法耐受手术或决定不进行手术的选择性I-IIA (T1-2,N0,M0)小细胞肺癌患者，可选择行立体定向放射治疗（SABR），后行辅助化疗。小细胞肺癌的SABR原则与非小细胞肺癌相似 ([见NCCN 非小细胞肺癌指南: NSCL-C](#))。<sup>3-5</sup>
- 时机：放疗的同时进行全身治疗是标准的治疗方案，优于序贯化放疗。<sup>6</sup> 在全身治疗1-2个周期应尽早开始放疗（1类证据）。<sup>7</sup> 较短的 SER（从任何治疗开始至放疗结束的时间）与生存期的延长显著相关。<sup>8</sup>
- 靶区确定：放疗靶区的确定应基于制定放疗计划时获取的治疗前的 PET 扫描和 CT 扫描。获取的 PET-CT 图像首选在治疗前4周内，最晚不超过治疗前8周。理想情况下，PET/CT 检查时的体位应与治疗时的体位一致。

局限期(续), 广泛期 (SCL-F 2 / 6)正常组织剂量限制, 预防性全脑放疗 (SCL-F 3 / 6)脑转移 (SCL-F 4 / 6)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献  
([SCL-F 5 / 6](#))

SCL-F  
1/6





## 放射治疗原则

### 局限期 (续) :

- 从历史角度看，临床上未受累的纵隔淋巴结包含在放疗靶区内，然而未受累的锁骨上淋巴结一般不包含在靶区中。目前正在逐渐形成选择性淋巴结照射 (ENI) 的共识。一些更新的研究 (包括回顾性和前瞻性) 显示：因未行选择性淋巴结照射而导致孤立淋巴结复发的机率是低的 (0%-11%，大部分<5%)，尤其是当联合PET分期/靶区定义时 (复发率为 1.7%-3%)。<sup>10-15</sup> 在当今的前瞻性临床试验中，选择性淋巴结照射一直被忽略 (包括 CALGB30610/RTOG 0538 和 EORTC 08072 [CONVERT] 试验)。在这些试验中，将同侧肺门淋巴结包含在靶区内 (即使没有肉眼可见转移) 也有所不同，但可能是合理的。
- 对于在放疗前行全身化疗的患者，肿瘤靶区 (GTV) 可局限为诱导性全身治疗后残留的肿瘤区域，这样可以避免过多的毒性。初始就受累及的淋巴结区域 (但不是它们化疗前的整个体积) 应覆盖在内。<sup>12,16</sup>
- 剂量和分割模式：对于局限期的SCLC，最佳放疗剂量和剂量分割模式尚未确定。
  - ▶ 基于随机III期试验INT 0096，45 Gy在3周内完成 (1.5 Gy/次，每日两次) 相比于45Gy/5周 (1.8Gy/次，每日一次) 是更好的 (1类证据)。<sup>17,18</sup> 当使用每天两次的分割时，治疗间隔时间至少大于6小时，以便正常组织得以修复。
  - ▶ 回顾性和随机II期研究表明，加速每日两次放疗40-42 Gy剂量 (3周内)，产生了与每日一次放疗45 Gy剂量 (3周内) 相似的结果。<sup>19,20</sup>
  - ▶ 如果一天一次放疗，就应该达到60-70Gy的高剂量。20-23 欧洲CONVERT试验和CALGB 30610/ RTOG 0538两项随机II期试验没能证明总剂量66Gy (每日一次，每次2Gy，6.5周) 或总剂量70Gy (每日一次，每次2Gy，7周) 优于总剂量45Gy (每日二次，每次1.5Gy，3周)，而且总体存活率和毒性相当。<sup>25,26,27</sup>
  - ▶ 最近的随机II期试验表明，与3周放疗总剂量45Gy (每日两次)，高剂量加速放疗4-5周总剂量60-65Gy(每日一次或每日两次)可能提高总生存率 或无疾病进展生存期。<sup>28,29</sup>

### 广泛期:

- 化疗后近期疗效达到完全缓解或部分缓解的广泛期小细胞肺癌患者，巩固性胸部放疗是有益的，尤其对于胸部残留和胸外转移体积较小的肿瘤。研究表明巩固性胸部放疗具有很好的耐受性，可减少胸部症状的复发，提高部分患者的长期生存率。<sup>30,31</sup> 荷兰CREST随机试验显示，对化疗有缓解的广泛期小细胞肺癌患者，接受中等剂量的胸部放疗 (30Gy/10次)，2年OS和6个月PFS显著提高，尽管方案确定的主要终点“1年OS”没有显著改善。<sup>32</sup> 随后的探索性分析发现巩固性胸腔放疗的优点仅限于全身治疗后有残余胸腔疾病的大多数患者。<sup>33</sup>

### [正常组织剂量限制，预防性全脑放疗 \(SCL-F 3 / 6\)](#)

### [脑转移\(SCL-F 4 / 6\)](#)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

[参考文献](#)  
[\(SCL-F 5 / 6\)](#)

SCL-F  
2/6



## 放射治疗原则

## 广泛期: (续):

- 巩固性胸部放疗的剂量和分割应个体化，范围在30Gy/10次(每日一次)至60Gy/30次(每日一次)，或在该范围内的等效方案。
- 基于两项随机试验，化疗期间和化疗之后接受免疫治疗是一线方法，<sup>34,35</sup>但这些研究未包括巩固性胸部放疗。然而，对于上述的一些选择性患者，在维持免疫治疗期间或之前，可以考虑在化疗-免疫治疗之后进行巩固性胸部放疗（尚无最佳测序或安全性的数据）。

## 正常组织限制量:

- 正常组织的限量取决于肿瘤大小和位置。与放疗处方剂量类似，非小细胞肺癌的正常组织限量（见 NSCL-C）也适用于小细胞肺癌。
- 当施行加速放疗方案（如每天两次）或低剂量放疗（如总剂量 45Gy）时，应该采用更加保守的限量。当采用超分割方案时（如3-5周），应遵循 CALGB 30610/RTOG 0538 中的脊髓限量作为指导：如处方剂量为 45Gy（每日两次）/3周，最大脊髓照射剂量应限制≤41Gy（包括散射）；对于更长的计划方案，应限制≤50Gy。

## 预防性脑照射:

- 既往临床研究的meta分析显示：对初始治疗反应良好的局限期小细胞肺癌患者，PCI能够减少脑转移和提高总生存。<sup>36,37</sup>值得注意的是，过去作为支持建议LS-SCLC行PCI的证据基础的研究，均未采用脑部MRI分期，也未采用PET扫描进行整体分期。
- 对于已经接受根治性治疗的非常早期（即病理分期为I-IIA期[T1-2,N0,M0]）的LS-SCLC患者，PCI的益处尚不清楚。<sup>9</sup>这些患者发生脑转移的风险低于分期更晚的LS-SCLC患者，可能无法从PCI中获益。<sup>9</sup>未接受PCI的患者应进行脑MRI监测。<sup>9</sup>然而，PCI可能对完全切除后发现病理分期为IIB或III期的SCLC患者有益。<sup>9,37</sup>正在进行的NCI合作组试验SWOG S1827/MAVERICK（脑MRI监测±PCI）正在评估这个问题，其中包括接受手术切除的人群。<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034>
- 对全身治疗起效的广泛期小细胞肺癌患者，PCI能减少脑转移。EORTC进行的一项随机试验发现PCI可提高总生存。<sup>38</sup>然而，日本的一项随机试验发现，对于基线MRI没有发现脑转移的患者，与常规监测MRI并在发现无症状脑转移时进行治疗相比，接受PCI并未改善总生存。<sup>39</sup>无论是否接受PCI，所有患者均建议进行监测脑转移的影像学检查。
- PCI的首选剂量为25Gy/10f(qd)。短程方案（如20Gy/5f）可能适用于一些选择性的广泛期患者。在一项大样本量的随机临床实验（PCI 9901）中，与接受25Gy剂量照射相比，接受36Gy剂量照射的患者死亡率更高，慢性神经毒性的发生率也更高。<sup>40,41</sup>
- 神经认知功能：高龄和高剂量是发生慢性神经毒性最重要的预后因素。在RTOG 0212试验中，年龄超过60岁的患者当中有83%的患者在PCI后12个月后出现慢性神经毒性，而年龄小于60岁的患者中仅有56%（ $P = .009$ ）。<sup>41</sup>对于PS评分差或神经认知功能受损的患者，不建议行PCI。<sup>40</sup>关于PCI在神经认知功能正常的进行MRI和PET分期的SCLC中的作用，是持续争论的主题（特别是局限期），SWOG S1827/MAVERICK III期试验正在评估在局限期和广泛期中比较PCI（积极对照组）与MRI监测（试验组）。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034>].

## 脑转移 (SCL-F 4 / 6)

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献  
(SCL-F 5 / 6)

SCL-F  
3/6





## 放射治疗原则

**预防性全脑放疗:** (续)

- PCI 应在初始治疗的急性毒性反应得到解决后进行。PCI 不推荐用于全身状况差或存在神经认知功能受损的患者。
- 当施行 PCI 时，考虑在放疗期间和放疗后加用美金刚，已有证据显示美金刚可减少脑转移患者全脑放射治疗 (WBRT) 后发生神经认知障碍的机率。<sup>42</sup> RTOG 0614 中使用的美金刚剂量如下：第 1 周（在 WBRT 的第 1 天开始给药），每天早上口服 5mg；第 2 周，每日早晚各口服 5mg；第 3 周，每日早上 10mg，每日晚上 5mg；第 4-24 周，每日早晚各 10mg。
- 使用 IMRT 的海马保护 (HA) PCI 可能被认为是改善认知保留的一种潜在策略。一项关于 HA-WBRT 与传统 WBRT 对比的 III 期随机试验显示，HA-WBRT 可改善复合型组织学脑转移患者的认知保留和患者报告结果。<sup>43</sup> 关于 HA-PCI 对比传统 PCI 在 SCLC 中的数据存在矛盾，一项试验中报告认知没有差异，<sup>44</sup> 另一项试验报告 HA-PCI 改善了认知保留。<sup>45</sup> 一项更大规模的对比 HA-PCI 与传统 PCI 的随机试验 NRG CC003 正在进行中。<sup>46</sup>
- 一项进行中的随机试验 SWOG S1827/MAVERICK 正在评估单纯脑部 MRI 监测在 LS-SCLC 和 ES-SCLC 的总生存期上是否非劣势于 MRI 监测联合 PCI。<sup>47</sup>

**脑转移:**

- 脑转移患者一般需要接受全脑放疗 (WBRT)；然而，脑转移数量较少的患者可以考虑行立体定向放射治疗/立体定向放射外科治疗 (SRT/SRS)。<sup>48</sup> 目前的一项随机试验 NRG CC009 正在比较 SRS 和在海马保护的 WBRT 加美金刚的这种情况下的疗效。
- WBRT 的推荐剂量为 30 Gy/10 次 (每日一次)。在放疗期间和放疗后，考虑加用美金刚（关于美金刚的剂量，参见预防性脑照射）。<sup>41</sup>
- 对于 PCI 后发生脑转移的患者，在一些经过仔细筛选的患者中可考虑再次行全脑放疗 (WBRT)。<sup>49,50</sup> 如有条件，首选 SRS。<sup>51,52</sup>
- 对于一些预后较好的患者（例如：预期寿命 ≥ 4 个月），首选使用 IMRT 海马保护的 WBRT 加美金刚，这样可比常规脑放疗加美金刚更少发生认知功能损害。<sup>43</sup> 然而，在 NRG CC001 研究中，距离海马 5mm 范围内存在转移、存在软脑膜转移、和存在其它高风险特征的患者，不符合行保护海马的 WBRT 的条件。<sup>43</sup>

**颅外转移灶的姑息放疗:**

- 其他实体瘤姑息性放疗常用的剂量和分割方案 (30Gy/10f, 20Gy/5f, 8Gy/1f)，同样适用于大多数 SCLC 转移的患者。
- 适形技术 (例如 IMRT) 和/或更高剂量强度的方法 (包括 SABR 或 SRS) 可能适用于一些选择性患者 (例如，肿瘤与危及器官非常接近、再次照射或预后较好的肿瘤)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

参考文献  
(SCL-F 5 / 6)

SCL-F  
4/6



## 放射治疗原则— 参考文献

- 1 Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62.
- 2 Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:158-173.
- 3 Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for patients with stage I small-cell lung cancer: Analysis of a subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818783904.
- 4 Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for T1-T2N0 small cell carcinoma according to addition of chemotherapy and prophylactic cranial irradiation: a multicenter analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18:675-681.e1.
- 5 Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, et al. Multi-institutional experience of stereotactic ablative radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:362-371.
- 6 Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
- 7 Fried DB, Morris DE, 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 Clin Oncol* 2004;22:4837-4845.
- 8 De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, 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 Clin Oncol* 2006;24:1057-1063.
- 9 Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer* 2018;9:433-439.
- 10 De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80:307-312.
- 11 van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:329-336.
- 12 Hu X, Bao Y, Xu YJ, et al. Final report of a prospective randomized study on thoracic radiotherapy target volume for limited-stage small cell lung cancer with radiation dosimetric analyses. *Cancer* 2020;126:840-849.
- 13 Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e91-97.
- 14 Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Is involved-field radiotherapy based on CT safe for patients with limited-stage small-cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2012;102:258-262.
- 15 Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer - Evidence from a phase II trial. *Lung Cancer* 2012;76:72-77.
- 16 Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502.
- 17 Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271.
- 18 Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-951.
- 19 Grønberg, BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2016;55:591-597.
- 20 Turgeon GA, Souhami L, Kopeck N, et al. Thoracic irradiation in 3 weeks for limited-stage small cell lung cancer: Is twice a day fractionation really needed? *Cancer Radiother* 2017;21:89-98.
- 21 Choi NC, Herndon JE 2nd, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3528-3536.
- 22 Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355-359.
- 23 Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:701-708.
- 24 Bogart JA, Herndon JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:460-468.
- 25 Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-1125.
- 26 Bogart JA, Wang XF, Masters GA, et al. Phase 3 comparison of high-dose once daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39:8505-8505.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



## PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY – References

- 27 Ganti A, Dueck AC, Fruth B, et al. Comparison of quality of life in patients randomized to high-dose once daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) on CALGB 30610 (Alliance, Sub-study CALGB 70702) [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:8504.
- 28 Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:321-331.
- 29 Qiu B, Li QW, Liu JL, et al. Moderately hypofractionated once-daily compared with twice-daily thoracic radiation therapy concurrently with etoposide and cisplatin in limited-stage small-cell lung cancer: a multi-center, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:424-435.
- 30 Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099.
- 31 Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:234-238.
- 32 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. *Lancet* 2015;385:36-42.
- 33 Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer—Authors' reply. *Lancet* 2015;385:1292-1293.
- 34 Horn L, Mansfield A, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229.
- 35 Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, 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. *Lancet* 2019;394:1929-1939.
- 36 Arriagada R, Le Chevalier T, Rivièrè A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002;13:748-754.
- 37 Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484.
- 38 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-672.
- 39 Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663-671.
- 40 Le Pèchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-474.
- 41 Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:77-84.
- 42 Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;10:1429-1437.
- 43 Brown P, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019-1029.
- 44 Belderbos JSA, De Ruysscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 2021;16:840-849.
- 45 Rodriguez De Dios N, Murica M, Counago F, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:S35-S36.
- 46 Gondi V, Pugh SL, Mehta MP, et al. NRG Oncology CC003: A randomized phase II/III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:TPS 8578-TPS 8578.
- 47 SWOG S1827 (MAVERICK) Testing whether the use of brain scans alone instead of brain scans plus preventive brain radiation affects lifespan in patients with small cell lung cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04155034>
- 48 Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, et al. Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: the FIRE-SCLC cohort study. *JAMA Oncol* 2020;6:1028-1037.
- 49 Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases—single centre experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:532-538.
- 50 Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e167-172.
- 51 Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e53-e59.
- 52 Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e21-e27.

