

# 小细胞肺癌 NCCN 临床实践指南

(2014 英文第 2 版中文翻译本)

复旦大学附属中山医院中西医结合肿瘤科翻译  
2014. 03. 19

**翻译人员：**

项忆瑾：上海中医药大学中西医结合内科专业硕士；

复旦大学附属中山医院住院医师；

复旦大学附属中山医院中西医结合肿瘤学基地学员；

刘 军：上海交通大学医学院内科学博士；

上海市第一届肿瘤学规范化培训基地毕业；

复旦大学附属中山医院中西医结合肿瘤科主治医师；

作为主要获奖人之一，“胰腺癌基因组学的基础与临床研究”获得 2012 年教育部科学技术进步奖二等奖；

作为第 1 负责人负责国家自然科学基金青年项目 1 项；

**翻译说明：** 尽管翻译人员尽力对全文进行了认真仔细的翻译和审校，但限于英文及专业水准，可能存在不够准确甚至错误之处，请读者自行辨别，谨慎参考。翻译人员不对使用该指南翻译本出现的任何临床事项承担责任。特此说明。

## 目录

### NCCN 小细胞肺癌专家组成员 指南更新概要

#### 小细胞肺癌：

基线评估及分期（SCL-1）

局限期，处理和治理（SCL-2）

广泛期，处理和治理（SCL-4）

首次治疗后病情评估（SCL-5）

监测指标（SCL-5）

后续治疗及姑息治疗（SCL-6）

手术治疗原则（SCL-A）

支持治疗原则（SCL-B）

化疗原则（SCL-C）

放射治疗原则（SCL-D）

#### 肺神经内分泌肿瘤：

评估和治理（LNT-1）

低级别神经内分泌癌（典型类癌，TC）

中高级别神经内分泌癌（不典型类癌，AC）

高级别神经内分泌癌（大细胞神经内分泌癌，LCNEC）

小细胞肺癌和非小细胞肺癌混合型

分期（ST-1）

临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验研究。

NCCN 对证据和共识的分类：

除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)

## 讨论

### 参考文献

作为共识，NCCN 肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点，欲参考或应用这些指南的临床医师根据个人具体的临床情况作出独立的临床判断，以决定患者所需的护理和治疗，任何寻求使用这些指南的病人或非医疗人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN 肿瘤学临床实践指南翻译力求精确表达反应原版英文指南。NCCN 不保证指南翻译的有效性，也不承认任何无限制性的担保、表达和暗示。NCCN 不担保指南翻译或指南本身的精确性和完整性。NCCN 不保证或陈述指南的应用及应用结果。NCCN 及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

## 指南更新概要:

### [MS-1](#)

讨论部分的更新反应了系统的变化

2014.1 版本小细胞肺癌指南同 2013.2 版本相比, 主要更新内容包括:

[SCL-2](#) 分期辅助检查中第三条, 2014 版指南删除“PET/CT 或骨扫描显示有异常同位素浓聚但无法确定是否有潜在骨转移时, 可考虑做 MRI 检查”, 修改为“如果 PET/CT 不能确定是否有骨转移存在, 可考虑做骨扫描或 MRI 检查”

[SCL-6](#) 在后续治疗或姑息治疗, PS 评分为 0~2 分的患者中, 删除了“临床试验”

[SCL-A](#) 2013 版指南在外科手术原则中第四点的原文为“对于完全或部分缓解的患者, 预防性脑放射可以改善无病生存期和总生存期。因此, 对于手术完全切除并完成辅助化疗的患者, I 类推荐予以预防性全脑照射(PCI)。对于 PS 评分差或者神经认知功能受损的患者不建议预防性头颅放射”。2014 版指南将“I 类推荐”作了删除

[SCL-B](#) 在支持性治疗原则一节中将“戒烟辅导和干预”具体修改为“戒烟劝告、辅导和药物治疗”, 并且提出了“5A”模式: 询问、劝告、评估、帮助、安排随访(<http://www.ahrg.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>) 参见 [NCCN 指南中](#) 肺癌筛查部分。

[SCL-C1 of 2](#) 在化疗原则中, 将“化疗作为主要治疗方法”改为“化疗作为主要治疗或辅助治疗方法”

### [SCL-D 1 of 3](#)

(1) 一般性原则, 第三条, 删除了“最好大于等于 4 个照射野”(翻译者注: 原为“同中心多野放射治疗时必须大于 4 个照射野”)

(2) 放射治疗原则, 第五条增加: 相关参考资料包括 ACR 实用标准可在

以下网址搜寻:

<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/RadiationTherapyForSmallCellLungCancer.pdf>

### [SCL-D 2 of 3](#)

在放射治疗原则“预防性颅脑放射”第四条中新增了“在初始治疗不良反应缓解后方可施行预防性颅脑放射, 对于 PS 评分差或者神经认知功能受损的患者不建议预防性颅脑放射。”

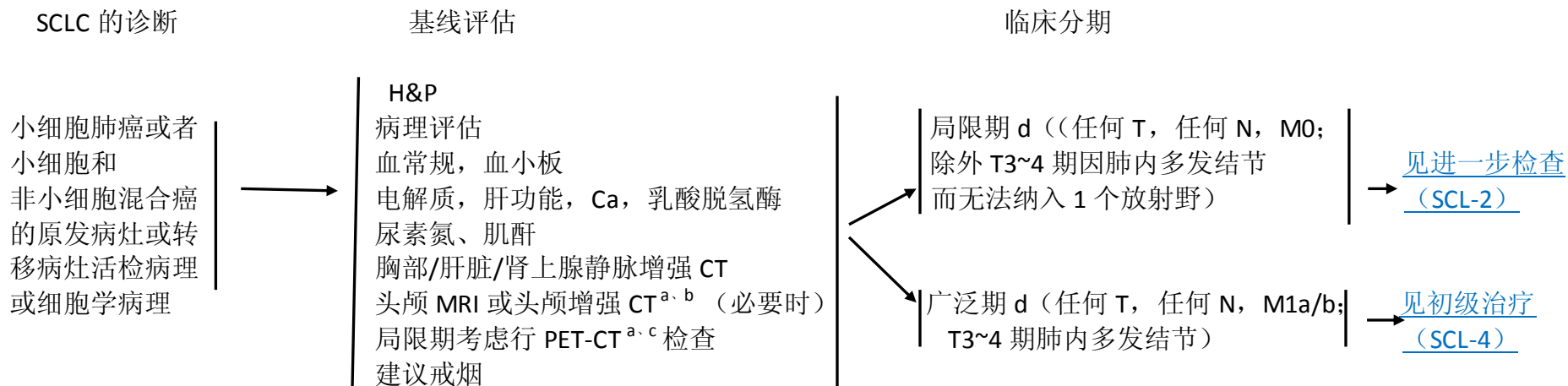
脑转移瘤, 第二条中新增了“对脑转移患者推荐全脑放射剂量为 30Gy”

[LNT-2](#) 临床分期: 脚注“c”新增为“见分期页面上的 ST-1”

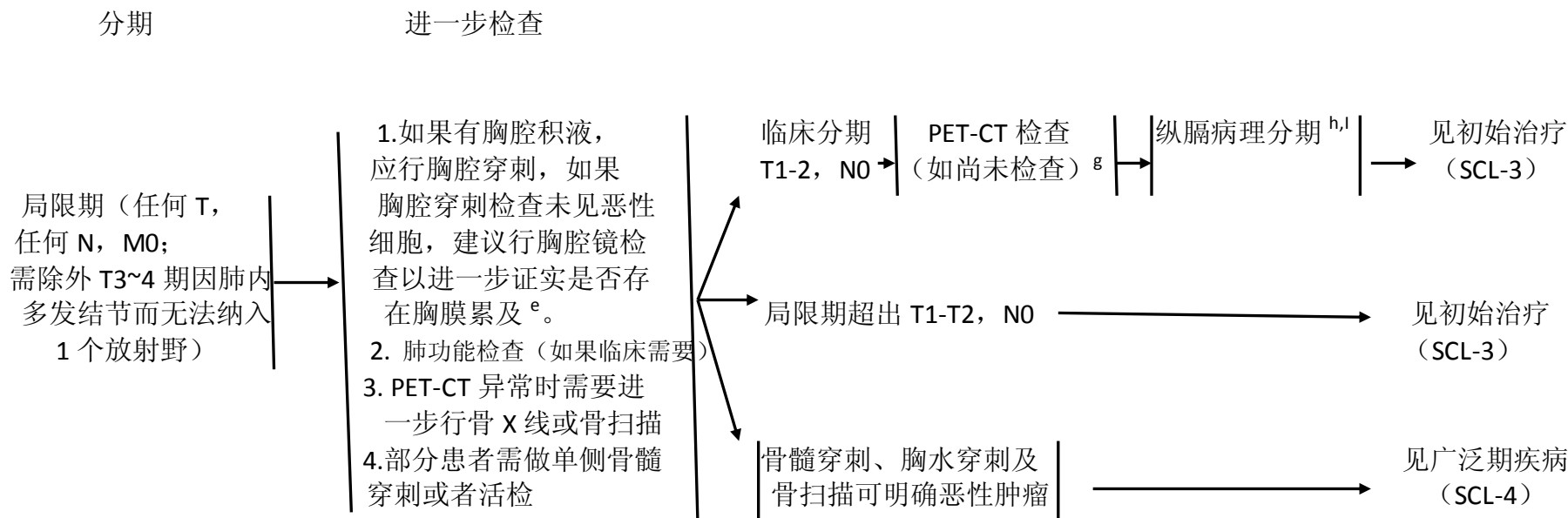
[ST-1](#) 表 1 对小细胞肺癌分期定义修改如下所述:

(1) 局限期: 2013 版指南定义为: 病变局限于单侧胸腔并可纳入 1 个放射野进行治疗。(Tany, Nany, M0; 除外 T3~4 期因肺内多发结节而无法纳入 1 个放射野)。2014 版指南修订为: ACJ (第 7 版) I~III 期 (Tany, Nany, M0) 病灶可以有效地在 1 个放射野中得到治疗, 除外 T3~4 由于肺内多发结节; 或者瘤体/结节体积过大而不能纳入到 1 个放射野计划中完成。

(2) 广泛期: 2013 版指南定义为: 病变超出单侧胸腔, 可以合并有恶性胸腔、心包积液或血行转移 (Tany, Nany, M1a/b; T3~4 期肺内多发结节)。2014 版指南修订为: ACJ (第 7 版) IV 期 (Tany, Nany, M1a/b) 或 T3~4 肺内多发结节; 或者瘤体/结节体积过大而不能纳入到 1 个放射野计划中完成。



- a 广泛期患者可选择做头颅 MRI 或增强 CT 来进一步评估病情
- b 对于颅内转移灶，头颅 MRI 较 CT 更敏感，并且更优于头颅 CT
- c 如果不能做 PET/CT，应做骨扫描明确转移病灶。如果 PET-CT 检测出的转移病灶，需经病理证实。
- d 见分期（ST-1）



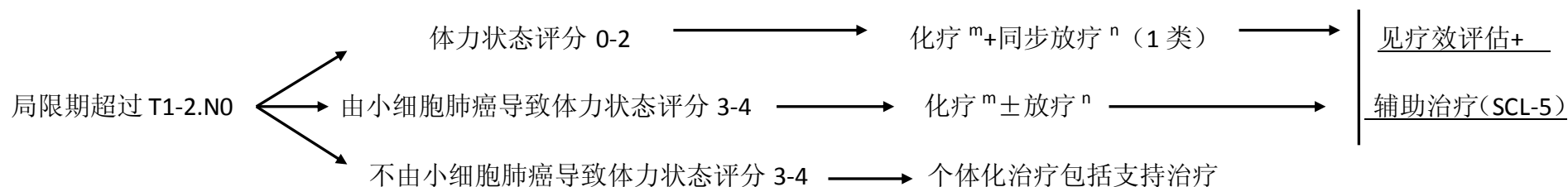
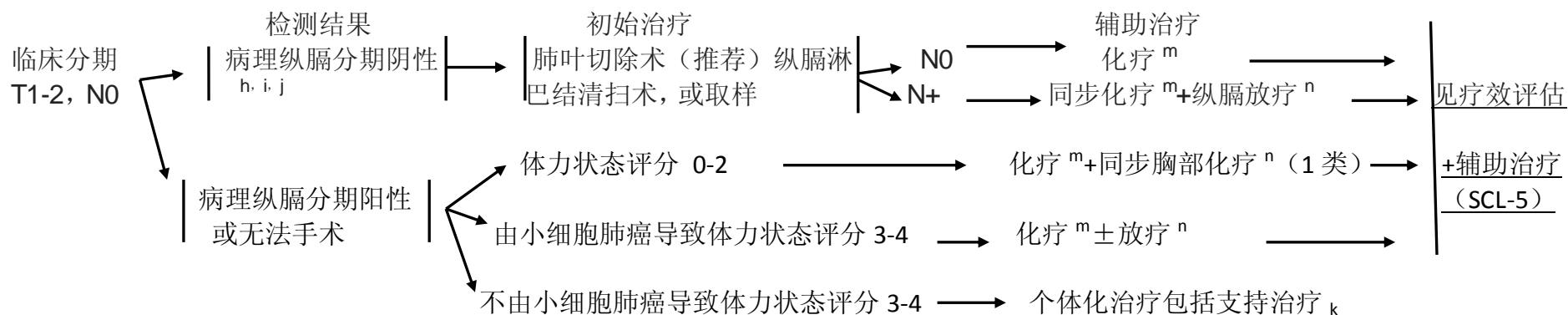
e 大部分肺癌患者胸腔积液由肿瘤引起。如果胸腔积液量少无法在影像学引导下抽样，则不作为分期依据。如果胸水细胞学检查癌细胞阴性，积液不呈血性且非渗出液，并且临床判断胸腔积液与肿瘤无直接相关，胸腔积液不作为广泛期疾病的依据。