注：除非另有说明，否则所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

**表1 - 小细胞肺癌的定义包括两个分期:**

- (1) 局限期: I-III期 (任何T, 任何N, M0), 可以采用根治性放疗剂量安全治疗。排除T3-4, 由于多发肺部结节太广泛或肿瘤/淋巴结体积太大, 无法包含在一个可耐受的放疗计划中。
- (2) 广泛期: IV期 (任何T, 任何N, M 1a/b/c), 或 T3-4, 由于多个肺部结节太广泛或肿瘤/淋巴结体积太大而无法包含在一个可耐受的放疗计划中。

**表 2 - 美国癌症联合委员会(AJCC)2017年第8版TNM定义**

<b>T</b>	<b>原发性肿瘤</b>
<b>TX</b>	原发性肿瘤无法评估, 或痰、支气管冲洗液中找到恶性细胞证实肿瘤, 但影像学或支气管镜没有看到肿瘤
<b>T0</b>	无原发性肿瘤的证据
<b>Tis</b>	原位癌 原位鳞状细胞癌 (SCIS) 原位腺癌 纯贴壁型腺癌, 最大径 $\leq$ 3cm
<b>T1</b>	肿瘤最大径 $\leq$ 3cm, 周围被肺或脏层胸膜包绕, 支气管镜检查未超过叶支气管近端 (即, 不在主支气管内)
<b>T1mi</b>	微浸润腺癌: 贴壁为主型腺癌(最大径 $\leq$ 3cm), 且浸润灶最大径 $\leq$ 5mm
<b>T1a</b>	肿瘤最大径 $\leq$ 1cm。任何大小的浅表、扩散性肿瘤, 其侵袭成分仅限于支气管壁, 并可能延伸至主支气管近端, 也被归类为T1a, 但这些肿瘤并不常见。
<b>T1b</b>	肿瘤最大径 $>$ 1cm, 但 $\leq$ 2cm
<b>T1c</b>	肿瘤最大径 $>$ 2cm, 但 $\leq$ 3cm
<b>T2</b>	T肿瘤 $>$ 3cm, 但 $\leq$ 5cm或具有以下特征之一: (1)累及主支气管, 不考虑与隆突的距离, 但不累及隆突; (2)侵犯脏层胸膜 (PL1或PL2); (3)伴有肺不张或阻塞性肺炎, 可延伸至肺门区, 可累及部分或全部肺。具有这些特征的T2肿瘤, 如果 $\leq$ 4cm或无法确定大小, 则归类为T2a, 如果 $>$ 4cm但 $\leq$ 5cm, 则归类为T2b。
<b>T2a</b>	肿瘤最大径 $>$ 3cm, 但 $\leq$ 4cm
<b>T2b</b>	肿瘤最大径 $>$ 4cm, 但 $\leq$ 5cm
<b>T3</b>	肿瘤 $>$ 5cm, 但 $\leq$ 7cm, 或直接侵犯以下任一结构: 壁层胸膜 (PL3)、胸壁 (包括肺上沟瘤)、膈神经、心包壁层; 或在同一肺叶内孤立的肿瘤结节
<b>T4</b>	肿瘤最大径 $>$ 7cm, 或任何大小的肿瘤侵犯以下一个或多个结构: 膈肌、纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突、同侧肺不同肺叶单发或多发的肿瘤结节

[继续](#)

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册, 第八版 (2017年)



**表 2. T, N, M定义 (续)**

<b>N</b>	<b>区域淋巴结</b>
<b>NX</b>	区域淋巴结无法评估
<b>N0</b>	无区域淋巴结转移
<b>N1</b>	同侧支气管周围和/或同侧肺门淋巴结转移， 和肺内淋巴结转移，包括直接侵犯
<b>N2</b>	同侧纵隔和/或隆突下淋巴结转移
<b>N3</b>	对侧纵隔、对侧肺门、同侧或对侧斜角肌、锁骨上淋巴结转移
<b>M</b>	<b>远处转移</b>
<b>MX</b>	远处转移无法评估
<b>M0</b>	无远处转移
<b>M1</b>	远处转移
<b>M1a</b>	对侧肺叶分散的单个或多个肿瘤结节；胸膜或心包肿瘤结节 或恶性胸腔或心包积液 <sup>a</sup>
<b>M1b</b>	单个器官的单个胸外转移（包括单个非区域性淋巴结受累）
<b>M1c</b>	单个器官或多个器官的多发胸外转移

**表 3. AJCC 预后组**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>隐匿性癌</b>	TX	N0	M0
<b>0期</b>	Tis	N0	M0
<b>IA1期</b>	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>IA2期</b>	T1b	N0	M0
<b>IA3期</b>	T1c	N0	M0
<b>IB期</b>	T2a	N0	M0
<b>IIA期</b>	T2b	N0	M0
<b>IIB期</b>	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA期</b>	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

**预后分期组**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>IIIB期</b>	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>IIIC期</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>IV期</b>	Any T	Any N	M1
<b>IVA期</b>	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
<b>IVB期</b>	Any T	Any N	M1c

<sup>a</sup>大多数肺癌胸腔（心包）积液是肿瘤的结果。然而，在少数病人中，胸膜（心包）液体的多次显微镜检查肿瘤呈阴性，并且液体无血性，无渗出物。如果这些因素和临床判断表明渗出液与肿瘤无关，则应排除渗出液作为分期指标。

经伊利诺伊州芝加哥美国外科学院许可使用。此信息的原始来源是斯普林格国际出版社出版的AJCC癌症分期手册，第八版（2017年）。



## 缩写

ACTH	促肾上腺皮质激素	HA	海马回避	RBC	红细胞
AIS	原位腺癌	IGRT	图像引导放射治疗	RT	放疗
ANNA-1	抗神经元核抗体型1 (又称抗Hu抗体)	IMRT	调强放射治疗		
AUC	曲线下面积	INSM1	胰岛素瘤相关蛋白 1	SABR	立体定向消融性放疗
				SCIS	原位鳞状细胞癌
BUN	血尿素氮	LCNEC	大细胞神经内分泌癌	SCLC	小细胞肺癌
		LFT	肝功能测试	SER	早期反应缓慢
		LS-SCLC	局限期小细胞肺癌	SIADH	抗利尿激素分泌不当综合征
CBC	全血细胞计数			SRS	立体定向放射外科
CD56	又称 NCAM	mg/m <sup>2</sup>	每平方米毫克数	SRT	立体定向放疗
cN0	临床 N0	MRI	磁共振成像	SVC	上腔静脉
CONVERT	同时进行的每日一次与每日两次放疗				
CREST	颈动脉内膜切除术对比支架试验	NCAM	神经细胞粘附分子	3D	三维
CRT	适形放射治疗	NSCLC	非小细胞肺癌	TNM	肿瘤结节转移
CT	计算机断层扫描			TTF-1	甲状腺转录因子-1
		PCI	预防性脑照射		
EBRT	体外放射疗法	PD-1	程序性细胞死亡蛋白 1	VMAT	体积调制电弧疗法
ENI	选择性淋巴结照射	PD-L1	程序性死亡配体 1		
ES-SCLC	广泛期小细胞肺癌	PET	正电子发射型计算机断层显像	WBRT	全脑放射治疗
		PET/CT	正电子发射型计算机断层扫描仪/计算机断层扫描		
4D-CT	四维计算机断层图像	PFT	肺功能测定		
		PS	体能状态		
G-CSF	粒细胞集落刺激因子				
GM-CSF	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	R0	镜下切缘阴性 (即无残余肿瘤, 完全切除)		
GTV	肿瘤总体积	R1	肉眼看到肿瘤切除干净, 但镜下切缘残余肿瘤		
		R2	肉眼可见残余肿瘤		
H&E	苏木精与伊红				
H&P	病史和体检				





NCCN 证据和共识分类	
<b>1类</b>	基于高水平证据, NCCN专家组一致认为干预是适当的。
<b>2A类</b>	基于较低水平的证据, NCCN专家组一致认为干预是适当的。
<b>2B类</b>	基于较低水平的证据, NCCN专家组多数认为干预是适当的。
<b>3类</b>	基于任何证据水平, NCCN专家组对干预是否适当存在重大分歧。

除非另有说明, 否则所有的推荐均为2A类。

NCCN 优先分类	
<b>优先推荐的干预措施</b>	基于卓越的疗效、安全性和证据为基础的干预措施; 在适当的时候, 还要考虑经济承受能力。
<b>其他推荐的干预措施</b>	其他推荐可能稍微疗效欠佳、毒性更大或基于不太成熟的数据推荐; 或者具有类似的结果但治疗费用显著降低。
<b>某些情况下有用</b>	可用于选定患者群体的其他干预措施 (根据推荐定义)。

所有的推荐均认为是合适的

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

### 讨论

讨论与NCCN关于小细胞肺癌的指南相对应。  
最近更新于2021年11月24日

### 目录

概述 .....	2	纳武利尤单抗和帕博利珠单抗 .....	12
文献检索标准和指南更新方法 .....	2	其他后续治疗选择 .....	13
诊断 .....	3	NCCN 推荐 .....	13
筛查 .....	3	胸部放射治疗 .....	14
临床表现 .....	3	化疗放疗的时机 .....	14
病理学 .....	3	超分割放疗 .....	14
分期 .....	4	外照射放疗（EBRT） .....	15
预后因素 .....	5	SABR .....	16
治疗 .....	5	广泛期SCLC的序贯胸部放疗治疗 .....	16
I 至IIA 期SCLC 的手术切除 .....	5	预防性全脑放疗（PCI） .....	17
顺铂与卡铂 .....	6	姑息性放射治疗 .....	18
局限期 SCLC .....	7	总结 .....	18
广泛期 SCLC .....	7	参考文献 .....	20
阿替利珠单抗加化疗 .....	8		
度伐利尤单抗加化疗 .....	8		
其他主要全身治疗 .....	8		
复发监测 .....	10		
后续全身治疗 .....	11		
Lurbinectedin .....	11		
托泊替康 .....	11		

## 概述

神经内分泌肿瘤约占肺癌的20%；大部分（约14%）为小细胞肺癌（SCLC）。<sup>1,2</sup> 2021年，估计美国SCLC新发病例将有33000例。<sup>1,3</sup> 在COVID-19流行期间，肺癌的诊断和治疗受到了阻碍；然而，由于数据收集、计算和报告的延迟，2021年的发病率和死亡率估计值并没有反映这一点。<sup>3</sup> 几乎所有SCLC病例均与吸烟有关。<sup>4</sup> 虽然SCLC的发病率一直在下降，但女性的发病率却在增加，目前，男女发病率的比值为1:1。<sup>1,2</sup> NCCN肿瘤临床实践指南（NCCN指南®）中描述了SCLC的管理，包括治疗流程和支持性讨论内容。其他肺神经内分泌肿瘤（LNTs）的管理在不同的指南中描述（参见神经内分泌和肾上腺肿瘤NCCN指南®中的肺神经内分泌肿瘤，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 获得）。

SCLC的特点是倍增时间快，生长指数高，早期发生广泛转移。大多数SCLC患者表现为血行转移；约三分之一表现为局限于胸部的局限性疾病。SCLC对初始的化疗和放疗（RT）高度敏感；然而，大多数患者因疾病复发而死亡。<sup>5</sup> 在局限期SCLC患者中，治疗的目标是使用化疗联合胸部RT来实现治愈的目的；一些患者有接受根治性手术的机会，随后接受全身治疗，伴或不伴纵隔RT。<sup>6,7</sup> 在大多数广泛期患者中，单独全身治疗可以缓解症状并延长生存期；然而，长期生存是罕见的。<sup>8</sup> 请注意，局限期和广泛期SCLC的定义纳入了TNM分期（见本讨论中的治疗流程和分期）。手术只推荐用于某些可手术切除的I至IIa期SCLC患者；立体定向消融放疗（SABR）是某些医学上无法手术的I至IIa期SCLC患者的一种选择。<sup>9-12</sup> 临床试验通常代表SCLC患者的最先进治疗。尽管最近取得了进展，但这些NCCN指南中概述的SCLC推荐疗法仍有待改进。因此，应强烈鼓励参加临床试验。

应大力提倡对SCLC和其他高级别神经内分泌癌患者进行戒烟咨询和干预（参见NCCN戒烟指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org) 获取）。<sup>13</sup> 强烈鼓励既往吸烟者保持戒烟状态。持续吸烟的SCLC患者在治疗期间毒性增加，生存期缩

短。<sup>14</sup> 使用行为咨询结合美国食品药品监督管理局（FDA）批准的促进戒烟的药物可能是非常有效的。

小细胞肺癌 NCCN GUIDELINES最初于20年前发表，随后每年至少更新一次。<sup>15</sup> SCLC治疗流程中的“指南更新总结”章节描述了2022年更新的最新版本，在本修订讨论文本中进行了更详细的描述；添加了最新参考文献（见本讨论和治疗流程中的总结）。例如，为SCLC患者增加了新的后续治疗选择。SCLC治疗流程中的其他补充材料包括小细胞肺癌的体征和症状、病理学审查原则、手术切除原则、支持治疗原则、全身治疗原则、放射治疗原则和分期表。

## 文献检索标准和指南更新方法

在PubMed数据库中进行电子检索，以获得SCLC的关键文献，检索词如下：小细胞肺癌。选择PubMed数据库是因为其是使用最广泛的医学文献资源，并且对同行评议的生物医学文献进行索引。通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文献类型：临床试验，1期；临床试验，2期；临床试验，3期；临床试验，4期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

来自关键PubMed文章的数据以及被认为与这些NCCN指南相关并由NCCN SCLC小组讨论的其他来源的文章已被纳入本版本的讨论部分（例如，印刷前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高水平证据的建议是基于小组对低水平证据和专家意见的审查。NCCN指南制定和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

## 诊断

### 筛查

理想情况下，筛查试验应该在疾病仍然可以治愈的早期阶段发现疾病。目前，尚无有效的筛查方法可用于检测早期SCLC；通常当患者出现提示晚期疾病的症状时，该疾病才能被诊断（见治疗流程中的*小细胞肺癌体征和症状*）。<sup>16</sup> 美国国家肺筛查试验（NLST）报告，在无症状的高危人群中，每年筛查一次低剂量螺旋CT扫描可降低肺癌特异性死亡率（见NCCN肺疾病指南癌症筛查，可访问[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>17</sup> 尽管低剂量CT筛查可以发现早期非小细胞肺癌（NSCLC），但它似乎对发现早期SCLC没有用帮助。<sup>16-19</sup> 因为疾病的侵袭性，低剂量CT筛查可能对SCLC没有帮助，导致在每年的扫描之间就发现已经出现症状的疾病，从而限制了对死亡率的潜在影响。<sup>16</sup>

### 临床表现

SCLC典型表现为肺门巨大肿块和巨大纵隔淋巴结肿大，引起咳嗽和呼吸困难。<sup>20</sup> 通常，患者表现为广泛转移性疾病的症状，如体重减轻、乏力、骨痛和神经功能损害。治疗流程包括根据肿瘤部位和转移类型描述SCLC体征和症状的章节（见治疗流程中的*小细胞肺癌体征和症状*）。患者表现为孤立的外周结节而无中央淋巴结肿大的情况并不常见。在这种情况下，细针穿刺（FNA）可能无法充分区分小细胞癌（一种高级别神经内分泌癌）与低级（典型类癌）、中级（非典型类癌）或大细胞神经内分泌癌（LCNEC）（也是一种高级别神经内分泌癌）（参见NCCN神经内分泌和肾上腺肿瘤指南中的*肺神经内分泌肿瘤*，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)获得）。<sup>21,22</sup>

许多神经和内分泌副肿瘤综合征与SCLC相关。<sup>23-25</sup> 神经系统综合征包括Lambert-Eaton肌无力综合征、脑脊髓炎和感觉神经病变。Lambert-Eaton肌无力综合征患者表现为近端腿部无力，由直接针对电压门控钙通道的抗

体引起。<sup>26,27</sup> 副肿瘤性脑脊髓炎和感觉神经病变是由产生交叉反应的抗体（抗-Hu）引起的小细胞癌抗原和人神经元RNA结合蛋白均可导致多种神经功能缺损；副肿瘤性脑脊髓炎可能先于肿瘤诊断。<sup>28</sup> NCCN SCLC 专家组建议，如果怀疑出现神经系统副肿瘤综合征，则应考虑进行全面的副肿瘤抗体检测。

SCLC细胞有时产生多肽激素，包括加压素（抗利尿激素[ADH]）和促肾上腺皮质激素（ACTH），分别引起恶性肿瘤低钠血症（即ADH分泌异常综合征[SIADH]）和库欣综合征。<sup>29,30</sup> 在SCLC患者中，SIADH的发生率高于库欣综合征。癌症治疗和/或支持治疗也可能引起低钠血症（例如顺铂、阿片类）。<sup>31</sup> SIADH的主要治疗包括限制液体摄入（由于口渴增加，患者难以耐受）和地美环素；血管加压素受体抑制剂（即Conivaptan、托伐普坦）可用于难治性低钠血症（见治疗流程中的*支持治疗原则*）。<sup>31-33</sup> 低钠血症通常在SCLC成功治疗后改善。