f 选择标准包括：外周血涂片中的有核红细胞（RBCs），中性粒细胞减少，或血小板减少

g 如尚未做过 PET-CT 检查，PET-CT 扫描可以确定远处转移及纵膈分期

h 见外科手术治疗原则(SCL-A)

i 纵膈分期方法包括：纵膈镜，纵膈切开术，支气管镜或食管超声引导下穿刺活检，以及电视辅助胸腔镜，如果内镜下淋巴结活检为阳性，则不需另外纵膈分期



h 见外科手术治疗原则(SCL-A)

i 纵膈分期流程包括：纵膈镜，纵膈切开术，支气管镜或食管超声引导下穿刺活检，以及电视辅助胸腔镜。如果内镜下淋巴结活检为阳性，则不需另外的纵膈分期

j 如果患者不适合手术或不愿意手术的患者，则不需做纵膈分期

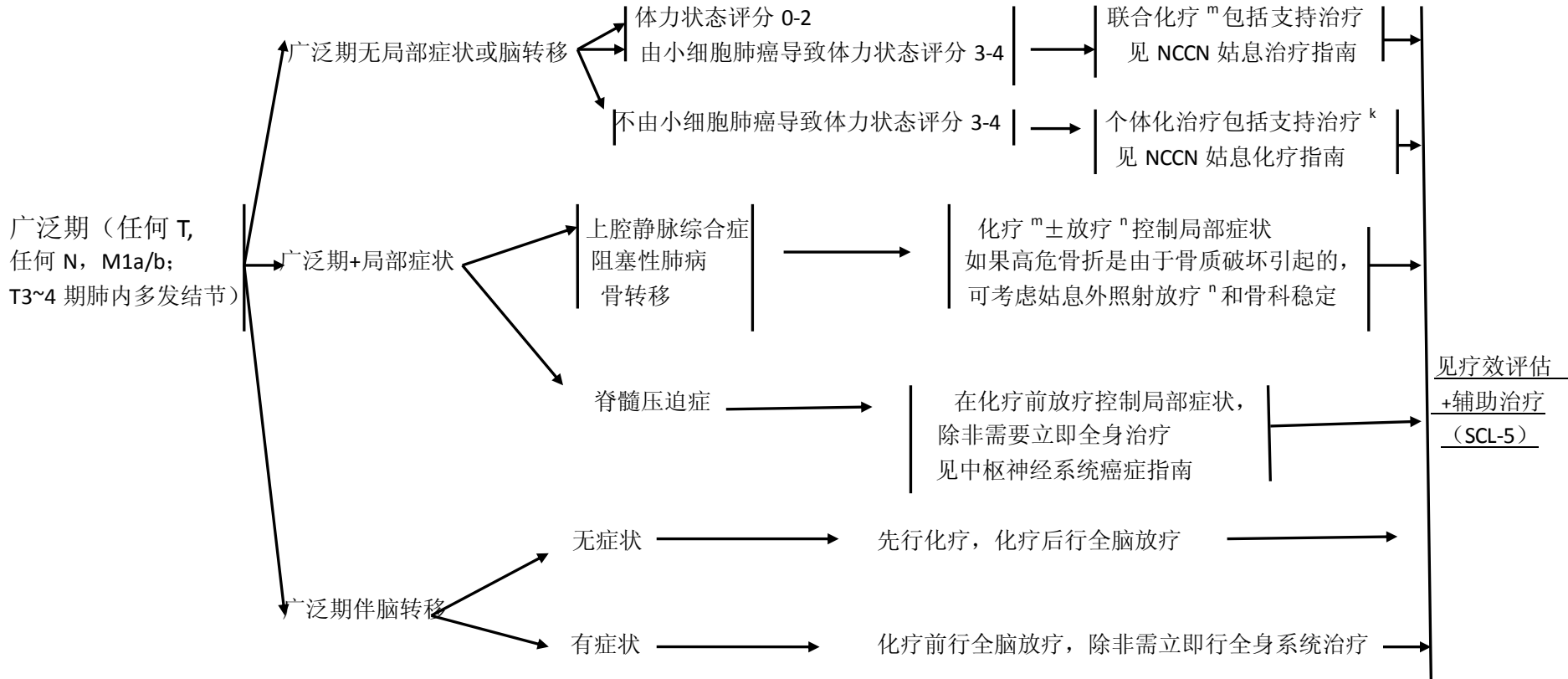
k 见支持治疗原则 (SCL-B)

l 经过选择的患者可以考虑化疗/放疗替代手术治疗

m 见化疗原则 (SCL-C); n 见放疗原则 (SCL-D)



分期



k 见支持治疗原则 (SCL-B)

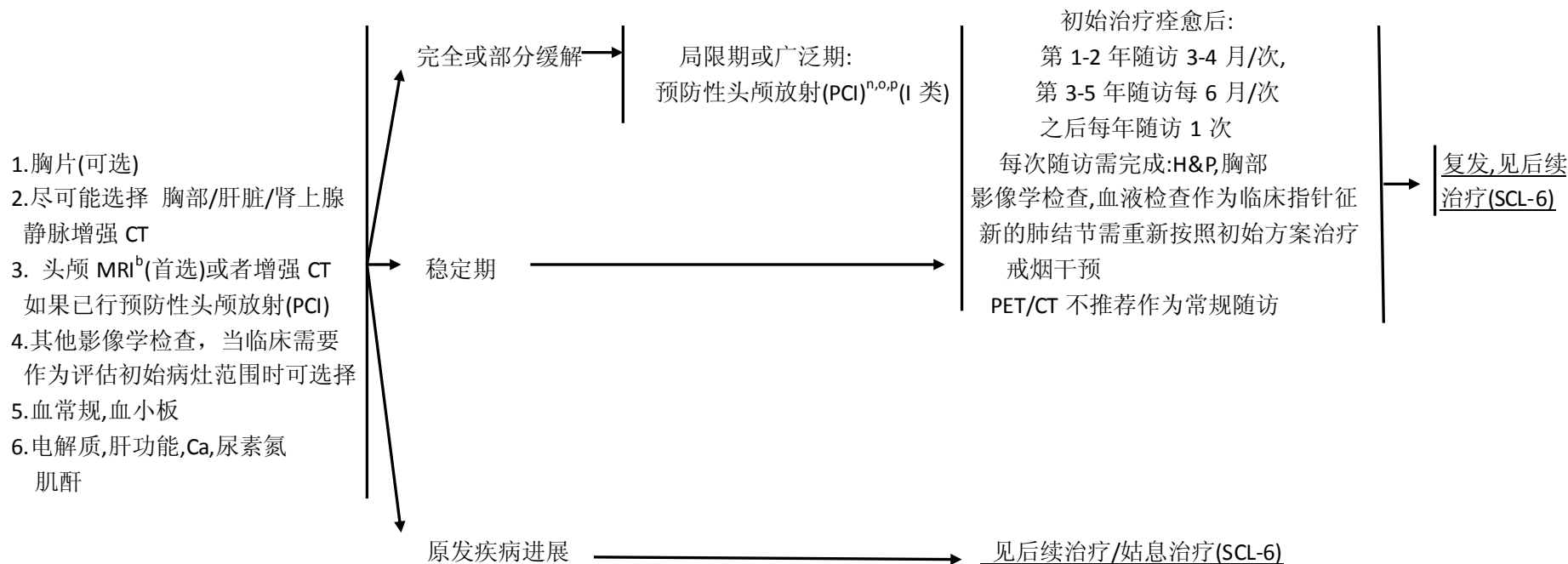
m 见化疗原则 (SCL-C)

n 见放疗原则 (SCL-D)

## 初始治疗后的疗效评价

## 辅助治疗

## 监测

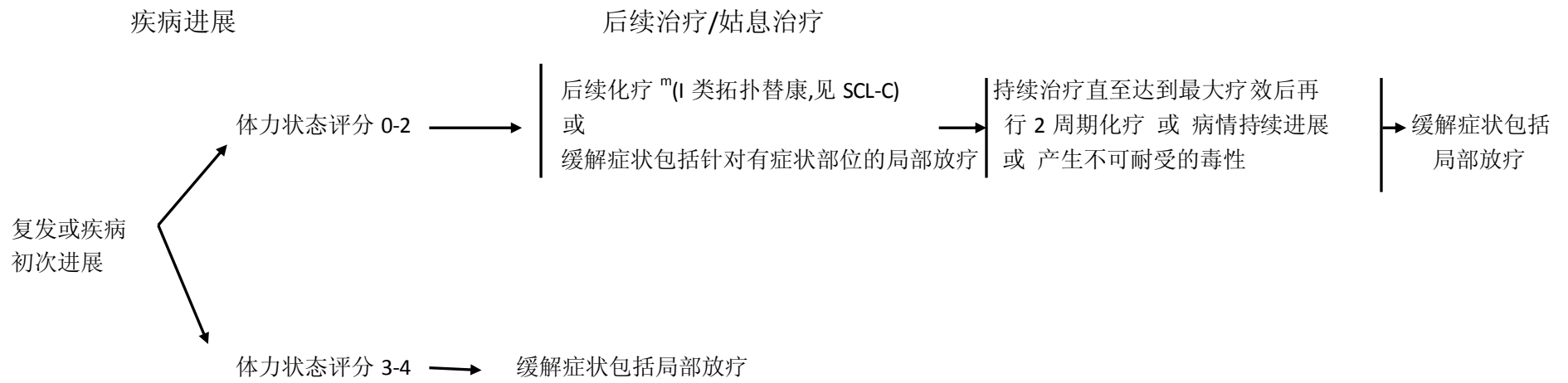


b 对于颅内转移灶, 头颅 MRI 较 CT 更敏感, 并且更优于头颅 CT

n 见放疗原则 (SCL-D)

o 不推荐体力状态较差或有神经功能认知障碍的患者

p 胸部序贯放疗适应于经过选择的、转移病灶数量少而体积大的、并且在全身治疗后完全缓解或接近完全缓解的患者



m 见化疗原则 (SCL-C)

## 外科治疗原则

1. 小细胞肺癌患者中，I 期比例少于 5%
2. 临床分期超出 T1-2，N0 的患者不能从手术中获益
3. 临床分期为 I 期（T1 -2，N0）的 SCLC，并经过标准分期评估（包括胸部和上腹部 CT、全身骨 ECT、脑影像检查甚至 PET）后可考虑手术切除
  - (1) 术前所有患者均应做纵隔镜或其他外科手段纵膈分期以排除潜在的纵膈淋巴结转移，其中也包括内镜分期方法。
  - (2) 患者接受完全手术切除(最好为一侧肺叶切除术和双侧纵膈淋巴结清扫术或取样)应于术后进行化疗。无淋巴结转移的患者应单纯化疗。有淋巴结转移的患者应在术后进行同步化疗及纵膈放疗。
  - (3) 由于预防性全脑放射治疗（PCI）能在达到完全或部分缓解的这部分患者延长其 PFS 和 OS，因此推荐根治性切除术后的患者接受完辅助化疗后行 PCI。不推荐体力状态较差或有神经功能认知障碍的患者行 PCI。

## 支持治疗原则

1. 戒烟劝告、辅导和药物治疗  
应用“5A”模式：询问、劝告、评估、帮助、安排随访(<http://www.ahrg.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>).  
见肺癌筛查 NCCN 指南
2. 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）在放疗中不被推荐（GM-CSF I 类）
3. 抗利尿激素异常分泌综合征（SIADH）  
限制液体量 0  
对有症状的患者，生理盐水静脉滴注  
抗肿瘤治疗  
地美环素  
垂体后叶素受体抑制剂（考尼伐坦，托伐普坦）
4. 库欣综合症  
选用酮康唑，如果无效，选用 美替拉酮  
尽可能在开始抗肿瘤治疗前控制症状
5. 软脑膜疾病 见癌症/淋巴瘤性脑膜炎 NCCN 指南
6. 疼痛控制 见成人癌痛 NCCN 指南
7. 恶心/呕吐 见止吐 NCCN 指南
8. 心理社会压力的处理 见心理支持 NCCN 指南
9. 见姑息治疗 NCCN 指南 所示

## 化疗原则

化疗作为主要或辅助治疗

局限期(最多 4-6 个周期)

顺铂 60mg/m<sup>2</sup> d1, 依托泊苷 120mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>1</sup>

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

卡铂 AUC5-6 d1, 依托泊苷 100mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>3</sup>

化疗+放疗期间, 推荐使用顺铂/依托泊苷(I 类)

同步化疗加放疗过程中不推荐使用粒细胞生长因子

广泛期(最多 4-6 个周期)

顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> d1, 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>4</sup>

顺铂 80 mg/m<sup>2</sup> d1, 依托泊苷 80 mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>5</sup>

顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> d1,2,3, 依托泊苷 100mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>6</sup>

卡铂 AUC 5-6 d1, 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> d1,2,3<sup>7</sup>