### 病理学

NCCN的SCLC指南包括病理学章节（见治疗流程中的*病理学评估原则*）。采用世界卫生组织（WHO）分类系统对肺肿瘤进行分类。<sup>34-39</sup> SCLC是一种分化差的恶性上皮肿瘤，被归类为高级别神经内分泌癌。<sup>21,40</sup> 苏木精-伊红（H&E）的经典和独特组织学特征可能足以识别高质量组织学样本中的SCLC，包括小的蓝色细胞伴有细胞质稀少、细胞界限不清、核染色质呈细颗粒状以及核仁缺失或不明显。<sup>21,41</sup> 细胞呈圆形、椭圆形或梭形；核成型明显。<sup>42</sup> SCLC的核分裂计数高于非典型和典型类癌。然而，在压碎或坏死细胞的小活检样本中计算核分裂数可能很困难；在这种情况下，免疫组化会很有用（见下一段）。<sup>43</sup> 高达30%的SCLC患者标本显示存在NSCLC分化区域（主要是大细胞癌）；<sup>42</sup> 这一发现在既往接受过治疗的患者标本中更常见，提示具有沿不同途径分化能力的多潜能干细胞导致了肺癌发生。虽



然95%的SCLC起源于肺，但也可起源于肺外部位，包括鼻咽、胃肠道和泌尿生殖道。<sup>44,45</sup>肺和肺外SCLC具有相似的临床和生物学行为，导致广泛转移的可能性很高。

免疫组织化学可用于诊断样本有限的SCLC，并将SCLC与NSCLC或其他神经内分泌肿瘤区分开来。<sup>21,43,46-48</sup>几乎所有SCLC都对细胞角蛋白（AE1/Ae3、CAM5.2）具有免疫反应性；85%至90%的SCLC甲状腺转录因子-1（TTF-1）呈阳性。<sup>21,49-51</sup> NapsinA是腺癌的**标记物**，p40（或p63）是鳞状细胞癌的**标记物**。NapsinA和p40（或p63）在SCLC中通常为阴性，因此，可用于区分SCLC与低分化NSCLC和复合型SCLC。<sup>52</sup>然而，p40（或p63）在SCLC中可呈局灶阳性表达。区分SCLC和其他神经内分泌肿瘤很重要，尤其是区分典型和非典型类癌，因为这些肿瘤的治疗方法不同（见NCCN神经内分泌和肾上腺肿瘤指南中的**肺神经内分泌肿瘤**，位于[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>37,43</sup>大多数SCLC的神经内分泌分化标记物染色也呈阳性，包括胰岛素瘤相关蛋白1（INSM1）、嗜铬粒蛋白A、神经元特异性烯醇化酶、神经细胞粘附分子（NCAM；CD56）和突触素。<sup>21,53,54</sup> 低于5%的SCLC为所有神经内分泌标记物表达均为阴性。然而，单独使用这些标记物不能区分SCLC和NSCLC，因为大约10%的NSCLC对这些神经内分泌标记物中至少一种具有免疫反应性。<sup>55</sup> Ki-67免疫染色是鉴别SCLC和类癌的有效方法。<sup>37,43,56,57</sup>

2015年WHO分类将SCLC分为两种类型：SCLC和复合型SCLC。<sup>34,37,39</sup> 复合型SCLC包括SCLC组织学和NSCLC组织学（鳞状细胞癌、腺癌、梭形/多形性和/或大细胞癌）。<sup>34,37,38</sup> 复合型SCLC的分类不需要最小百分比的NSCLC组织学成分；任何NSCLC成分与SCLC一起存在时，则可将其归类为复合型SCLC。例外的情况是当SCLC与LCNEC组合时。至少当10%的肿瘤显示LCNEC形态时，才可归类为复合型SCLC和LCNEC。<sup>42,58</sup> 使用SCLC治疗方案治疗复合型SCLC患者，因为它是更具侵袭性的癌症。<sup>58</sup> 复

合型SCLC在局限期SCLC患者中更常见。研究表明，NSCLC患者经表皮生长因子受体（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂或免疫检查点抑制剂治疗后可发生SCLC转化。<sup>59,60</sup> 可以考虑对从不吸烟的广泛期SCLC患者进行分子谱分析，以帮助明确诊断并评估潜在的靶向治疗选择。<sup>34,61-64</sup>

### 分期

NCCN SCLC专家组采用联合方法，使用AJCC TNM分期系统和老年退伍军人管理局(VA)方案对SCLC进行分期。<sup>5,65</sup> VA肺研究组2期分类方案历来被用于定义SCLC患者的疾病程度：1) 局限期疾病是指局限于同侧半胸的疾病，可以安全地包含在一个放射野内；和 2) 广泛期疾病是指超出同侧半胸以外的疾病，包括恶性胸腔或心包积液或血行转移。<sup>66</sup> 对侧纵隔和同侧锁骨上淋巴结肿大通常被归类为局限期疾病，而对侧肺门和锁骨上淋巴结肿大的分类争议较大，需要个体化治疗。<sup>5,65,67</sup> 大约66%的患者表现为明显的血行转移，通常累及对侧肺、肝、肾上腺、脑、骨和/或骨髓。AJCC于2018年修订了肺癌TNM分期系统（第8版）（见治疗流程中的**分期**）。<sup>68,69</sup>

NCCN SCLC专家组将继续使用VA和TNM系统对SCLC进行分期。在将TNM分类应用于VA系统时，局限期SCLC定义为I至III期（任何T、任何N、M0），可通过根治性RT安全治疗，排除因为多个肺结节太广泛或肿瘤/淋巴结体积太大，无法包含在可耐受的放疗计划中的T3-4（见治疗流程中的表1）。**广泛期** SCLC定义为IV期(任何T、任何N、M1a/b/c)或T3-4，由于多发性肺结节，如前所述。由于大多数关于SCLC的文献根据VA的定义对局限期或广泛期疾病进行分类，这些定义通常用于临床决策。然而，TNM系统对于选择T1-2,N0疾病适合手术和放疗的患者是有用的。<sup>65</sup> 临床研究应包括TNM系统的使用，因为它将允许在未来对预后和特定治疗进行更精确的评估。<sup>68</sup>

所有SCLC患者，即使那些影像学为局限期的患者，也需要全身治疗作为主要或辅助治疗。分期为胸部RT提供了治疗指南，RT主要适用于局限性患者。完整分期包括病史和体格检查；胸部/腹部/盆腔增强CT扫描；脑部成像使用MRI (优选) 或静脉注射造影剂CT增强扫描。<sup>67,70</sup> 然而，一旦发现患者患有广泛期疾病，除脑成像外，不需要进一步分期。<sup>5</sup> 单侧骨髓穿刺和活检可能适用于外周血涂片显示有核红细胞、中性粒细胞减少症或血小板减少症提示骨髓浸润且无其他转移性疾病证据的患者。骨髓受累作为广泛期疾病的唯一部位发生在不到5%的患者中。如果怀疑是局限性疾病，可考虑PET/CT扫描（颅底至大腿中部）评估远处转移。<sup>5,65</sup> 如果PET/CT-不明确或不可用，可进行骨扫描检查；如果骨成像模棱两可，可考虑进行骨活检。

PET扫描能增加SCLC患者分期的准确性，因为SCLC是一种高度代谢性疾病。<sup>71-73</sup> PET/CT优于单独PET。<sup>73</sup> 大约19%的患者接受PET扫描后疾病分期从局限性上调为广泛期，而仅8%的患者分期从广泛期下调为局限性。<sup>67</sup> 对于大多数的转移部位，PET/CT优于CT成像；然而，PET/CT在发现脑转移方面不如MRI或增强CT（见NCCN中枢神经系统癌症指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>74</sup> 大约27%的患者报告了基于PET分期的治疗方法的改变，主要是由于提高了胸内病变部位的检出，计划的放射野发生了变化。<sup>67,72,75</sup> 尽管PET/CT似乎提高了SCLC分期的准确性，但PET/CT检测到的可能改变分期的病灶仍需要病理学证实。

在手术切除前，需要对临床分期为I-IIA期的SCLC(T1-2、N0、M0)患者进行病理学纵隔分期，以确认PET/CT扫描结果，排除隐匿性淋巴结转移。<sup>5</sup> 但是，如果患者不适合手术切除或计划非手术治疗，则不需要进行纵隔病理分期。有创性的纵隔分期可通过常规纵隔镜检查或经食管内镜超声引导下FNA(EUS-FNA)、支气管内超声引导下经支气管针吸活检(EBUS-TBNA)或电视辅助胸外科手术(VATS)等微创技术进行。<sup>76,77</sup>

如果胸腔积液足够多，可通过超声引导安全进入，建议行胸腔穿刺术和细胞学分析。如果胸腔穿刺术未显示恶性细胞，则可考虑胸腔镜检查以记录胸膜受累情况，这将表明疾病为广泛期。如果符合以下条件，应排除积液作为分期要素：1) 多次胸腔积液的细胞学病理检查结果未见癌症细胞；2) 积液不是血性的，也不是渗出液；3) 临床判断提示积液与癌症无直接关系。使用相同的判定标准对心包积液进行分类。

分期不应该仅关注有症状的疾病部位或实验室检查建议的部位。高达30%的患者无骨痛或-碱性磷酸酶水平异常但骨扫描呈阳性。如果PET/CT不明确，则可使用X线片或MRI进行骨成像。脑成像（MRI优选或增强CT）可在诊断时识别10%-15%的患者中枢神经系统(CNS)转移，其中大约30%无症状。脑转移瘤的早期治疗可降低慢性神经疾病的发病率，这说明无症状患者早期诊断的有用性。由于SCLC的侵袭性，分期不应延迟治疗超过1周；否则，很多患者可能在间期病情加重，体能状态(PS)显著下降。

### 预后因素

较差的PS(3-4)、广泛期疾病、体重减轻和与疾病相关的标志物显著增加（如乳酸脱氢酶[LDH]）是最重要的不良预后因素。在局限性患者中，女性，年龄小于70岁，LDH正常和I期疾病与更好的预后相关。年龄较小、PS良好、肌酐水平正常、LDH正常和单个转移部位是广泛期患者的有利预后因素。<sup>78,79</sup>

### 治疗

#### I至IIA期SCLC的手术切除

治疗流程中描述了SCLC手术切除的原则；本节描述了支持这些建议的研究。肺癌研究组进行了唯一一项评价手术在SCLC中作用的前瞻性随机试验。<sup>80</sup> 局限性患者，不包括孤立性外周结节患者，接受5个周期的环磷酰胺、多柔



比星和长春新碱(CAV)化疗；对化疗有应答的患者被随机接受胸部RT联合或不联合手术切除。两组患者的总生存率相当，表明在这种情况下手术没有获益。而入组的患者仅19%临床分期为I期(T1-2、N0、M0)。

大多数关于手术在SCLC中作用的数据来自回顾性综述。<sup>81-86</sup> 这些研究中I期患者的5年生存率为40%-60%。在大多数研究中，更晚一些的伴有淋巴结受累的患者生存率显著下降，因此一般建议仅在I至IIA期 (T1-2、N0、M0)的患者推荐手术治疗。这些研究结果的解释受到回顾性研究固有的选择偏倚以及使用了不同的化疗和放疗的限制。一项荟萃分析更详细地描述了目前可用的随机试验的证据。<sup>87</sup> 数据显示，有淋巴结侵犯（即T1-3、N1-3、M0-1）的SCLC患者不能从手术中获益。<sup>80</sup> 值得注意的是，不到5%的SCLC患者为真正的I至IIA期疾病。<sup>88</sup>

来自SEER数据库的分析也提示，手术可能适用于一些疾病比较局限的患者。<sup>12,89</sup> 然而，这些研究受到数据库中缺少化疗使用的相关信息限制。此外，手术患者与未接受手术患者的生存率比较本身就存在选择偏倚的缺陷。最后，直到在经过严格分期的患者中比较手术加辅助化疗与同步放化疗的试验完成，手术在SCLC中的作用才会完全确定。

NCCN的SCLC专家组仅建议对经纵隔分期证实的纵隔淋巴结阴性的临床分期为I-IIa期(T1-2, N0)的SCLC患者进行手术。<sup>9,81,90</sup> 根据分期标准肿瘤直径达5 cm(T2b)而无淋巴结受累(N0)的被归类为IIA期，手术可纳入临床IIA期SCLC患者。如果进行手术切除，NCCN的SCLC专家组建议肺叶切除术（首选）联合纵隔淋巴结清扫或采样，认为节段性或楔形切除术不适用于SCLC患者。对于医学上无法手术或不希望进行手术切除的局限期疾病患者，建议进行SABR或放化疗（见本讨论中的全身治疗和SABR）。

完全切除或SABR后，建议进行辅助化疗或放化疗（见本讨论中的全身治疗）。<sup>84,91-93</sup> 对于无淋巴结转移的患者，建议仅使用辅助化疗。同期或序

贯对于N2或N3淋巴结转移的患者推荐进行化疗和术后纵隔RT；对于有N1淋巴结转移的患者可考虑术后纵隔RT（见治疗流程中的辅助治疗）。尽管专家小组成员同意存在淋巴结转移的患者推荐术后进行纵隔RT，但应基于淋巴结采样/清扫的程度和淋巴结阳性的程度；然而，尚无数据支持该建议。预防性颅内照射(PCI)在手术切除的早期SCLC患者中的作用尚不清楚，因为这些患者的脑转移发生率似乎较低（见本讨论中的预防性颅内照射和治疗流程中的辅助治疗）。<sup>94</sup> NCCN SCLC专家组建议在辅助治疗后进行新的基线疾病评估。

### 全身治疗

对于所有SCLC患者，全身治疗是适当的治疗的重要组成部分（见治疗流程中的全身治疗原则）。许多单药和联合的全身治疗方案已被证明对SCLC是有效的。NCCN SCLC专家组对SCLC患者的所有辅助治疗、一线治疗和后续治疗方案进行优化分层。某些方案被推荐为首选干预措施，而其他方案被指定为其他推荐干预措施或在某些情况下是有用的。

对于接受过手术或SABR的早期疾病患者，建议进行辅助化疗（见局限期SCLC、本讨论中的I期至IIA期SCLC手术切除和SABR）。对于不适合手术或SABR的局限期疾病患者，推荐的主要治疗包括化疗联合同步胸部RT（1类）（见本讨论中的局限期SCLC和放疗）。<sup>7,95,96</sup> 对于广泛期疾病的患者，建议单独进行全身治疗（见本讨论中的广泛期SCLC）。然而，RT可用于特定患者以缓解症状（见NCCN姑息治疗指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

### 顺铂与卡铂

在临床实践中，卡铂经常取代顺铂，以降低呕吐、神经病变和肾病变的风险。<sup>97</sup> 然而，使用卡铂发生骨髓抑制的风险更大。<sup>98</sup> 对SCLC患者进行的小样本的随机试验表明，顺铂和卡铂方案的疗效相似，对广泛期疾病患者

的回顾性分析也是如此。<sup>97,99,100</sup> 一项纳入四项随机研究患者水平数据的荟萃分析比较了SCLC患者的基于顺铂和基于卡铂的方案。<sup>101</sup> 在本荟萃分析纳入的663例患者中，32%为局限性疾病，68%为广泛期疾病。接受含顺铂与卡铂的患者在缓解率（67%与66%）、无进展生存期（PFS）（5.5个月与5.3个月）或总生存期（9.6个月与9.4个月）方面没有显著差异，提示顺铂和卡铂对SCLC患者的疗效相当。

### 局限性 SCLC

对于接受手术切除或SABR治疗早期疾病的患者，建议单独使用辅助化疗；对于局限性SCLC辅助化疗有建议使用方案（见治疗流程中的*全身治疗原则*）。依托泊苷加顺铂是局限性SCLC患者最常用的一线联合化疗方案（见治疗流程中的*全身治疗原则*）。<sup>102,103</sup> 基于其在疗效和毒性方面的优势，依托泊苷/顺铂取代了基于烷化剂/蒽环类药物的方案。<sup>104-106</sup>