顺铂 60 mg/m<sup>2</sup> d1, 伊立替康 60mg/m<sup>2</sup> d1,8,15<sup>8</sup>

顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>, 伊立替康 65 mg/m<sup>2</sup> d1,8 q3w<sup>9</sup>

卡铂 AUC 5 d1, 伊立替康 50mg/m<sup>2</sup> d1,8, 15<sup>10</sup>

后续化疗

首选临床试验

2-3 月内复发, 体力状态评分 0-2

紫杉醇<sup>11,12</sup>

多西他赛<sup>13</sup>

托泊替康<sup>14,15</sup>

伊立替康<sup>16</sup>

替莫唑胺 75mg/m<sup>2</sup> d1-21<sup>17</sup>

吉西他滨<sup>18,19</sup>

异环磷酰胺<sup>20</sup>

2-3 月到 6 月复发

托泊替康口服或静脉使用 (I 类)<sup>14,15,21</sup>

紫杉醇<sup>11,12</sup>

多西他赛<sup>13</sup>

吉西他滨<sup>18,19</sup>

长春瑞滨<sup>22,23</sup>

口服 依托泊苷<sup>24,25</sup>

替莫唑胺 75mg/m<sup>2</sup> d1-21<sup>17</sup>

环磷酰胺/多柔比星/长春新碱 (CAV 方案)<sup>14</sup>

6 个月后复发, 初始方案

对 PS 评分差的患者, 考虑剂量下调代替使用生长因子

## 放疗原则

### 一般原则:

1. 肺癌放疗的一般原则——包括常用缩写；临床及技术专业标准和质量控制；放疗的模拟、规划和实施原则——见非小细胞肺癌（NSCL-B）并适用于小细胞肺癌放疗
2. 放疗作为有效或姑息性治疗的一部分，在小细胞肺癌的任何阶段都具有潜在作用。放射肿瘤学作为多学科评估或多学科讨论的一部分，应在决定治疗方案之前早期明确告知患者
3. 最大程度的抑制肿瘤的长并且降低治疗的毒性。现代放射治疗学的严谨的组成部分包括准确的模拟，精确的靶区定位，适形放疗计划和确保放疗计划准确的进行。最低标准为基于 CT 的 3D 适形放疗。应该使用多个放疗野，按计划每天应用。
4. 当需要给予足够的肿瘤剂量的同时考虑正常组织的剂量限制，使用更先进的技术是合理的。这种技术包括（但不局限于）4DCT 并且/或 PET-CT 模拟。IMRT/VMAT，影像引导放射治疗和运动管理策略。质量保证措施是必要的，并且同样适用非小细胞肺癌指南（见非小细胞肺癌）  
使用参考包括 ACR 适用性标准 [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/Radiation Therapy For SmallCell Lung Cancer.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/Radiation%20Therapy%20For%20SmallCell%20Lung%20Cancer.pdf)

### 局限期:

1. 时间：相比序贯放化疗，同步放化疗为标准治疗。放疗应在化疗的第 1-2 个周期（I 类）尽早介入。从任何治疗开始至放疗结束的时间越短，则越可能改善生存时间
2. 目标定义：放疗的靶区体积应根据预先 PET-CT 和 CT 扫描在放疗计划中的获得。PET-CT 检查最好在治疗前的四周或不超过八周的时间内完成。在理想情况下，PET 或 CT 应在治疗开始时获得。
3. 既往，临床上健侧纵隔淋巴结已被列入放疗靶区，而健侧锁骨上淋巴结未列入。选择性淋巴结照射（ENI）的共识正在演变。一些更近期的回顾或前瞻性研究发现，删除 ENI 导致孤立淋巴结的复发几率很低（0%-11%，最多<5%），特别是结合 PET 分期/靶区规划（1.7%-3%），选择性淋巴结照射（ENI）已经在当前的前瞻性临床试验删除。（包括 CALGB 30610/RTOG 0538 和 the EORTC 08072[CONVERT]试验）
4. 患者在放疗前先化疗，大体肿瘤体积(GTV) 可以被限制在诱导化疗后的肿瘤大小，以避免过度的毒性。最初累及的淋巴结区域（但不是整个化疗前的肿瘤体积）应被覆盖。
5. 剂量和计划：对于局限期小细胞肺癌，放疗最佳剂量及计划表尚未建立。三周 45GY（1.5GY BID）优于（I 类）五周 45GY（1.8GY QD）。
6. 在 BID 超分割治疗情况下，当中应至少间隔 6 小时以保证正常组织的修复。如果每天放疗一次，应使用 60-70 GY 的高剂量。五周内提高到 61.2GY 的方法能显著提高局部控制率。这个方法近期与七周 70 GY 和 标准剂量三周 45GY（1.8GY BID）相比较，采用随机试验 CALGB 30610/RTOG 0538

### 广泛期:

1. 胸部放疗可能更有利于那些对化疗有反应的小细胞肺癌广泛期的患者。研究表明胸部放疗耐受良好，减少胸部症状的复发，在部分患者可提高长期生存率。这种方法目前正在进行临床试验评价（RTOG 0937； Dutch CREST trial NTR1527）

### 正常组织剂量限制:

1. 正常组织剂量限制取决于肿瘤体积及位置。对于相同的放射处方剂量，非小细胞肺癌中的正常组织限制剂量也适用于小细胞肺癌。（见非小细胞肺癌-B）
2. 当给予加速放疗计划（例如， BID）或者总低剂量放疗（例如， 45Gy）时，需更严谨的制定剂量限制的适用。当使用加速放疗计划（例如， 3-5周），CALGB 30610/RTOG 0538 临床研究中的的脊髓剂量限制应该作为指南规定使用，即，在三周 45 Gy BID 方案中最大的脊髓剂量应限制 $\leq 41$  GY（包括散点放射剂量）及在时间更长的放疗计划中限制剂量为 $\leq 50$  GY

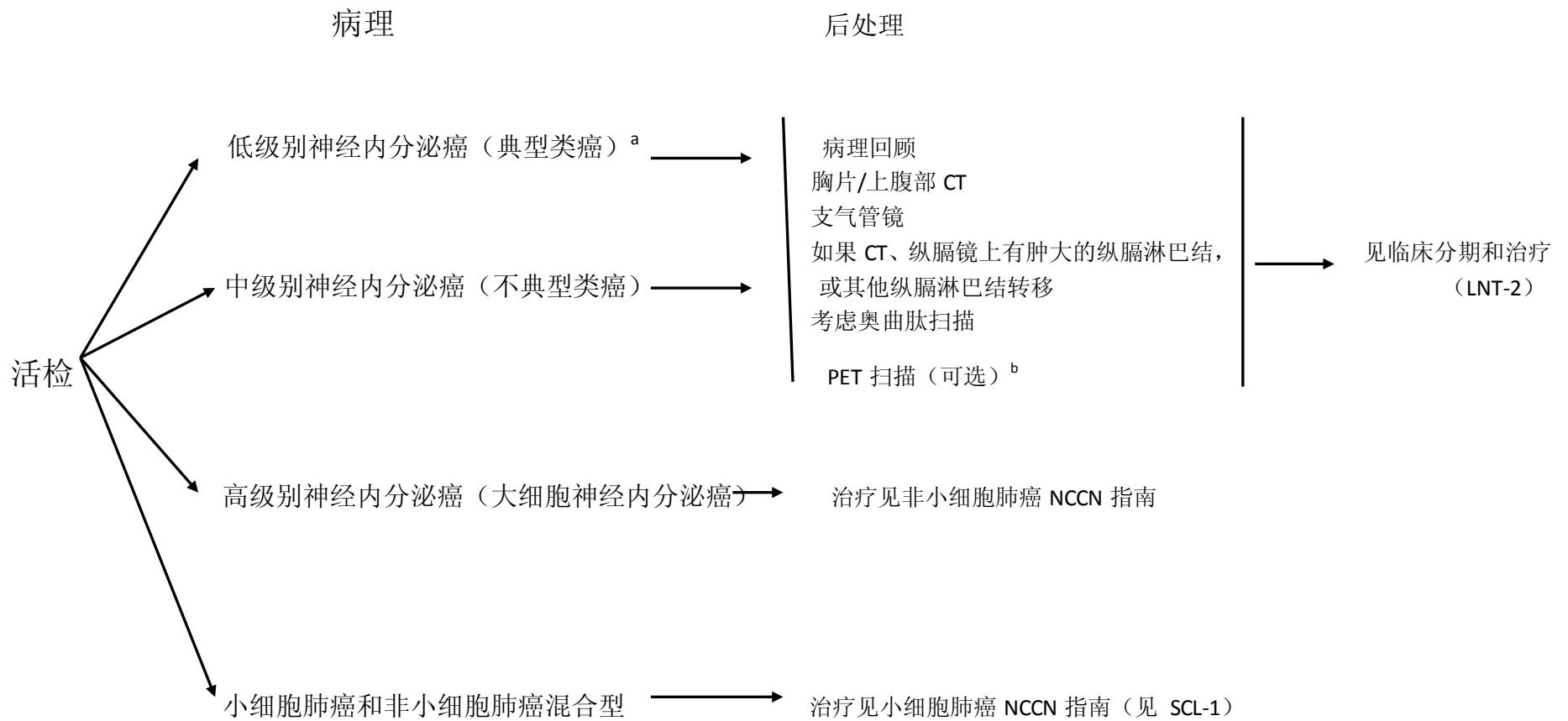
### 预防性全脑放疗（PCI）:

1. 无论局限期或广泛期，凡在初始治疗中有良好疗效的患者，预防性脑照射（PCI）均能够降低脑转移，并提高总生存期（I类）
2. 预防性全脑放疗推荐剂量为全脑 25 Gy 分割为 10 次，每日 1 次；或 30Gy 分割为 10-15 次，每日 1 次；或者 24 Gy 分割为 8 次，每日 1 次。在 1 项大型随机临床试验（PCI 99-01）中，患者接受 36 Gy 相比于 25 Gy 有更高的死亡率和慢性神经毒性。
3. 神经认知功能：年龄的增长和高剂量是慢性神经毒性发展最重要的预测因素。在 RTOG 0212 试验中，83%年龄超过 60 岁的患者相比于 56%年龄低于 60 岁的患者在预防性脑照射 12 个月后更容易出现慢性神经毒性（P=.009）。应避免在预防性全脑放疗（PCI）中使用同步化疗和高剂量放疗（>30 Gy）。
4. 在初始治疗不良反应缓解后方可施行预防性全脑放射，对于 PS 评分差或者神经认知功能受损的患者不建议预防性全脑放射。

### 脑转移

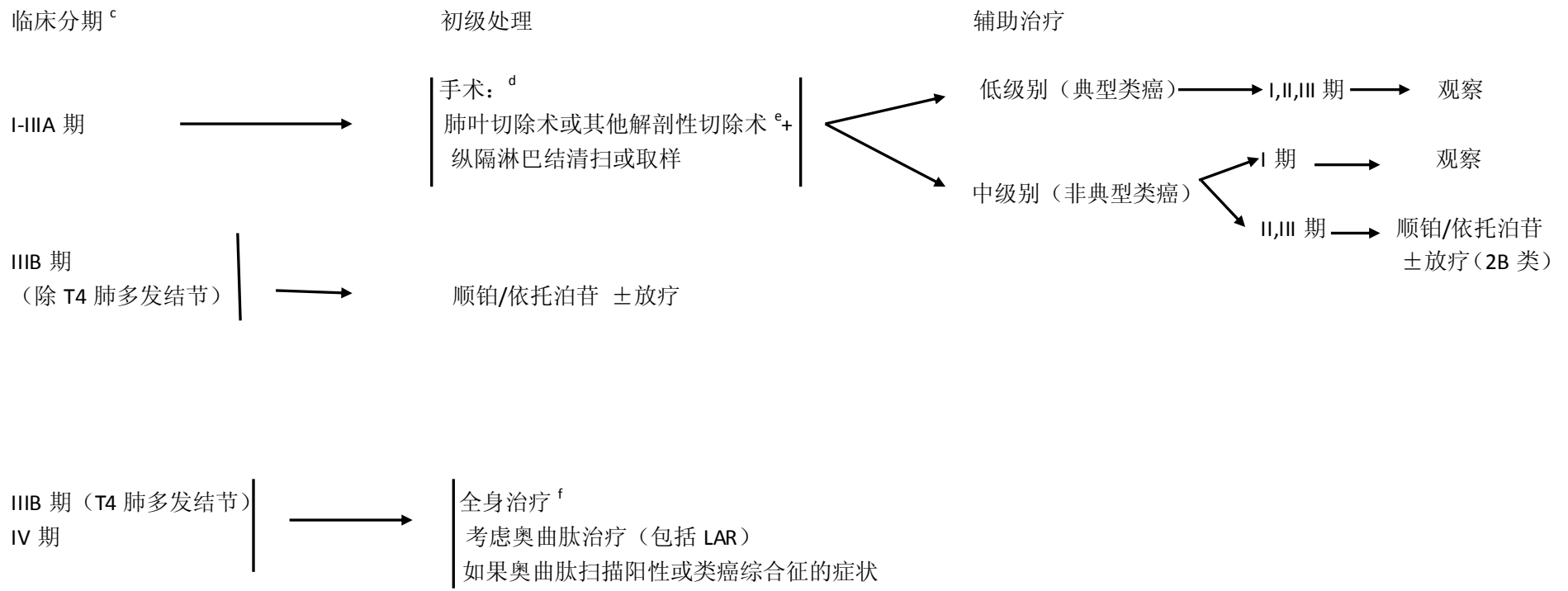
1. 脑转移应进行全脑放疗（WBRT）而不是仅仅立体定向放射治疗（SRT/SRS），因为这些患者往往有多处中枢神经系统转移。预防性全脑放疗后出现脑转移的患者，可谨慎选择病人进行再次全脑放疗。SRS 也可以考虑，特别是在从最初诊断经过较长时间才发生脑转移的患者，并且没有其他颅外疾病。
2. 推荐全脑放疗剂量为 30 Gy