大多数局限性疾病患者是不适合手术或SABR的。这些患者推荐的主要治疗包括化疗联合同步胸部RT（1类）（见本讨论中的*局限性 SCLC 和放射治疗*）。<sup>7,95,96</sup> 依托泊苷/顺铂加胸部RT治疗的缓解率为70%-90%，中位总生存期为25-30个月，5年总生存率为31%-34%。<sup>102</sup> 胸部放疗可使局限性患者的局部控制率提高25%，也与改善生存率相关。<sup>95,96</sup> 数据表明，放化疗可适用于细胞学阴性或不确定的胸腔积液的局限性患者，但不适用于有心包积液的患者。<sup>107,108</sup> 与胸部放疗联合，依托泊苷/顺铂引起食管炎、肺毒性和血液学毒性的风险增加。<sup>109</sup>

如果手术时发现存在病理性淋巴结受累，则可在依托泊苷/顺铂的同时或序贯加用胸部RT。对于局限性IIB~IIIC期(T3-4、N0、M0；T1-4、N1-3、M0)患者，NCCN指南推荐依托泊苷/顺铂加同步胸部RT（1类）。<sup>95,96,110,111</sup> 依托泊苷/顺铂治疗局限性SCLC的首选方案是基于CONVERT试验中使用的剂量（见本讨论治疗流程中的*全身治疗原则和放射治疗*）。<sup>102</sup> 不建议在接受

同步放化疗的患者中使用髓系生长因子（不使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子[GM-CSF]的第1类）。<sup>112</sup> 到目前为止，尚无数据支持在局限性SCLC患者中使用免疫治疗。

疗效评估是SCLC患者管理的一个重要方面。对于局限期的患者，在单独辅助化疗或化疗联合同步放疗后，仅应在治疗完成后使用增强CT进行疗效评估；不建议在治疗期间重复CT扫描。辅助治疗后，建议使用胸部/腹部/骨盆增强CT和脑部MRI（首选）或脑部增强CT。对于局限期的患者，单独进行全身治疗或RT后的序贯全身治疗，应在每2个周期的全身治疗后进行胸部/腹部/骨盆增强CT疗效评估，并在治疗结束时再次进行。

### 广泛期 SCLC

NCCN SCLC专家组推荐某些联合化疗加免疫治疗方案作为广泛期SCLC患者的首选方案。<sup>113-115</sup> 在广泛期疾病存在脑转移患者中，根据患者是否有神经系统症状，可在脑RT前后给予全身治疗（见治疗流程中的*主要治疗*）。<sup>8,116</sup> 如果首先给予全身治疗，在全身治疗完成后给予脑RT。

多年来，铂类药物联合依托泊苷被推荐用于广泛期SCLC患者，由于其疗效相当且毒性特征更可耐受，卡铂优于顺铂。然而，目前广泛期SCLC的首选方案包括程序性死亡配体1(PD-L1)靶向免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗或度伐利尤单抗加铂加依托泊苷。PD-1/PD-L1抑制剂治疗的禁忌证可能包括活动性或既往记录的自身免疫性疾病和/或同时使用免疫抑制剂。阿替利珠单抗或度伐利尤单抗可能引起独特的免疫介导的不良事件，而传统的细胞毒化疗则未观察到此类不良事件；因此，医疗从业人员应了解潜在的免疫介导的不良事件谱，知道如何管理这些不良事件，并将可能出现的副作用对患者进行培训。根据反应的严重程度，通常推荐高剂量皮质类固醇用于治疗免疫介导的不良事件。此外，阿替利珠单抗或度伐利尤单抗应当出现

重度或危及生命的免疫介导的不良事件时需要暂停或中止治疗。（见处方信息）（见NCCN免疫治疗相关毒性管理指南，获取地址[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

在广泛期疾病患者的全身治疗期间，应在每2-3个全身治疗周期后使用胸部/腹部/骨盆增强CT进行疗效评估，并在治疗完成时再次进行。对于无症状脑转移和在进行脑RT检查前接受全身治疗的广泛期疾病患者，也建议进行连续脑部影像检查；建议在每2个全身治疗周期后和治疗完成时进行脑MRI（首选）或增强脑CT。

### 阿替利珠单抗加化疗

IMpower133是一项III期随机研究，评估卡铂 + 依托泊苷联合阿替利珠单抗治疗403例既往未经治疗的广泛期SCLC患者。<sup>115</sup> 这项研究，在403例既往未接受过治疗的广泛期SCLC患者中比较了卡铂 + 依托泊苷与相同化疗 + 阿替利珠单抗后维持阿替利珠单抗。最新数据显示，阿替利珠单抗联合治疗组的中位总生存期为12.3个月(95%CI, 10.8-15.8)，而单独化疗组为10.3个月(95%CI, 9.3-11.3)（风险比 [HR], 0.76；95%CI, 0.6-0.95；P= .0154）。<sup>113</sup> 同样，阿替利珠单抗治疗方案的1年总生存率为51.9%，单独化疗的1年总生存率为39.0%。两组的缓解率相似（化疗联合阿替利珠单抗治疗组为60%，单独化疗组为64%）。两组中3级或4级不良事件的发生率相似（阿替利珠单抗治疗方案为67.7%，化疗单药治疗为63.3%）。阿替利珠单抗组有4例死亡(2%)，而单独化疗组有11例死亡(5.6%)。FDA最近批准不同剂量的阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷治疗广泛期SCLC患者。

根据临床试验数据和FDA批准，NCCN SCLC专家组建议（1类）将卡铂+依托泊苷 +阿替利珠单抗随后阿替利珠单抗维持治疗作为一线全身性治疗的首选方案用于广泛期SCLC患者。<sup>113,115</sup> 对于2022年更新（第1版），NCCN小组现在推荐两种不同的卡铂/依托泊苷/阿替利珠单抗方案阿替利珠单抗维持治疗的剂量略有不同；建议阿替利珠单抗维持治疗剂量为1200或

1680 mg。然而，1类推荐仅适用于1200 mg维持剂量阿替利珠单抗的治疗方案，因为该剂量已在临床试验中使用。<sup>113,115</sup>

### 度伐利尤单抗加化疗

CASPIAN是一项3期随机研究，在537例患者中评估了在依托泊苷和卡铂或顺铂基础上加用度伐利尤单抗，随后度伐利尤单抗维持治疗既往未经治疗的广泛期SCLC患者。<sup>114,117</sup> 在本试验中，比较卡铂（或顺铂）加依托泊苷与相同的化疗加度伐利尤单抗，随后度伐利尤单抗进行维持治疗。大多数患者接受卡铂方案(78%)。3年分析的更新数据显示，度伐利尤单抗联合化疗组的中位总生存期为13.0个月(95%CI, 11.5-14.8)，单独化疗组为10.3个月(95%CI, 9.3-11.2)(HR, 0.73；95%CI, 0.59-0.91；P = 0.0047)。<sup>118</sup> 同样，度伐利尤单抗方案的1年总生存率为52.8%，而单独化疗为39.3%。两组的严重不良事件发生率相似(32% vs. 36%)。不良事件导致的死亡率也相似(2% vs. 1%)。在该试验中，在度伐利尤单抗/依托泊苷卡铂（或顺铂）基础上加用tremelimumab未提高总生存期（10.4 vs. 10.5个月；HR, 0.82；95%CI, 0.68-1.0），与铂类/依托泊苷相比。

根据临床试验数据和FDA批准，NCCN SCLC专家组建议（第1类）度伐利尤单抗 + 依托泊苷 + （卡铂或顺铂）随后度伐利尤单抗维持治疗作为广泛期SCLC患者首选的一线全身治疗选择。<sup>114,117,119</sup>

### 其他主要全身治疗

广泛期SCLC的其他推荐方案包括依托泊苷联合顺铂或卡铂。在最近免疫治疗获得有利数据之前，已在广泛期疾病患者中评价了许多其他化疗联合方案，与依托泊苷/顺铂相比，这些方案几乎没有一致的获益证据。例如，伊立替康和顺铂联合治疗最初似乎优于依托泊苷/顺铂。日本一项小规模3期临床试验报告，接受伊立替康 + 顺铂治疗的广泛期SCLC患者的中位生存期为



12.8个月，而接受依托泊苷/顺铂治疗的患者为9.4个月( $P = 0.002$ )。<sup>120</sup> 此外，伊立替康联合顺铂组的2年生存率为19.5%，而依托泊苷/顺铂组为5.2%。<sup>120</sup> 然而，随后在美国进行的两项大型3期试验中，比较伊立替康联合顺铂与依托泊苷/顺铂的结果显示，两种方案之间的缓解率或总生存期无显著差异。<sup>121,122</sup> 一项在220例广泛期SCLC患者中开展的3期随机试验发现，与卡铂和口服依托泊苷相比，伊立替康和卡铂治疗后中位总生存期略有改善(8.5 vs. 7.1个月;  $P = 0.04$ )。<sup>123</sup> 基于这些研究，NCCN指南将顺铂或卡铂 + 伊立替康方案作为广泛期疾病患者的治疗选择。此外，一项荟萃分析表明，伊立替康联合铂类方案与依托泊苷加铂类方案的比较，PFS和总生存率有所改善。<sup>124</sup> 然而，相对较小的绝对生存获益需要与基于伊立替康的治疗方案的毒性特征进行平衡。因此，NCCN SCLC专家组建议含伊立替康的治疗方案在某些情况下可用于广泛期SCLC患者。

为了改善已经推荐的广泛期SCLC的治疗，许多其他策略也进行了评价，包括添加第三种药物。如前所述，与单独化疗相比，加用阿替利珠单抗或度伐利尤单抗可改善总生存期。<sup>113-115,117,118</sup> 尽管最近阿替利珠单抗/化疗或度伐利尤单抗/化疗方案取得了成功，但其他基于免疫治疗的策略并没有获益。一项针对广泛期SCLC患者的3期随机试验报告称，与单纯化疗相比，伊匹单抗与依托泊苷联合顺铂或卡铂作为一线治疗均不能改善总生存期或PFS。<sup>125</sup> 同样，另一项3期随机试验报告，在广泛期SCLC患者中，与单独化疗相比，帕博利珠单抗 + 依托泊苷和卡铂或顺铂一线治疗后帕博利珠单抗维持治疗未改善总生存期。<sup>34</sup>

在SCLC中也评价了抗血管生成治疗的获益。在局限期SCLC患者中，一项伊立替康、卡铂和贝伐珠单抗联合RT随后贝伐珠单抗维持治疗的2期研究因不可接受的食管瘘发生率而提前终止。在广泛期SCLC中，含铂化疗联合贝伐珠单抗的2期试验产生了有前景的缓解和生存数据。<sup>126-129</sup> 然而，至

少有两项随机试验证明，在标准化疗的基础上加用贝伐珠单抗并无生存获益。<sup>130,131</sup> 目前，NCCN SCLC 专家组不建议SCLC患者使用贝伐珠单抗。

总体而言，与推荐的治疗方法相比，通过增加更多的药物或使用高剂量化疗方案、维持治疗或交替使用非交叉耐药的化疗方案来提高SCLC患者长期生存率并没有明显优势。在两项试验中，在依托泊苷/顺铂的基础上加用异环磷酰胺(或环磷酰胺加一种葱环类药物)显示了一定的生存优势。<sup>132,133</sup> 然而，这些发现并没有被一致的观察到，与依托泊苷/顺铂相比，添加烷化剂、加或不加葱环类药物，显著增加了血液学毒性。<sup>134</sup> 两项3期随机试验证实与铂类/依托泊苷相比，三药化疗方案对广泛期SCLC患者的生存期无改善。其中一项研究评价了异环磷酰胺、依托泊苷和表柔比星联合用药对比依托泊苷/顺铂，另一项研究评价了卡铂/依托泊苷联合或不联合palifosfamide。<sup>135,136</sup> 同样，在顺铂或卡铂加依托泊苷的基础上联用紫杉醇在2期研究中显示了有希望的结果，但是在3期研究中未能改善生存期并且出现了不可耐受的毒性。<sup>137</sup>

使用推荐治疗方案4-6个周期后继续维持或巩固治疗可略延长缓解持续时间，但不会改善生存期，且累积毒性的风险更大。<sup>138</sup> 一项荟萃分析报告，维持化疗并不能延长总生存。<sup>139</sup> 尽管SCLC最初具有化疗敏感性，但无法破坏残留细胞，这表明存在对细胞毒性治疗相对耐药的肿瘤干细胞。为了克服耐药性，设计了交替或序贯联合治疗，使肿瘤在初始治疗期间暴露于尽可能多的活性细胞毒药物。<sup>140</sup> 然而，随机试验并未显示这种方法可改善PFS或总生存期。<sup>141,142</sup> NCCN SCLC小组建议局限期患者进行4个周期的全身治疗(伴或不伴RT)。对于广泛期患者，也推荐4个周期的全身治疗；然而，根据4个周期后的疗效和耐受性，一些患者可接受长达6个周期的全身治疗。设计多药周期性每周化疗以增加剂量强度。尽管需要注意选择优势患者，该方法的早期2期结果很有前景。<sup>143,144</sup> 然而，在随机试验中未证实多药周期性每周化疗方案的生存获益，且观察到过高的治疗相关死亡率。<sup>145-148</sup> 高

剂量化疗在SCLC患者中的作用仍存在争议。与相同药物的常规给药剂量相比，接受高剂量化疗的患者有更高的完全缓解率和部分缓解率，且中位生存时间稍长。<sup>149</sup> 然而，一般而言，比较常规化疗剂量和逐渐增加的剂量强度（最多2倍）的随机试验并不能一致增加缓解率或生存获益。<sup>150-153</sup> 此外，一项荟萃分析比较了CAV和依托泊苷/顺铂方案剂量试验与剂量强度变化的试验，发现相对剂量强度增加仅对广泛期患者的中位生存期有小幅、无临床意义的延长。<sup>154</sup>

目前可用的细胞因子（例如GM-CSF、粒细胞集落刺激因子[G-CSF]）可以改善化疗诱导的骨髓抑制并降低发热性中性粒细胞减少症的发生率，但累积血小板减少症仍然是剂量限制性的。尽管涉及SCLC患者的试验有助于细胞因子获得FDA的临床应用批准，<sup>155</sup> 使用维持剂量强度的生长因子不会延长无病生存期或总生存期。<sup>156,157</sup> 因此，不建议局限期SCLC患者在开始全身治疗/RT时常规使用生长因子。对于广泛期SCLC患者，当给予某些方案治疗时，曲拉西利或G-CSF可用作预防性选择，以降低化疗诱导的骨髓抑制的发生率（见治疗流程中的*支持治疗原则*）。<sup>158-161</sup>

## 老年患者

SCLC的发病率随年龄增长而增加。尽管诊断时的中位年龄大于70岁，但临床试验中老年患者的代表性不足。<sup>162</sup> 虽然高龄对治疗的耐受性有不利影响，但与年龄相比，患者的功能状态更有助于指导临床决策(见NCCN老年肿瘤指南，见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org))。能够进行日常生活活动(ADL)的老年患者，如有指征应接受全身治疗和RT联合治疗。<sup>163-165</sup> 例如，CONVERT试验的亚组分析表明，老年局限期SCLC患者同步放化疗的中位生存期与年轻患者相当（29个月与30个月； $P = .38$ ）。<sup>163</sup> 然而，骨髓抑制、乏力和脏器储备较低在老年患者中更常见；因此，在治疗期间必须仔细观察，以避免过度风

险。<sup>163</sup> 建议更多地关注老年患者的需求和支持治疗，以提供最佳护理。总之，与和分期匹配的年轻患者相比，老年患者的预后相似。

随机试验表明，在PS良好(0-2)的老年患者中，低强度治疗（例如，单药依托泊苷）不如联合化疗（例如，铂类药物加依托泊苷）。<sup>166,167</sup> 一项对8637例老年局限期患者的回顾性分析结果显示，与单纯化疗相比，放化疗增加了生存期。<sup>164</sup> 在老年SCLC患者中，也评估了其他几种治疗策略。<sup>100,168-170</sup> 因为卡铂的曲线下面积(AUC)给药考虑了老年患者肾功能下降，使用4个周期的卡铂加依托泊苷似乎产生了良好的结果。<sup>170</sup> 然而，在该人群中，将卡铂的目标AUC设定为5而不是6更合理。<sup>171</sup> 在老年或体弱患者中也探索了短程、全强度化疗的可行性，结果显示仅2个周期化疗似乎是可接受的，尽管这种方法尚未与4-6个周期的治疗进行直接比较。<sup>172</sup> 高龄患者应慎用PCI。老年患者（≥60岁）接受PCI后认知功能下降的风险增加；因此，需要与老年患者详细讨论PCI与密切监测的风险和获益。<sup>173-176</sup> 荷兰一项对超过5000例患者的分析显示，与年轻患者相比，接受PCI治疗的老年患者无论分期如何，中位生存期均降低。<sup>177</sup>