a 内分泌症状的处理参见指南（参见神经内分泌肿瘤 NCCN 指南中类癌节部分）

b PET 扫描仍处于临床试验的评估中，目前只应视为一种补充，而不是替代其他研究手段



<sup>c</sup> 见分期 ST-1

<sup>d</sup> 对 III 期，典型类癌：如果手术不可行建议放疗

对 III 期，不典型类癌：如果手术不可行推荐化疗/放疗

<sup>e</sup> 楔形切除外周低级别神经内分泌癌（2B 类）

<sup>f</sup> 没有一个常用的药物有实质性证据，可选包括顺铂/依托泊苷，替莫唑胺，舒尼替尼，或依维莫司

表 1 小细胞肺癌定义包括 2 个阶段

- (1) 局限期: AJCC (第 7 版) I-III 期 (任何 T, 任何 N, M0) 可以使用明确的放疗剂量安全治疗。排除 T3-4 由于肺部多发结节或者肿瘤/结节体积太大而不能被包含在一个可耐受的放疗计划中
- (2) 广泛期: AJCC (第 7 版) IV 期 (任何 T, 任何 N, M 1a/b), 或者 T3-4 由于肺部多发结节或者肿瘤/结节体积太大而不能被包含在一个可耐受放疗计划中

表 2-TNM 定义<sup>1</sup>

T 原发肿瘤

Tx 原发肿瘤不能评估; 或痰、支气管冲洗液中找到癌细胞, 但影像学检查和支气管镜检查未发现原发肿瘤

T0 没有原发肿瘤的证据

Tis 原位癌

T1 原发肿瘤 $\leq 3\text{cm}$ , 周围被肺或脏层胸膜所包绕, 支气管镜下肿瘤侵犯没有超出叶支气管近端 (即没有累及主支气管)

T1a 原发肿瘤 $\leq 2\text{cm}$

T1b 原发肿瘤 $> 2\text{cm}$ ,  $\leq 3\text{cm}$

T2 肿瘤具有以下任一特征:

肿瘤 $> 3\text{cm}$  但 $\leq 7\text{cm}$

累及主支气管, 但距隆突 $\geq 2\text{cm}$

侵犯脏层胸膜 (PL1 或 PL2)

伴有扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎, 但未累及全肺

T2a 肿瘤最大径 $> 3\text{cm}$  但 $\leq 5\text{cm}$

T2b 肿瘤 $> 5\text{cm}$  但 $\leq 7\text{cm}$

T3 肿瘤 $> 7\text{cm}$  或肿瘤已直接侵犯了下述结构之一者: 胸壁 (包括肺上沟瘤)、膈肌、膈神经、纵膈胸膜、心包壁层; 或肿瘤位于距隆突 2cm 以内的主支气管, 但尚未累及隆突; 或伴有累计全肺的肺不张或阻塞性肺炎或原发肿瘤同一叶内出现分散的单个或多个瘤结节。

T4 任何大小的肿瘤已直接侵犯了下述结构之一者: 纵膈、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突; 同侧非原发肿瘤所在叶的其他肺叶出现分散的单个或多个瘤结节

### 淋巴结转移 (N) 分期

Nx 区域淋巴结不能评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 转移至同侧支气管旁淋巴结和/或同侧肺门淋巴结, 和肺内淋巴结, 包

扩括直接侵犯

**N2** 转移至同侧纵膈和/或隆突下淋巴结

**N3** 转移至对侧纵膈淋巴结、对侧肺门淋巴结、同侧或对侧斜角肌  
或锁骨上淋巴结

**M** 远处转移

**Mx** 远处转移不能评估

**M0** 无远处转移

**M1** 有远处转移

**M1a** 对侧肺叶出现分散的单个或多个瘤结节；胸膜结节或恶性  
胸腔（或心包）积液

**M1b** 远处转移

\*任何大小的非常见的表浅播散的肿瘤，只要其浸润成分局限于支气管壁，即使临近主支气管，也定义为 **T1a**

\*大多数肺癌患者的胸腔积液（以及心包积液）由肿瘤引起。但是有极少数患者的胸腔积液（心包积液）多次细胞学病理学检查肿瘤细胞均呈阴性，且积液为非血性液，亦非渗出液。如综合考虑这些因素并结合临床确定积液与肿瘤无关时，积液将不作为分期依据，患者应归类为 **M0**。

表 3-解剖分期/预后组

隐匿期	T <sub>x</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
0 期	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Ia 期	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Ib 期	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIa 期	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
IIb 期	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIIa 期	T <sub>1-2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1-2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
IIIb 期	T <sub>1-2</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2-3</sub>	M <sub>0</sub>
IV 期	任何 T	任何 N	M <sub>1a</sub>
	任何 T	任何 N	M <sub>1b</sub>

# 讨论

## NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。
- 2A 类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。
- 2B 类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。
- 3 类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN 对所有建议均达成 2A 类共识。

概述	MS-2
小细胞肺癌	MS-2
诊断	MS-2
筛选	MS-2
临床表现	MS-3
病理	MS-3
分期	MS-4
影响预后的因素	MS-5

治疗	MS-6
化疗	MS-6
老年患者	MS-8
二线治疗	MS-9
放疗	MS-10
胸部放疗	MS-10
预防性脑照射	MS-11
姑息放疗	MS-12
监控	MS-14
肺神经内分泌肿瘤	MS-14
诊断及分期	MS-14
治疗	MS-14
参考文献	MS-16

## 概述

神经内分泌肿瘤占肺癌的约 20%，大部分（占肺癌总数的约 14%）为小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC），2013 年美国约有 31000 例新增小细胞肺癌病例。几乎所有的小细胞肺癌归因于吸烟。虽然小细胞肺癌的发病率一直呈下降趋势，但女性发病率不断增加，目前男性和女性的发病率比 1: 1，小细胞肺癌和神经内分泌肿瘤（LNTs）的处理见小细胞肺癌和 LNTs NCCN 指南，包括方法和支持稿件。（如：共识）（同时见本指南神经内分泌肿瘤讨论部分）。更新描述了最新的修订，这已被纳入该修订的讨论部分（见小细胞肺癌 NCCN 指南）