## 复发监测

尽管SCLC对初始治疗非常敏感，但大多数患者因为耐药出现疾病复发（另见本讨论中的*监测*）。<sup>178,179</sup> 治疗流程中概述了评估SCLC患者复发的监测建议。对于2022年更新（版本1），现在的治疗流程指出，大多数NCCN成员机构每2至6个月使用一次胸部CT（±腹部/盆腔）（1-2年更频繁，此后更少）。由于复发风险降低，随后几年的监测频率也降低。<sup>180</sup> 如果发生新的肺结节，应及时评价是否为新的原发性肺癌，因为在SCLC治愈的患者中经常发生第二原发性肿瘤。<sup>181,182</sup> 脑转移监测非常重要，可以在潜在的神经衰弱症状出现前得到早期治疗。NCCN SCLC 专家组建议所有患者在第1年每3-4个月进行一次脑部MRI（优选）或增强CT，然后在第2年每6个月进行一

次，不考虑PCI状态。MRI在识别脑转移瘤方面比CT更敏感，因此优于CT。常规随访不推荐PET/CT。建议对所有SCLC患者进行戒烟干预，因为戒烟患者中发生第二原发肿瘤的概率较低（见NCCN戒烟指南，见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>183-185</sup> 鼓励既往吸烟者继续戒烟。NCCN SCLC专家组还建议为适当的患者推荐了生存指南（见NCCN生存指南，见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

### 后续全身治疗

复发或原发性疾病进展的患者可接受后续全身治疗。这些患者接受原治疗方案治疗时中位生存期仅为4-5个月；一些新的方案与更长的生存期相关。许多患者接受后续全身治疗出现了显著缓解，尽管缓解的可能性高度依赖于从初始治疗至复发的时间。<sup>186</sup> 如果间隔≤6个月（难治或耐药复发），则对大多数药物或方案的反应较差（≤10%）。如果间隔超过6个月（敏感复发），预期缓解率大约为25%。需要注意的是，欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南定义敏感性SCLC使用≥3个月的临界值，对耐药性SCLC使用 < 3个月的临界值。<sup>187</sup> 新药（如lurbinectedin）的缓解率较高。对于接受后续全身治疗的患者，应在每2-3个周期后使用胸部/腹部/盆腔增强CT进行疗效评价。正在接受后续治疗的、PS为2的患者应考虑降低剂量或给予生长因子支持。治疗流程中列出了初始治疗后复发患者后续全身治疗选择的推荐，并在此进行了描述（见治疗流程中的*全身治疗原则*）。<sup>188-193</sup>

### Lurbinectedin

Lurbinectedin能够抑制致癌基因转录，导致肿瘤细胞凋亡。一项2期篮子试验在105例接受过一线含铂/依托泊苷治疗的SCLC患者中评估lurbinectedin作为二线治疗的疗效；仅8%的患者接受过免疫治疗。<sup>188</sup> 大多数患者(57%) 在≥3个月期间未接受化疗。Lurbinectedin的总缓解率为35%(95%CI, 26.2%-45.2%)。如果无化疗间隔小于90天，缓解率为22%(95%CI,

11.2%-37.1%)。如果无化疗间隔为90天或以上，则缓解率为45%(95%CI, 32.1%-58.4%)。常见的3-4级不良事件包括贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。没有治疗相关性死亡。基于这项试验结果和FDA批准，NCCN SCLC专家组建议将lurbinectedin作为治疗后6个月或更短时间内复发的SCLC患者的优选后续治疗方案。<sup>188</sup>

在之前讨论的2期临床试验的亚组分析中，对20例一线接受含铂/依托泊苷治疗超过6个月的SCLC患者给予lurbinectedin作为二线治疗的疗效。<sup>189</sup> Lurbinectedin的总有效率为60% (95% CI, 36.1%–86.9%)。中位总生存期为16.2个月 (95% CI, 9.6–未达到上限)。1年生存率为60.9%；2年生存率为27.1%。常见3-4级不良事件包括中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、乏力和肝功能检查值升高。基于这项试验及FDA的批准，NCCN SCLC小组建议将lurbinectedin作为治疗后超过6个月复发SCLC患者的后续治疗选择。（许多“其他推荐方案”之一）。<sup>189</sup>

### 托泊替康

一项随机3期试验比较了单药静注托泊替康与联合方案CAV作为治疗后至少60天复发的SCLC患者的后续治疗。<sup>194</sup> 两个组的缓解率（托泊替康，24.3% [26/107]；CAV，18.3% [19/104]）和生存期（25.0周 vs. 24.7周）相似，但静脉注射托泊替康引起的4级中性粒细胞减少症较少(37.8% vs. 51.4%； $P < .001$ )。与CAV相比，托泊替康还改善了呼吸困难、厌食、声嘶和疲乏。在另一项3期试验中，与最佳支持治疗相比，口服托泊替康改善了总生存期（26周 vs. 14周）。<sup>195</sup> FDA批准单药托泊替康作为全身初始治疗缓解后复发的SCLC患者的后续治疗。可以使用口服或静脉注射托泊替康，因为两种给药途径的疗效和毒性似乎相似。<sup>195,196</sup> 许多肿瘤学家注意到，当静脉给予托泊替康1.5 mg/m<sup>2</sup> 共5天时，毒性过大，研究表明，降低剂量可能同样有效，且毒性较低。<sup>197</sup> 已发表的关于每周托泊替康治疗复发性 SCLC 患者的



研究结果不一致。<sup>198,199</sup> NCCN SCLC专家组根据这些试验和FDA批准，建议将托泊替康作为治疗后6个月或更短时间复发的SCLC患者的优选后续治疗选择（见治疗流程中的全身治疗原则）。<sup>194,195</sup>

### 纳武利尤单抗和帕博利珠单抗

免疫检查点抑制剂已经在复发SCLC患者中进行了研究。<sup>200-203</sup> CheckMate 032是一项1/2期试验，评价了纳武利尤单抗单药( $n = 147$ ) 或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗不同剂量治疗复发性SCLC。<sup>200,201</sup> 更新数据显示 纳武利尤单抗缓解率为11.6%，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的缓解率为21.9%。12个月和24个月总生存率相似(纳武利尤单抗分别为30.5% 和 17.9%；纳武利尤单抗联合伊匹木单抗分别为30.2% 和16.9%)。3-4级不良事件发生率纳武利尤单抗组为12.9% (19/147)，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组为37.5% (36/96)。在接受纳武利尤单抗单药治疗的患者中，最常见的3级或4级治疗相关不良事件是脂肪酶升高、天冬氨酸转氨酶升高以及肺炎。

CheckMate 331是一项随机3期试验，在569例复发SCLC患者中评估了纳武利尤单抗单药治疗对比托泊替康或氨柔比星的疗效。<sup>204,205</sup> 数据显示，纳武利尤单抗组的总生存期为7.5个月，化疗组为8.4个月 (HR, 0.86; 95% CI, 0.72–1.04;  $P = .11$ )。<sup>204</sup> 无论PD-L1水平如何，总生存期相似。纳武利尤单抗组的缓解率为13.7%，而化疗组为16.5%。2例接受纳武利尤单抗的患者和3例接受化疗的患者发生治疗相关死亡。与化疗相比，纳武利尤单抗组的3-4级不良事件更少（分别为14% vs.73%）。最近的一项比较有效性的研究结果显示，与其他治疗如紫杉醇或托泊替康的生存期相比（3.8个月；95%CI, 2.8-4.9；HR, 0.63；95%CI, 0.44-0.90），纳武利尤单抗三线治疗的生存期更长（5.7个月；95%CI, 3.5-8.0）。<sup>206</sup> 纳武利尤单抗的1年总生存率为28%，而其他治疗为4%。

NCCN SCLC 专家组建议，尽管FDA已撤销适应证，但根据临床试验数据，纳武利尤单抗仍可作为初始治疗后6个月或更短时间内复发患者的后续治疗选择（更多详细信息见本节后续段落）。<sup>200,201,204,205,207</sup> 然而，在接受阿替利珠单抗或度伐利尤单抗维持治疗期间疾病进展的患者中，不推荐使用纳武利尤单抗作为一线治疗的一部分。没有数据表明如果患者接受免疫检查点抑制剂治疗发生进展后给予纳武利尤单抗用于后续治疗有效。此前，专家组曾建议将纳武利尤单抗+伊匹木单抗作为一种选择，但因为联合方案的毒性更大，总生存期相同，所以在版本1.2021中删除了该方案。

I b期研究 (KEYNOTE-028)和2期研究 (KEYNOTE-158)的联合分析评价了帕博利珠单抗治疗83例复发SCLC的疗效。<sup>208</sup> 分析结果显示，缓解率为19.3%，中位生存期为7.7个月 (95% CI, 5.2–10.1)。PD-L1阳性的患者总生存和缓解率均较高。3或4级不良事件发生率为12%，有2例病人死于治疗相关性不良事件（肺炎和脑炎）。根据1期和2期数据，NCCN SCLC 专家组建议将帕博利珠单抗作为SCLC患者的后续治疗选择，不考虑PD-L1水平。<sup>202,208</sup>

因为3期随机试验数据未显示总生存期的改善，所以FDA已撤销纳武利尤单抗或帕博利珠单抗用于复发SCLC患者后续治疗的适应证。<sup>204</sup> 然而，NCCN SCLC 专家组仍然推荐这些药物用于某些患者。专家小组认为，纳武利尤单抗或帕博利珠单抗与其他后续治疗选择一样有效，有时更好，且毒性也较低。<sup>204,206,209</sup> 此外，在这种情况下，在 SCLC患者后续治疗选择的药物中有相当大比例没有FDA适应证，但数据显示它们是有效的（见本讨论中的*其他后续治疗选择*）。复发且既往未接受过免疫检查点抑制剂的局限期SCLC患者可能从纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的后续治疗中获益。对于2022年更新（第1版），NCCN SCLC专家组修订了推荐级别，将纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的推荐从3类变为2A类。

免疫治疗药物（如纳武利尤单抗和帕博利珠单抗）可能会引起独特的免疫介导的不良事件，这在传统细胞毒化疗药物中并不常见；因此，医生应了解潜在的免疫相关不良事件谱，了解如何管理这些不良事件，并教育患者了解可能出现的副作用（参见 [NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南 www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>210,211</sup>对于出现免疫相关不良事件的患者，通常根据不良反应的严重程度推荐使用大剂量皮质类固醇。当出现重度或危及生命的免疫相关不良事件时，应暂停或停用纳武利尤单抗或帕博利珠单抗（见处方信息）。

目前尚未充分探索后续全身治疗的最佳持续时间。对于细胞毒化疗药物，治疗持续时间通常较短，即使在出现缓解的患者中，也经常受到累积毒性的限制。由于这些原因，后续全身治疗应持续至疾病进展或毒性不可耐受。如果患者仍为PS 0-2，可考虑后续给予额外的全身治疗（例如，三线治疗）。

### 其他后续治疗选择

一项2期研究在难治或复发SCLC患者中评估了紫杉醇的疗效，有24%(5/21)的患者获得缓解。<sup>212</sup> 3-4级毒性包括中性粒细胞减少症、感染、皮疹、神经病变和肺毒性。在另一项紫杉醇治疗难治SCLC患者的2期研究中，患者的缓解率为29% (7/24; 95% CI, 12%–51%)。<sup>213</sup> 一项纳入185例患者的回顾性研究显示，紫杉醇三线或四线治疗的缓解率为17%。PS 2患者的毒性与PS 0-1患者相似(63%vs. 62%)。<sup>214</sup> 一项2期研究评价了多西他赛治疗既往经治SCLC的疗效，缓解率为25%。毒性包括中性粒细胞减少和乏力。<sup>215</sup> 在伊立替康治疗复发或难治SCLC的2期研究中，缓解率为47% (7/15; 95% CI, 21.4%–71.9%); 毒性包括骨髓抑制、腹泻、肺毒性。<sup>216</sup>

数据表明替莫唑胺可能对SCLC有效，尤其是有脑转移和甲基化O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT)的患者。<sup>191,217,218</sup> 一项2期研究评估了替莫

唑胺治疗复发或难治SCLC的疗效，敏感复发SCLC的总缓解率为23% (95% CI, 12%–37%)。与非甲基化MGMT患者相比，甲基化MGMT患者的缓解率显著提高 (38% vs. 7%;  $P = .08$ )。一项在日本敏感复发SCLC患者中开展的3期研究 (JCOG0605)结果显示，与托泊替康相比，顺铂、依托泊苷和伊立替康联合治疗有显著的生存期改善(中位生存期, 18.2个月 vs. 12.5个月; HR, 0.67; 90% CI, 0.51–0.88;  $P = .0079$ )。然而，由于毒性显著增加故不推荐用于后续治疗。<sup>219</sup> 氨柔比星是一种治疗复发或难治SCLC有效的药物。<sup>220-223</sup> 然而，以中性粒细胞减少为主的3-4级毒性较常见。<sup>224,225</sup> 一项3期研究报道，与托泊替康比较，除了难治复发亚组以外，氨柔比星二线治疗并没有改善SCLC患者的生存期。<sup>226</sup> FDA未批准氨柔比星用于SCLC患者。

另一项3期随机研究评估了卡铂/依托泊苷对比口服托泊替康治疗162例初始治疗后3个月以上复发SCLC患者的疗效。<sup>227</sup> 中位PFS化疗组为4.7个月 (90% CI, 3.9–5.5)，口服托泊替康组为2.7个月 (90% CI, 2.3–3.2) (HR, 0.57; 90% CI, 0.41–0.73)。3-4级不良事件包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、发热性中性粒细胞减少和乏力。在托泊替康组发生2例治疗相关性死亡；化疗组无治疗相关性死亡发生。根据该研究，NCCN SCLC专家组推荐初治治疗后6个月以上复发的SCLC患者首选原方案治疗。<sup>227</sup> 专家组增加了一个警告，即如果患者在阿替利珠单抗或度伐利尤单抗维持治疗期间发生疾病进展，则不推荐继续使用免疫检查点抑制剂。<sup>5,186,228</sup> 由于托泊替康在这种情况下也有效，因此基于该试验作为推荐选择（其他推荐方案）。

### NCCN 推荐

根据临床专业知识和试验数据，NCCN SCLC专家组推荐对SCLC患者进行以下后续治疗。对于6个月或以内复发的患者，首选方案为托泊替康（口服[PO]或静脉给药）、lurbinectedin或临床试验；其他推荐方案包括紫杉醇、多西他赛、伊立替康、替莫唑胺、CAV、口服依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗（所有药物均为2A类）。苯达莫司汀也被推荐（2B类）。对于2022年更新（第1版），无论复发后时间如何，

专家小组投票推荐了所有这些后续治疗选择。<sup>229</sup> 以前，其中大多数药物只被推荐用于6个月或更短的复发。对于6个月以上的复发，首选方案为原方案。<sup>227,228,230,231</sup> 然而，NCCN SCLC 专家组增加了一个警告，即对于接受阿替利珠单抗或度伐利尤单抗维持治疗6个月后复发的患者，不建议使用检查点抑制剂。<sup>5,186,228</sup> 6个月以上复发患者的其他推荐选择包括：托泊替康、紫杉醇、多西他赛、伊立替康、替莫唑胺、CAV、口服依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和lurbinectedin（所有药物均为2A类）。还推荐使用苯达莫司汀（2B类）。

## 放射治疗

治疗流程中的放射治疗原则章节描述了局限性SCLC的剂量、靶区和正常组织剂量-体积限制，并纳入了支持建议的参考文献；还讨论了PCI和脑转移瘤的治疗（见治疗流程）。美国放射学会(ACR)适当性标准<sup>®</sup>、美国镭学会适当使用标准和美国放射肿瘤学会(ASTRO)指南是有用的资源。<sup>232-235</sup> NSCLC治疗流程中的放射治疗原则章节也可能有用（例如，放疗、姑息性放疗的一般原则）（参见NCCN非小细胞肺癌指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。本节描述了支持小细胞肺癌NCCN放疗建议的研究。

### 胸部放射治疗

加用胸部放疗改善了局限性SCLC患者的生存期。较早的纳入超过2000例患者的荟萃分析显示，与单纯化疗相比，局限性SCLC的胸部放疗可使局部病灶缩小25%-30%，2年总生存率相应改善5%-7%。<sup>95,96</sup> 使用常规放疗对局限性SCLC患者实现长期局部控制仍然是一个挑战。然而，应用更现代的技术报告了5年总生存率超过30%，接近相似分期的局部晚期NSCLC的结局。<sup>102</sup>

### 化疗放疗的时机

最佳胸部放疗和化疗受几个因素的影响，包括化疗和放疗的时机（同步与序贯）、放疗的时机（早期与晚期）、放疗靶区（原肿瘤体积与肿瘤反应时缩野）、放疗的剂量和放疗的分割。建议对局限性SCLC患者进行早期同步放化疗基于随机临床试验。日本肿瘤协作组(9104)的一项随机III期试验评估了231例局限性SCLC患者行序贯与同步胸部放疗联合依托泊苷/顺铂的疗效。接受同步放化疗的患者总生存期为27.2个月，而接受序贯放化疗者的总生存期为19.7个月（ $P = 0.097$ ）。<sup>109</sup> 接受同步放化疗的患者血液学毒性更严重。9%接受同步放化疗的患者和4%接受序贯放化疗的患者发生严重食管炎。

另一项随机III期试验（由加拿大国家癌症研究所）比较了从化疗第2周期或第6周期开始的放疗，显示早期放疗与局部和全身控制改善以及生存期延长相关。<sup>236</sup> 几篇关于局限性SCLC胸部放疗时机的系统评价和荟萃分析报道，与晚期同步或序贯放化疗相比，早期同步放化疗可使总生存期小幅但显著改善。<sup>237,238</sup> 另一项在局限性SCLC患者中进行的荟萃分析显示，随着放化疗方案的更快完成（从任何化疗开始至放疗结束），生存期得到改善。<sup>239</sup> 对来自12项试验（2668例患者）的个体患者数据进行的荟萃分析报告，与晚期同步放化疗相比，早期同步放化疗增加了5年总生存率(HR, 0.79; 95%CI, 0.69-0.91)，尽管重度急性食管炎也增加。<sup>240</sup>

### 超分割放疗

美国东部肿瘤协作组(ECOG)/放射治疗肿瘤组比较了依托泊苷/顺铂每日一次与每日两次放疗方案。<sup>241</sup> 本试验对412例局限性SCLC患者采用同步放化疗，总剂量45 Gy，每日两次，持续3周（加速分割）或每日一次，持续5周（常规分割）。加速放疗组和常规放疗组的中位总生存期分别为23个月和19个月（ $P = 0.04$ ），5年生存率分别为26%和16%。<sup>241</sup> 与常规方案相比，



加速超分割方案的3-4级食管炎发生率更高。<sup>241</sup> 对本试验的一个重要评论是，与使用较高总剂量的现代常规分割方案相比，45Gy常规方案提供的剂量强度欠佳。

CONVERT是一项3期随机试验，在547例局限性SCLC患者中评估了45Gy每日2次共3周（加速分割）与较高剂量66Gy每日1次共6.5周（常规分割）。<sup>102</sup> 两组的中位总生存期相似（30 vs.25个月；66Gy传统组的死亡[HR:1.18; 95%CI, 0.95–1.45;  $P = 0.14$ ]）。尽管两组的毒性大体相似，但与接受传统66Gy的患者相比，接受加速45Gy的患者发生4级中性粒细胞减少更多（49%vs. 38%;  $P = 0.05$ ）。值得注意的是，虽然两组的结局相似，但CONVERT试验没有显示等同性。另一项随机III期试验在638例局限性SCLC患者中评估了高剂量常规70Gy每日一次治疗7周与加速45Gy每日两次治疗3周比较。<sup>242</sup> 初步数据表明，总生存期和毒性相似。

一项随机2期试验在157例局限性SCLC患者中评估了两种相似加速方案的同步放化疗，42Gy每日一次分次治疗3周与45Gy每日两次分次治疗3周。<sup>243</sup> 总生存曲线重叠，每日一次组的中位总生存期18.8个月和每日两次组的中位总生存期25.1个月( $P = 0.61$ )。一项回顾性研究评估了在68例局限性SCLC患者中接受40Gy，每日一次，共3周分割。<sup>244</sup>中位生存期为28个月，与相似剂量加速分割每日两次治疗分次的结局相当。

两项随机2期试验比较了高剂量加速放疗和标准剂量加速放疗。一项试验在182例局限性SCLC中评估了同步放化疗，65Gy，每日1次，持续约5周（高剂量加速），与标准剂量加速45Gy，每日2次，持续3周进行比较。<sup>245</sup> 高剂量组估计的PFS（主要终点）为17.2个月，标准剂量组为13.4个月( $P = 0.031$ )。高剂量组的总生存期为39.3个月，标准剂量组为33.6个月( $P = 0.137$ )。各组中3级或以上食管炎的发生率相似（高剂量：17.4%vs.标准剂量：15.3%）。各组的3级或以上肺炎发生率也相似（高剂量：3.3%vs.

标准剂量：2.4%）。各组的放疗相关死亡相似（高剂量：2.2%vs.标准剂量：1.2%）。

另一项随机的2期临床试验评估了176例有限期SCLC患者的同步放化疗，采用高剂量加速放疗，60Gy每天两次，持续4周，而标准剂量加速放疗，45Gy 每天两次，持续3周。<sup>246</sup> 2年后，60Gy组的OS为74.2%(95%CI, 63.8%-82.9%)，45Gy组的OS为48.1%(36.9%-59.5%)。每组发生3例给药相关性死亡。

基于这些试验的数据，SCLC胸部放疗的最佳剂量和分割仍未解决。总体而言，加速分割放疗（无论每日一次或两次）优于相似剂量的常规分割放疗，并与较高剂量的常规分割放疗相当。较高剂量的加速放疗可能是有利的，这仍有待更大规模的研究证实。

NCCN SCLC专家组推荐，加速超分割放疗45Gy在3周内每天2次（1类）或常规分割66至70Gy在6.5至7周内每天1次的剂量方案是可接受的选项，取决于个体患者情况。<sup>102,242</sup> 然而，对于许多患者和放疗中心来说，每日两次的胸部放疗是具有挑战性的。

### 局限性SCLC的放疗

#### 外照射放疗（EBRT）

对于局限性II B至III C疾病(T3–4、N0、M0; T1–4、N1–3、M0)，NCCN指南建议放疗应与化疗同时使用，放疗应在第一个或第二个周期开始（1类）。<sup>233,237</sup> 尚未确定放疗的最佳剂量和时间表。对于每日两次放疗，推荐方案为1.5Gy，每日两次，3周内总剂量为45Gy。对于每日一次放疗，推荐的时间表为2.0Gy，每日一次，总剂量为66-70Gy（见治疗流程中的放射治疗原则）。<sup>242,247-249</sup> 对于2022年更新（第2版）NCCN指南 SCLC专家组根据临床试验数据将每日一次总剂量修订为66-70Gy。<sup>102,242</sup>



胸部照射的最低技术要求是CT计划的3D-CRT。对于同步放化疗，IMRT优于3D-CRT，因为IMRT的毒性较小（参见治疗流程中的*放射治疗原则*和NCCN非小细胞肺癌指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>250-255</sup> 更先进的技术也可能适用于限制正常组织毒性（例如，4D-CT和质子治疗）（见治疗流程中的*放射治疗原则*）。照射靶区可以在放疗计划时获得的PET/CT扫描上定义，使用国际辐射单位和测量委员会(ICRU)报告50和62中的定义。<sup>256,257</sup> 然而，应审查化疗前PET/CT扫描，以将最初累及的淋巴结区域纳入治疗区域。<sup>249,258</sup>

当使用相似的放疗剂量时，NSCLC使用的正常组织限制也适用于SCLC（见NCCN非小细胞肺癌指南，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。当使用加速放疗计划（例如3-5周）时，CALCB 30610/RTOG 0538方案的脊髓限制可用作指南（见治疗流程中的*放射治疗原则*）。<sup>259-261</sup>

## SABR

新出现的数据表明，SABR（也称为立体定向放射治疗[SBRT]）对临床I至IIA期(T1-2, N0)SCLC患者有效，尤其是医学上无法手术或拒绝手术的患者。<sup>10,262-266</sup> 一项对43例接受SABR的临床I期SCLC患者进行的研究发现，31例患者为IA期，79%在医学上无法手术。<sup>10</sup> 患者通常接受48~50Gy（4-5次），仅8例患者接受化疗和PCI。2年总生存率为72.3%，2年PFS为44.6%。47%的患者发生远处转移。一项对74例患者的多中心分析表明，通常在SABR后加用化疗可改善临床局限期SCLC患者的生存期。<sup>11,267</sup> 这些患者中的大多数有PET分期，尽管他们没有病理淋巴结分期。SABR后接受化疗的患者的中位总生存期为31.4个月，而仅接受SABR的患者为14.3个月( $P = 0.02$ )。

对来自国家癌症数据库的2107例经组织学证实的T1-T2、N0、M0患者进行分析，发现7.1%的患者在前期进行SABR后进行辅助化疗，92.9%的患者进

行同步放化疗。<sup>268</sup> 与接受前期同步放化疗的患者相比，接受SABR的患者年龄往往更大，有T1期疾病，并且最近在学术医医疗机构中接受了治疗。接受SABR/化疗的患者中位生存期为29.2个月，接受放化疗者的中位生存期为31.2个月( $P = 0.77$ )。ASTRO和美国镭学会均推荐SABR后辅助化疗作为临床I~IIa(T1-2, N0)期SCLC医学上不能手术患者的一种选择。<sup>233,234</sup>

NCCN SCLC专家组建议（2A类）SABR后全身治疗，作为医学上不能手术或拒绝手术的临床I至IIa期(T1-2, N0)患者的选择。<sup>10,267</sup> NCCN NSCLC指南为SABR提供了可能对SCLC有用的详细建议（见NCCN NSCLC指南中的*放射治疗原则*，可在[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。

## 广泛期SCLC的序贯胸部放疗治疗

Jeremic等人<sup>269</sup>进行的一项随机试验评估了依托泊苷/顺铂治疗3个周期后远处转移部位完全缓解的患者的序贯（巩固）胸部放疗的疗效。患者被随机分为2组：1）进一步依托泊苷/顺铂；2）加速超分割放疗（即18个治疗日内36次54Gy）联合卡铂加依托泊苷。<sup>269</sup> 加用放疗可改善中位总生存期（17个月vs.11个月）。荷兰CREST试验是一项在广泛期SCLC患者中进行的3期随机试验，该试验报告，与未接受巩固性胸部放疗的患者相比，加用巩固性胸部放疗（30Gy，分10次）未改善1年总生存期的主要终点(33%vs.28%， $P = .066$ )，但二次分析发现2年总生存期(13%vs.3%， $P = 0.004$ )和6个月PFS改善。<sup>270</sup> 一项涉及32例接受巩固性胸部放疗患者的试验报告，仅16%(5/32)的患者有症状性胸部复发。<sup>271</sup> 巩固性胸部放疗似乎主要有益于全身治疗后残留胸部病变的患者，但低体积胸外转移性疾病对全身治疗有反应。<sup>272</sup> 美国镭学会建议，根据有限的证据，可考虑对部分广泛期SCLC患者进行巩固性胸部放疗。<sup>232</sup> 欧洲专家（国际肺癌研究协会[IASLC]和欧洲放射肿瘤学学会[ESTRO]）建议对一线化疗有效且胸外肿瘤负荷有限的IV期SCLC患者进行胸部巩固放疗。<sup>273</sup>

NCCN SCLC专家组建议，在初始全身治疗后完全缓解或接近完全缓解的低体积胸外转移性广泛期疾病患者中，考虑序贯胸部放疗。<sup>232,269,270</sup> 免疫治疗/化疗方案目前是广泛期SCLC患者的首选一线治疗方案；临床试验不包括序贯胸部放疗（见本讨论中的阿替利珠单抗 + 化疗和Durvalumab + 化疗）。<sup>113-115</sup> NCCN SCLC 专家组认为，在维持免疫治疗期间或之前，可考虑对某些患者进行序贯胸部放疗；然而，尚无最佳测序的数据。

### 预防性全脑放疗 (PCI)

50%以上的SCLC患者发生颅内转移。随机研究表明，PCI可有效降低脑转移的发生率，但大多数个体研究没有足够的证据显示有意义的生存优势。

<sup>274</sup> 一项对所有随机PCI试验的荟萃分析（使用个体患者的数据）报告，3年脑转移发生率降低近50%，从对照组的58.6%降至PCI治疗组的33.3%。<sup>94</sup> 因此，PCI似乎可以预防（而不是简单地延迟）脑转移的出现。该荟萃分析还报告了接受PCI治疗的患者3年总生存率增加5.4%，从对照组的15.3%增加至PCI组的20.7%。<sup>94</sup> 虽然该荟萃分析中广泛期疾病的患者数量很少，但观察到的局限期和广泛期疾病患者的获益相似。一项对局限期疾病患者的回顾性研究也发现，与未接受PCI的患者相比，PCI增加了2年、5年和10年的生存率。<sup>275</sup> 一项在184例局限期SCLC患者中开展的研究评估了放化疗有效且MRI成像显示无脑转移的患者在初次治疗前后接受PCI与未接受PCI的情况。<sup>276</sup> 在接受PCI的患者中，中位总生存期为26个月（范围，19.4-32.6个月），而未接受PCI的患者为14个月（范围，11.4-16.6个月； $P < 0.0001$ ）。

对于广泛期SCLC但无脑转移的患者，一项4257例患者的大型回顾性分析显示，与未行PCI的患者相比，PCI改善了中位总生存期（13.9 vs. 11.1个月； $P < 0.0001$ ）。<sup>277</sup> 对广泛期SCLC患者的另一项分析（ $n = 397$ ）报道，与未行PCI相比，PCI改善了总生存期（分别为13.5 vs. 8.5个月；HR,0.55；

95% CI, 0.39-0.77； $P = 0.0005$ ）；然而，这些患者未接受常规监测脑成像。<sup>278</sup>

鉴于缺乏关于PCI对广泛期SCLC患者益处的数据，EORTC进行了一项随机试验，在286例对初始化疗有反应的广泛期SCLC患者中评估了PCI与无PCI的疗效；PCI减少了症状性脑转移（14.6% vs. 40.4%），并提高了1年生存率（27.1% vs. 13.3%）。<sup>279</sup> 但是，该研究在PCI前不需要脑成像，也没有标准化PCI剂量或分割。与来自日本的一项随机3期试验的数据相互矛盾，该试验发现，与MRI监测相比，接受PCI的患者的中位总生存期没有改善（11.6个月；95%CI, 9.5-13 vs. 13.7个月；95%CI, 10.2-16.4）（HR, 1.27；95% CI, 0.96-1.68； $P = .094$ ）。<sup>280</sup> 在本试验中，要求患者在PCI前进行MRI以确认其无脑转移，PCI方案标准化为25Gy，分10次。此外，该研究需要对患者进行密切的MRI监测成像，以便对脑转移瘤进行早期治疗。基于有限的的数据，美国镭学会建议对广泛期SCLC但无脑转移的患者进行PCI或脑部MRI监测。<sup>232</sup> 一项随机试验(SWOG S1827/MAVERICK) 目前正在评估对于晚期SCLC和早期SCLC患者，单独脑MRI监测是否优秀于脑MRI监测加PCI。晚期神经系统后遗症归因于PCI，尤其是在分次剂量大于3Gy和/或PCI与化疗同时给药的研究中。<sup>174,281,282</sup> 因此，不建议PS较差(3-4)或神经认知功能受损的患者进行PCI。<sup>93,283</sup> 老年(> 60岁)也与慢性神经毒性相关。<sup>173,175</sup> NCCN SCLC专家组根据相互矛盾的临床试验数据和对使用PCI的担忧，逐渐修订了对初次治疗后完全或部分缓解患者的辅助建议。在决定给予PCI之前，患者和医生之间必须进行充分的沟通。<sup>174,284</sup>

NCCN SCLC专家组建议对达到完全或部分缓解的局限期疾病患者行PCI（2A类）。<sup>93,94,279</sup> 对于局限期SCLC患者，专家小组将PCI建议从2022年更新（第1版）的第1类修订为2A类，因为在用于支持PCI的较早荟萃分析中未使用MRI进行脑成像。<sup>94</sup> 目前尚不清楚I~IIA期SCLC手术切除的患者是否会从PCI中获益，因为这些患者发生脑转移的风险较低。<sup>267,285,286</sup> 对于

2022年更新（第1版），NCCN SCLC专家组修订了广泛期疾病患者进行MRI 脑部监测的辅助建议，无论是否考虑PCI，基于日本和EORTC相互矛盾的试验结果。<sup>279,280</sup> 对于无法接受MRI的患者，建议使用MRI（首选）或增强CT通过脑成像进行转移监测。<sup>280</sup>

美金刚是一种N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂，可能延缓接受全脑放疗患者的认知功能障碍。<sup>287</sup> 接受美金刚治疗的患者在认知功能下降前的时间更长(HR, 0.78; 95%CI, 0.62-0.99,  $P = 0.01$ )。NCCN SCLC专家组建议接受PCI或全脑照射治疗的患者应考虑使用美金刚。与较低剂量(25Gy)相比，较高的PCI剂量（例如，36Gy）增加了死亡率和毒性。<sup>173,288</sup> 因此，PCI的首选剂量为25Gy，分为10次（2.5Gy/次）（见治疗流程中的*放射治疗原则*）。<sup>94,279,288</sup> NCCN SCLC专家组认为，对于选定的广泛期患者，较短的PCI疗程可能是有益的（例如，20Gy，分5次）。<sup>279</sup> PCI不应与化疗同时进行，由于神经毒性风险增加，应避免高总RT剂量(> 30Gy)。<sup>173</sup> 初始全身治疗的急性毒性消退后，可给予PCI。当在化疗完成后以低剂量分次进行时，PCI可能引起较小的神经毒性。疲劳、头痛和恶心/呕吐是PCI术后最常见的急性毒性反应。<sup>283,288</sup>

一项3期随机试验在脑转移患者中评估了海马保护(HA)脑RT与传统脑RT的比较。<sup>289</sup>改善了认知保留和患者报告的结局。但是，HA-PCI与传统PCI相比报告了相互矛盾的数据。PREMER是一项3期随机试验，报告了HA-PCI改善了认知功能。<sup>290</sup> 但是，另一项3期随机试验(NCT01780675)报告认知功能无差异。<sup>291</sup>

一项大型随机试验(NRG CC003)正在评估HA-PCI与传统PCI的对比。<sup>292</sup> 对于2022年更新（第1版），NCCN专家组认为，基于相互矛盾的数据，可考虑使用IMRT进行HA PCI以改善认知保护。<sup>290,291</sup>

### 姑息性放射治疗

对于有局部症状的疾病部位（即疼痛性骨病变、脊髓压迫、阻塞性肺不张）或脑转移的患者，放疗可以提供极好的症状缓解（见治疗流程和NCCN非小细胞肺癌指南 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>293-295</sup> 由于骨结构损伤，骨科稳定可能对骨折高风险患者有用。由于SCLC患者的寿命往往较短，通常不推荐手术治疗脊髓压迫。颅外转移瘤的放疗剂量和分割包括30Gy/10次，20Gy/5次，或8Gy/1次，根据其他实体瘤的剂量分割方案（见NCCN NSCLC指南 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。IMRT、SABR或立体定向放射外科(SRS)可能适用于特定的患者（例如，肿瘤靠近危及器官的患者）。

因为经常发生多发性转移，SCLC患者的脑转移建议采用全脑放疗，（参见治疗流程中的放射治疗原则和NCCN中枢神经系统癌症指南，可在 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)）。<sup>296</sup> 全脑放疗的推荐剂量为30Gy/10次。<sup>296</sup>

一项回顾性多中心队列研究评估了710例脑转移灶数量有限的SCLC患者接受SRS与全脑放疗；SRS的总生存期为6.5个月(95%CI, 5.5-8.0)，全脑放疗的总生存期为5.2个月(95%CI, 4.4-6.7)[ $P = 0.003$ ]。<sup>297</sup> 在这种情况下，一项随机试验(NRG CC009)比较了SRS与海马保护的全脑放疗加美金刚进行了比较。NCCN专家认为根据现有数据，SRS 可用于选定的少数脑转移患者，这取决于正在进行的试验的结果。<sup>297</sup> 在PCI后发生脑转移的患者中，可考虑SRS（首选）或重复全脑RT（在仔细选择的患者中）。<sup>298,299</sup>

### 总结

SCLC是一种低分化高级别神经内分泌癌。<sup>21</sup> 大多数SCLC病例是由吸烟引起的。<sup>4</sup> SCLC的管理在NCCN SCLC指南中描述，其中包括治疗流程 and 该支持性讨论文本。本讨论中描述了SCLC的NCCN指南2022年更新的修订，并在治疗流程中进行了概述（见治疗流程中指南更新的总结）。对于2022年更新（第1版），NCCN SCLC专家组现在建议治疗后6个月以上复发的患者后续治疗可以使用以下药物：托泊替康、紫杉醇、多西他赛、伊立替



康、替莫唑胺、CAV、口服依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和lurbinectedin (全部为2A类); 苯达莫司汀作为2B类推荐。

<sup>229</sup> 但是, 对于治疗结束后6个月以上复发的患者首选原方案。<sup>227,228,230,231</sup> 因为3期随机试验数据没有显示总生存期的改善, FDA已经取消了纳武利尤单抗或帕博利珠单抗后续治疗的适应证。<sup>204</sup> 然而, NCCN SCLC专家组仍然建议在某些情况下使用这些药物。既往未接受过免疫检查点抑制剂治疗的局限期SCLC患者, 复发后可能从纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的后续治疗中获益。专家组认为, 纳武利尤单抗或帕博利珠单抗与其他后续治疗的选择一样有效, 有时疗效更好, 毒性更小。<sup>204,209</sup> 对于2022年更新(第1版), NCCN SCLC专家组将纳武利尤单抗或帕博利珠单抗的建议从3类修订为2A类, 无论复发时间如何。

FDA最近批准了不同剂量的阿替利珠单抗联合卡铂和依托泊苷作为广泛期SCLC患者的初始治疗方法。对于2022年更新(第1版), NCCN专家组现在推荐一种新的卡铂/依托泊苷/阿替利珠单抗维持治疗方案, 阿替利珠单抗维持治疗的剂量略有不同; 建议使用 1 680 mg阿替利珠单抗维持治疗。然而, 1类推荐仅适用于1 200 mg阿替利珠单抗维持治疗方案, 因为该剂量在临床试验中使用。<sup>113,115</sup>

NCCN SCLC专家组建议对获得完全或部分缓解的局限期患者进行辅助PCI治疗(2A类)。<sup>93,94,279</sup> 对于局限期SCLC患者, 在2022年的更新(版本1)中, 专家组将PCI建议从1类修订为2A类, 因为在用于支持PCI的较早荟萃分析中未使用MRI进行脑成像。<sup>94</sup> 对于2022年更新(第1版), NCCN SCLC专家组根据日本和EORTC试验的矛盾结果, 修订了对广泛期SCLC患者进行MRI脑部监测(无论是否考虑PCI)的辅助建议。<sup>279,280</sup> 建议使用MRI(首选)或增强CT(无法接受MRI的患者)进行脑转移的监测。<sup>280</sup>



### 参考文献

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/).
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, 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 Clin Oncol* 2006;24:4539-4544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008692>.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
4. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131:1210-1219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052329>.
5. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e400S-e419S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649448>.
6. Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:94-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500128>.
7. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist* 2010;15:187-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145192>.
8. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010;35:202-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044461>.
9. Yang CF, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation for Node-negative Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg* 2018;268:1105-1112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28475559>.
10. Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, et al. Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533033818783904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983096>.
11. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:362-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011047>.
12. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:215-219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101146>.
13. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e61S-e77S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.
14. Videtic GMM, Stitt LW, Dar AR, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003;21:1544-1549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697879>.



15. Demetri G, Elias A, Gershenson D, et al. NCCN Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park) 1996;10:179-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953602>.
16. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. J Thorac Oncol 2011;6:818-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623258>.
17. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
18. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Detected by CT Screening. Chest 2018;154:1284-1290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30080997>.
19. Kondo R, Yoshida K, Kawakami S, et al. Different efficacy of CT screening for lung cancer according to histological type: analysis of Japanese-smoker cases detected using a low-dose CT screen. Lung Cancer 2011;74:433-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663995>.
20. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e142S-e165S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436>.
21. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol 2010;21 Suppl 7:vii65-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943645>.
22. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL, et al. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. Arch Pathol Lab Med 2005;129:614-618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859631>.
23. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:631-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813730>.
24. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. Mol Cancer 2011;10:33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450098>.
25. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997;7:65-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001756>.
26. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Clin Oncol 2008;26:4276-4281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779614>.
27. Meriney SD, Hulsizer SC, Lennon VA, Grinnell AD. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. Ann Neurol 1996;40:739-749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957015>.
28. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001;124:1138-1148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353730>.
29. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. Arch Intern Med 1993;153:746-752. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8383484>.



30. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1669-1678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372692>.
31. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012;17:756-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618570>.
32. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105757>.
33. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvoalaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:159-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034777>.
34. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33446664>.
35. Raso MG, Bota-Rabassedas N, Wistuba II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers (Basel)* 2021;13:820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33669241>.
36. Schnabel PA, Junker K. [Pulmonary neuroendocrine tumors in the new WHO 2015 classification: Start of breaking new grounds?]. *Pathologe* 2015;36:283-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956813>.
37. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
38. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2015;10:1240-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291007>.
39. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291008>.
40. Travis WD. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* 2014;24:257-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25065926>.
41. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 2003;30:3-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12635085>.
42. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-1197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218575>.
43. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644774>.
44. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol* 2004;22:2730-2739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226341>.
45. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79:1729-1736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128989>.



46. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol* 2020;96:8-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31857137>.
47. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* 2017;12:334-346. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998793>.
48. Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:1-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344249>.
49. Masai K, Tsuta K, Kawago M, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013;21:292-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060301>.
50. Ordonez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1217-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10976695>.
51. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000;36:415-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792482>.
52. Rekhtman N, Pietanza CM, Sabari J, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma-like features: napsin A expression and genomic alterations. *Mod Pathol* 2018;31:111-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28884744>.
53. Rooper LM, Sharma R, Li QK, et al. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1561-1569. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28719469>.
54. Sakakibara R, Kobayashi M, Takahashi N, et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56. *Am J Surg Pathol* 2020;44:757-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32118626>.
55. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524299>.
56. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018;31:1770-1786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30140036>.
57. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9:273-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518085>.
58. Qin J, Lu H. Combined small-cell lung carcinoma. *Onco Targets Ther* 2018;11:3505-3511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950855>.
59. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol* 2019;37:278-285. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550363>.





60. Sehgal K, Varkaris A, Viray H, et al. Small cell transformation of non-small cell lung cancer on immune checkpoint inhibitors: uncommon or under-recognized? *J Immunother Cancer* 2020;8:e000697. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581048>.
61. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524:47-53. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168399>.
62. Su S, Zou JJ, Zeng YY, et al. Tumor Mutational Burden and Genomic Alterations in Chinese Small Cell Lung Cancer Measured by Whole-Exome Sequencing. *Biomed Res Int* 2019;2019:6096350. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31781628>.
63. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer* 2014;84:139-144. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657128>.
64. Liguori NR, Lee Y, Borges W, et al. Absence of Biomarker-Driven Treatment Options in Small Cell Lung Cancer, and Selected Preclinical Candidates for Next Generation Combination Therapies. *Front Pharmacol* 2021;12:747180. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531756>.
65. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:99-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307985>.
66. Micke P, Faldum A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002;37:271-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234695>.
67. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2012;11:253-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245990>.
68. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition: Springer International Publishing; 2016:1-1024.
69. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:300-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723244>.
70. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008;112:1827-1834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311784>.
71. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 2:S1-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555588>.
72. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, et al. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004;22:3248-3254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310768>.
73. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007;18:338-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060487>.
74. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614-1620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258700>.
75. Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT, et al. Whole-body (18)F-FDG PET improves the management of patients with small cell lung cancer. *J Nucl*

Med 2003;44:1911-1917. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660716>.

76. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:44-48. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096305>.

77. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-342. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395972>.

78. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2009;115:2721-2731. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402175>.

79. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954>.

80. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106:320S-323S. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7988254>.

81. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1132-1139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975913>.

82. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:782-786. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450573>.

83. Inoue M, Miyoshi S, Yasumitsu T, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic Surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1615-1619. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093496>.

84. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632826>.

85. Lim E, Belcher E, Yap YK, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol* 2008;3:1267-1271. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978561>.

86. Shields TW, Higgins GA, Jr., Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:481-488. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6289013>.

87. Barnes H, See K, Barnett S, Manser R. Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011917. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429473>.

88. Ignatius Ou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition. *J Thorac Oncol* 2009;4:300-310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156001>.

89. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010;116:1350-1357. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082453>.

90. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*



2000;70:1620-1623. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093497>.

91. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988;6:832-838. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2835443>.

92. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:977-983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867769>.

93. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1057-1064. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786925>.

94. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476-484. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>.

95. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-1624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331787>.

96. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1316951>.

97. Hatfield LA, Huskamp HA, Lamont EB. Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *J Oncol Pract*

2016;12:666-673. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352949>.

98. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1574-1578. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2821197>.

99. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5:601-607. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7993835>.

100. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-169. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579629>.

101. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012;30:1692-1698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473169>.

102. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-1125. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642008>.

103. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1471-1477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997406>.

104. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating



agent. Br J Cancer 2000;83:8-15. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883661>.

105. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. Lung Cancer 2000;30:23-36. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11008007>.

106. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002;20:4665-4672. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>.

107. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of chemoradiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer with ipsilateral pleural effusion. J Thorac Oncol 2008;3:723-727. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594317>.

108. Niho S, Kubota K, Yoh K, et al. Clinical outcome of small cell lung cancer with pericardial effusion but without distant metastasis. J Thorac Oncol 2011;6:796-800. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258253>.

109. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002;20:3054-3060. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018>.

110. Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15:106-113. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309370>.

111. Saito H, Takada Y, Ichinose Y, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. J Clin Oncol 2006;24:5247-5252. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114657>.

112. Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 1995;13:1632-1641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602352>.

113. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol 2021;39:619-630. Available at:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439693>.

114. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, 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. Lancet 2019;394:1929-1939. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31590988>.

115. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2220-2229. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280641>.

116. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, et al. Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. Radiother Oncol 1998;46:29-32. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488124>.

117. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer





(CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:51-65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097>.

118. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. LBA61 - Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study [abstract] *Annals of Oncology* 2021;32 (suppl\_5):S1283-S1346. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/durvalumab-tremelimumab-platinum-etoposide-in-first-line-extensive-stage-sc-lc-es-sclc-3-year-overall-survival-update-from-the-phase-iii-casp>.

119. Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2021;26:433-438. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687763>.

120. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784874>.

121. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-2535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349543>.

122. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer 10.1200/JCO.2005.04.8595. *J Clin Oncol* 2006;24:2038-2043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648503>.

123. 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 Clin Oncol* 2008;26:4261-4267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779613>.

124. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, et al. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1986-1993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978445>.

125. Reck M, Luft A, Szczesna A, 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 Clin Oncol* 2016;34:3740-3748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458307>.

126. Petrioli R, Roviello G, Laera L, et al. Cisplatin, Etoposide, and Bevacizumab Regimen Followed by Oral Etoposide and Bevacizumab Maintenance Treatment in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Single-Institution Experience. *Clin Lung Cancer* 2015;16:e229-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072097>.

127. 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 Clin Oncol* 2011;29:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502556>.

128. Spigel DR, Greco FA, Zubkus JD, et al. Phase II trial of irinotecan, carboplatin, and bevacizumab in the treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1555-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875975>.

129. Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501. *J Clin Oncol* 2009;27:6006-6011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826110>.



130. Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al. Italian, Multicenter, 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 Clin Oncol* 2017;35:1281-1287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135143>.

131. 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†. *Ann Oncol* 2015;26:908-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688059>.

132. Loehrer PJ, Sr., Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2594-2599. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595712>.

133. Pujol JL, Daures JP, Riviere A, et al. Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:300-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181777>.

134. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al. A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 1992;49:431-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334539>.

135. Berghmans T, Scherpereel A, Meert AP, et al. A Phase III Randomized Study Comparing a Chemotherapy with Cisplatin and Etoposide to a Etoposide Regimen without Cisplatin for Patients with Extensive Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2017;7:217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28975084>.

136. Jalal SI, Lavin P, Lo G, et al. Carboplatin and Etoposide With or Without Palifosfamide in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung

Cancer: A Multicenter, Adaptive, Randomized Phase III Study (MATISSE). *J Clin Oncol* 2017;35:2619-2623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605291>.

137. Niell HB, Herndon JE, 2nd, Miller AA, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005;23:3752-3759. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923572>.

138. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593--a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114-2122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304763>.

139. Zhou H, Zeng C, Wei Y, et al. Duration of chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e73805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023692>.

140. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/526911>.

141. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:855-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>.

142. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:282-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310103>.



143. Miles DW, Earl HM, Souhami RL, et al. Intensive weekly chemotherapy for good-prognosis patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:280-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1846406>.

144. Murray N, Gelmon K, Shah A. Potential for long-term survival in extensive stage small-cell lung cancer (ESCLC) with CODE chemotherapy and radiotherapy [abstract]. *Lung Cancer* 1994;11 (Suppl 1):99 Abstract 377. Available at:

145. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993;11:1858-1865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410110>.

146. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1806-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083704>.

147. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997;75:306-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010043>.

148. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2300-2308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561291>.

149. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, Jr., et al. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:349-354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/194691>.

150. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al. A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987;5:1731-1738. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824707>.

151. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-2034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931470>.

152. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1848-1852. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8247036>.

153. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000;18:395-404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637255>.

154. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9:499-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847968>.

155. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156>.

156. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the treatment of



small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with methodological assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;37:115-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140132>.

157. Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J, et al. A three-arm phase III randomised trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. *Br J Cancer* 2001;85:1444-1451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720426>.

158. Ferrarotto R, Anderson I, Medgyasszay B, et al. 曲拉西利 prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: Pooled analysis of three randomized phase 2 trials. *Cancer Med* 2021;10:5748-5756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34405547>.

159. Hussein M, Maglakelidze M, Richards DA, et al. Myeloprotective Effects of 曲拉西利 Among Patients with Small Cell Lung Cancer at Increased Risk of Chemotherapy-Induced Myelosuppression: Pooled Results from Three Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Cancer Manag Res* 2021;13:6207-6218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34408488>.

160. Weiss J, Goldschmidt J, Andric Z, et al. Effects of 曲拉西利 on Chemotherapy-Induced Myelosuppression and Patient-Reported Outcomes in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: Pooled Results from Three Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Clin Lung Cancer* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33895103>.

161. Hart LL, Ferrarotto R, Andric ZG, et al. Myelopreservation with Trilaciclib in Patients Receiving Topotecan for Small Cell Lung Cancer: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Adv Ther* 2021;38:350-365. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123968>.

162. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003;53:325-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224973>.

163. Christodoulou M, Blackhall F, Mistry H, et al. Compliance and Outcome of Elderly Patients Treated in the Concurrent Once-Daily Versus Twice-Daily Radiotherapy (CONVERT) Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30391573>.

164. Corso CD, Rutter CE, Park HS, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4240-4246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26481366>.

165. Gridelli C, Casaluce F, Sgambato A, et al. Treatment of limited-stage small cell lung cancer in the elderly, chemotherapy vs. sequential chemoradiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy: that's the question. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5:150-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186510>.

166. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348:563-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774567>.

167. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:577-580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106647>.

168. Neubauer M, Schwartz J, Caracandas J, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in patients with extensive small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2, or age > or = 70 years. *J Clin Oncol* 2004;22:1872-1877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143079>.





169. Westeel V, Murray N, Gelmon K, et al. New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 1998;16:1940-1947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586913>.

170. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3540-3545. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550152>.

171. Matsui K, Masuda N, Yana T, et al. Carboplatin calculated with Chatelut's formula plus etoposide for elderly patients with small-cell lung cancer. *Intern Med* 2001;40:603-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506300>.

172. Murray N, Grafton C, Shah A, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3323-3328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779708>.

173. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:77-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380>.

174. Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PC199-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011;22:1154-1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139020>.

175. Farooqi AS, Holliday EB, Allen PK, et al. Prophylactic cranial irradiation after definitive chemoradiotherapy for limited-stage small cell

lung cancer: Do all patients benefit? *Radiother Oncol* 2017;122:307-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073578>.

176. Lok BH, Ma J, Foster A, et al. Factors influencing the utilization of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Adv Radiat Oncol* 2017;2:548-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204521>.

177. Damhuis RAM, Senan S, Belderbos JS. Usage of Prophylactic Cranial Irradiation in Elderly Patients With Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e263-e267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208355>.

178. Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P, Fennell DA. New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist* 2009;14:986-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819917>.

179. Schneider BJ. Management of recurrent small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:323-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18377850>.

180. Manapov F, Klocking S, Niyazi M, et al. Timing of failure in limited disease (stage I-III) small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy: a retrospective analysis. *Tumori* 2013;99:656-660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503787>.

181. Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, et al. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol* 1995;13:101-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799009>.

182. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1335-1345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747865>.

183. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med*



1993;119:383-390. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>.

184. Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br J Cancer* 1998;78:409-412.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9703291>.

185. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093278>.

186. Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al. A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:866-872. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722788>.

187. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(). *Ann Oncol* 2021;32:839-853. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33864941>.

188. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:645-654. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224306>.

189. Subbiah V, Paz-Ares L, Besse B, et al. Antitumor activity of lurbinectedin in second-line small cell lung cancer patients who are candidates for re-challenge with the first-line treatment. *Lung Cancer* 2020;150:90-96. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33096421>.

190. Lammers PE, Shyr Y, Li CI, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer. *J*

*Thorac Oncol* 2014;9:559-562. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736081>.

191. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012;18:1138-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228633>.

192. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007;2:348-354. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409809>.

193. Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. *J Clin Oncol* 2003;21:1550-1555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697880>.

194. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080612>.

195. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-5447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135646>.

196. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-2092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513814>.

197. Huber RM, Reck M, Gosse H, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2006;27:1183-1189. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481389>.



198. Shah C, Ready N, Perry M, et al. A multi-center phase II study of weekly topotecan as second-line therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:84-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399850>.

199. Shipley DL, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan: Weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC)--A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl 18):Abstract 7083. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.7083](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7083).

200. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol* 2020;15:426-435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629915>.

201. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:883-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269741>.

202. Ott PA, Elez E, Hirt S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-3829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813164>.

203. Horn L, Reck M, Spigel DR. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2016;21:910-921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354668>.

204. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE, et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol* 2021;32:631-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33539946>.

205. Reck M, Vicente D, Ciuleanu T, et al. LBA5: Efficacy and safety of nivolumab (nivo) monotherapy versus chemotherapy (chemo) in recurrent

small cell lung cancer (SCLC): Results from CheckMate 331 [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29:43. Available at: [https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl\\_10/mdy511.004/5238042](https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_10/mdy511.004/5238042).

206. Keeping ST, Cope S, Chan K, et al. Comparative effectiveness of nivolumab versus standard of care for third-line patients with small-cell lung cancer. *J Comp Eff Res* 2020;9:1275-1284. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140652>.

207. Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 8503. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31687-2/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31687-2/abstract).

208. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. CT073 - Pembrolizumab after two or more lines of prior therapy in patients with advanced small-cell lung cancer (SCLC): Results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies [abstract]. AACR Annual Meeting. Atlanta, GA; 2019:Abstract CT073. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/6812/presentation/9832>.

209. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Small Cell Lung Cancer (Version 2.2022). Evidence Blocks. © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines®, go online to NCCN.org. Available at: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)

210. Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther* 2017;6:51-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894725>.

211. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-

Analysis of Trials. Chest 2017;152:271-281. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499515>.

212. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res 2006;26:777-781. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16739353>.

213. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998;77:347-351. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9461009>.

214. von Euff D, Bozorgmehr F, Chung I, et al. Paclitaxel for treatment of advanced small cell lung cancer (SCLC): a retrospective study of 185 patients. J Thorac Dis 2020;12:782-793. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32274145>.

215. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. Eur J Cancer 1994;30A:1058-1060. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7654428>.

216. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1992;10:1225-1229. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1321891>.

217. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36:2386-2394. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29906251>.

218. Zauderer MG, Drlon A, Kadota K, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. Lung Cancer

2014;86:237-240. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194640>.

219. 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. Lancet Oncol 2016;17:1147-1157. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312053>.

220. Asai N, Ohkuni Y, Matsunuma R, et al. Efficacy and safety of amrubicin for the elderly patients with refractory relapsed small cell lung cancer as third-line chemotherapy. J Cancer Res Ther 2012;8:266-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842373>.

221. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P, et al. Phase II study of amrubicin as second-line therapy in patients with platinum-refractory small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010;28:2598-2603. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385980>.

222. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. J Clin Oncol 2008;26:5401-5406. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854562>.

223. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. J Clin Oncol 2006;24:5448-5453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135647>.

224. Shimokawa T, Shibuya M, Kitamura K, et al. Retrospective analysis of efficacy and safety of amrubicin in refractory and relapsed small-cell lung cancer. Int J Clin Oncol 2009;14:63-69. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225927>.

225. Jotte R, Conkling P, Reynolds C, et al. Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients





with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:287-293. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135284>.

226. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4012-4019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385727>.

227. Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1224-1233. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888454>.

228. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1409-1411. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824211>.

229. Petrelli F, Ghidini A, Luciani A. Topotecan or other agents as second-line therapy for relapsed small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized studies. *Mol Clin Oncol* 2021;15:218. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34476102>.

230. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, et al. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1697-1699.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2828074>.

231. Genestreti G, Tiseo M, Kenmotsu H, et al. Outcomes of Platinum-Sensitive Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Platinum/Etoposide Rechallenge: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer* 2015;16:e223-228. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983005>.

232. Higgins KAS, C. B., 2nd, Amini A, Chetty IJ, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria on Radiation Therapy for Extensive-

Stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:54-65. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011389>.

233. Chun SG, Simone CB, 2nd, Amini A, et al. American Radium Society Appropriate Use Criteria: Radiation Therapy for Limited-Stage SCLC 2020. *J Thorac Oncol* 2021;16:66-75. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166720>.

234. Simone CB, 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, et al. Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:158-173. Available at:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222430>.

235. Kong FM, Lally BE, Chang JY, et al. ACR Appropriateness Criteria® radiation therapy for small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36:206-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511336>.

236. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381164>.

237. Fried DB, Morris DE, 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 Clin Oncol* 2004;22:4837-4845.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570087>.

238. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461-473. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513057>.

239. De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, et al. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2006;80:307-312.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949169>.



240. De Ruyscher D, Lueza B, Le Pechoux C, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:1818-1828. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436850>.

241. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>.

242. Bogart JA, Wang XF, Masters GA, et al. Phase 3 comparison of high-dose once-daily (QD) thoracic radiotherapy (TRT) with standard twice-daily (BID) TRT in limited stage small cell lung cancer (LSCLC): CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *J Clin Oncol* 2021;39:8505-8505. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8505](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8505).

243. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2016;55:591-597. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494411>.

244. Turgeon GA, Souhami L, Kopek N, et al. Thoracic irradiation in 3weeks for limited-stage small cell lung cancer: Is twice a day fractionation really needed? *Cancer Radiother* 2017;21:89-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325618>.

245. Qiu B, Li Q, Liu J, et al. Moderately Hypofractionated Once-Daily Compared With Twice-Daily Thoracic Radiation Therapy Concurrently With Etoposide and Cisplatin in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter, Phase II, Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111:424-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33992717>.

246. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:321-331. Available at:

247. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738309>.

248. Roof KS, Fidias P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:701-708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529774>.

249. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:460-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145163>.

250. Shirvani SM, Juloori A, Allen PK, et al. Comparison of 2 common radiation therapy techniques for definitive treatment of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:139-147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23920393>.

251. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU); 2010. Available at: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrticru-report-83>.

252. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

253. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.



254. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e91-97. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489716>.

255. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:56-62. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034064>.

256. ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: The International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU); 1999. Available at: <https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62>.

257. ICRU Report 50. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU); 1993. Available at:

<https://www.icru.org/report/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>.

258. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:496-502. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120547>.

259. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

260. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282-287. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

261. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442-1457. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

262. Videtic GM, Stephans KL, Woody NM, et al. Stereotactic body radiation therapy-based treatment model for stage I medically inoperable small cell lung cancer. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:301-306. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674402>.

263. Alongi F, Arcangeli S, De Bari B, et al. Stage-I small cell lung cancer: A new potential option for stereotactic ablative radiation therapy? A review of literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;112:67-71. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325266>.

264. Rathod S, Koul R, Bashir B, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Small Cell Lung Cancer in the Era of Lung Cancer Screening: A Systematic Review. *Am J Clin Oncol* 2019;42:123-130. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418179>.

265. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, et al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy for Stage I small-cell lung cancer: a single institutional experience. *J Radiat Res* 2013;54:108-112. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923748>.

266. Li C, Xiong Y, Zhou Z, et al. Stereotactic body radiotherapy with concurrent chemotherapy extends survival of patients with limited stage small cell lung cancer: a single-center prospective phase II study. *Med Oncol* 2014;31:369. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416052>.

267. Verma V, Simone CB, 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer* 2017;18:675-681 e671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408183>.



268. Verma V, Hasan S, Wegner RE, et al. Stereotactic ablative radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2019;131:145-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773182>.

269. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999;17:2092-2099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>.

270. 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. *Lancet* 2015;385:36-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230595>.

271. Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:234-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930323>.

272. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet* 2015;385:1292-1293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890910>.

273. Putora PM, Glatzer M, De Ruyscher D, et al. Consolidative thoracic radiotherapy in stage IV small cell lung cancer: Selection of patients amongst European IASLC and ESTRO experts. *Radiother Oncol* 2019;135:74-77. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015173>.

274. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707405>.

275. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer*

2009;115:842-850. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117355>.

276. Eze C, Roengvoraphoj O, Niyazi M, et al. Treatment Response and Prophylactic Cranial Irradiation Are Prognostic Factors in a Real-life Limited-disease Small-cell Lung Cancer Patient Cohort Comprehensively Staged With Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Clin Lung Cancer* 2017;18:e243-e249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065620>.

277. Sharma S, McMillan MT, Doucette A, et al. Effect of Prophylactic Cranial Irradiation on Overall Survival in Metastatic Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Clin Lung Cancer* 2018;19:260-269.e263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358031>.

278. Bang A, Kendal WS, Laurie SA, et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: Outcomes at a Comprehensive Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1133-1140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908788>.

279. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-672. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699816>.

280. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663-671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343976>.

281. Lee JS, Umsawasdi T, Lee YY, et al. Neurotoxicity in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:313-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3007407>.





282. Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:998-1003. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353159>.

283. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047288>.

284. Pechoux CL, Sun A, Slotman BJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e277-e293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396646>.

285. Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer* 2018;9:433-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344290>.

286. Eze C, Roengvoraphoj O, Manapov F. Prophylactic Cranial Irradiation in Resected Early-Stage Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:612-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581402>.

287. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-1437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956241>.

288. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>.

289. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019-1029. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32058845>.

290. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Mejia M, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3118-3127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34379442>.

291. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 2021;16:840-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33545387>.

292. Gondi V, Pugh SL, Mehta MP, et al. NRG Oncology CC003: A randomized phase II/III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small cell lung cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37:TPS8578-TPS8578. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS8578](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8578).

293. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93:174-179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520448>.

294. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>.

295. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am* 2011;91:403-417, ix. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419260>.



296. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513917>.

297. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, et al. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol* 2020;6:1028-1037. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32496550>.

298. Bernhardt D, Bozorgmehr F, Adeberg S, et al. Outcome in patients with small cell lung cancer re-irradiated for brain metastases after prior prophylactic cranial irradiation. *Lung Cancer* 2016;101:76-81. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794411>.

299. Wegner RE, Olson AC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e21-27. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345622>.