小细胞肺癌的特征是倍增时间快，增殖快和早期广泛转移。大部分小细胞肺癌患者表现为明显的血行转移，而只有约 1/3 的小细胞肺癌患者表现为局限于胸内。小细胞肺癌对初始化疗和放疗高度敏感，然而绝大部分患者最终死于复发。对局限期小细胞肺癌患者，治疗的目标是用化疗联合胸部放疗尽可能达到治愈。

对广泛期小细胞肺癌患者，单独化疗能使大多数病人缓解症状和延长生存期，但是长生存期很少。注意对局限期和广泛期小细胞肺癌的定义最近已修订，已包含 TNM 分期（见小细胞肺癌 NCCN 指南最新修订和讨论中的分期部分）。手术切除只适用于少部分（2%-5%）外科手术可切除的 I 期小细胞肺癌患者。临床试验通常代表了目前小细胞肺癌患者治疗水平。尽管治疗取得了进步，但在小细胞肺癌 NCCN 指南中所列出的标准治疗仍有待提高。因此，应大力鼓励患者参与临床试验。

对于小细胞肺癌和其他高级别神经内分泌癌患者，强烈建议戒烟（基于全国性的研究数据）(<http://www.smokefree.gov/>)。推荐 5A 模式：询问、劝告、评估、帮助、安排随访，

([http://www.ahrg.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines\\_recommendations/tobacco/](http://www.ahrg.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines_recommendations/tobacco/Clinicians/clinhlpsmksqt.pdf)

Clinicians/clinhlpsmksqt.pdf)。应强烈鼓励已经戒烟的患者保持戒烟状态。小细胞肺癌患者持续吸烟增加了治疗期间的毒性并导致更短的存活时间。通过行为辅导和 FDA 批准的药物促进戒烟是非常

有效的。<http://innovations.ahrq.gov/issue.aspx?id-113> )。

## 小细胞肺癌

### 诊断

### 筛查

理想情况下，筛查试验应在疾病出早期可治愈时发现疾病。目前没有任何有效的筛查方法可用于检测早期小细胞肺癌。本病确诊时通常病人表现出进展期疾病的症状。全国肺癌筛查试验（NLST）显示，每年 1 次的低剂量、螺旋 CT 扫描在无症状高危人群中的筛查能降低肺癌的死亡率。

<http://www.cancer.gov/newscenter/ga/2002/nlstgaQA> )（见肺癌筛查 NCCN 指南）。虽然 CT 筛查可以检出早期非小细胞肺癌（NSCLC），它似乎并没有有效检出早期小细胞肺癌。这可能由于小细胞肺癌的侵袭性，导致在每年 CT 扫描的间期，疾病症状的发展，从而限制了对死亡率的潜在影响。

### 临床表现

小细胞肺癌患者最初的典型表现为由增大的肺门肿块和巨大的纵隔淋巴结引起的咳嗽和呼吸困难。通常，病人也伴有广泛转移疾病的症状，如体重减轻、衰弱、骨痛和神经衰弱。表现为周边孤立结节而无中心病灶的罕见，并且在这种情况下，细针穿刺抽吸活检（FNA）可能无法鉴别出小细胞肺癌（为高级别神经内分泌癌）与低级别（典型类癌），中级别（不典型类癌）或大细胞神经内分泌癌（LCNEC）（也是高级别神经内分泌癌）（见 LNT 和 NCCN 神经内分泌瘤指南）。

许多神经和内分泌类肿瘤综合征与小细胞肺癌相关。神经综合征包括兰伯特肌无力综合征（Lambert-Eaton 综合征）、脑脊髓炎和感觉神经病变。兰伯特肌无力综合征是由于直接抗压力门控钙通道（VGCC）的自身抗体引起，表现为近端四肢无力。副瘤性脑脊髓炎和感觉神经病是由于产生了一种抗体（anti-Hu），这种抗体能对小细胞癌抗原和人类神经元 RNA 结合蛋白产生交叉反应，从而导致多发神经系统功能缺失。



小细胞肺癌细胞也能够产生大量的多肽激素，包括抗利尿激素（ADH）和促肾上腺皮质激素（ACTH），分别能够引起恶性低钠血症（抗利尿激素分泌异常综合征[SIADH]）和库欣综合征。小细胞肺癌患者中，SIADH 发生率比库欣综合征更高。癌症治疗和/或支持治疗也可能导致低钠血症（如顺铂，阿片类）。SIADH 治疗包括限制液体摄入（由于口渴感逐渐增加对患者较困难），地美环素，或者垂体后叶加压素受体抑制剂（如考尼伐坦，托伐普坦）（见小细胞肺癌支持治疗 NCCN 指南）。小细胞肺癌成功治疗后通常会改善 ADH 水平和低钠血症。

## 病理

小细胞肺癌是一种上皮来源的恶性肿瘤，由胞质少、细胞边界不清、细颗粒核染色体、无核仁或核仁不明显的小细胞构成。小细胞呈圆形、卵圆形或纺锤形，胞核显著、有丝分裂数多。经典和独特组织学上的苏木精伊红染色（H&E）可能足以识别小细胞肺癌。它是一种低分化的恶性肿瘤，被归于高级别神经内分泌癌。尸检证实小细胞肺癌患者中高达 30%存在非小细胞肺癌分化的病

灶，这个发现更多的见于先前接受过治疗的标本中，这使人们提出肺癌的发生来源于具有多向分化潜能的多能干细胞。

尽管 95%的小细胞肺癌来源于肺，但也能来源于肺外组织，包括鼻咽、胃肠道和泌尿生殖道。肺来源和肺外来源的小细胞癌都有相似的临床和生物学特性，有很高的广泛转移潜能。然而，和小细胞肺癌不同，肺外小细胞癌患者的恶性细胞无 3P 大分子缺失，这表明他们有不同的发病机制。

几乎所有的小细胞肺癌都对角蛋白——一种上皮细胞膜抗原和甲状腺转录因子-1（TTF-1）起免疫反应。绝大多数小细胞肺癌也对神经分化标志物反应阳性，包括嗜铬粒蛋白 A、神经元特异性烯醇酶（NSE）、神经细胞黏附分子（CD56）和突触囊泡蛋白。然而单独靠这些标志物不能鉴别小细胞肺癌和非小细胞肺癌，因为大约 10%的非小细胞肺癌也对这些神经内分泌标志物中至少一种存在免疫反应。

## 分期

2014年更新，NCCN专家组同时采用了AJCC TNM分期和美国退伍军人医疗中心(VA)分期对小细胞肺癌进行分期(参阅下面2段)以往，对侧纵隔和同侧锁骨上淋巴结肿大一般归为局限期，而对侧肺门和锁骨上淋巴结肿大的分类是比较有争议，并且治疗是因人而异。约有三分之二的患者存在明显血行转移，这些部位通常包括对侧肺，肝，肾上腺，脑，骨骼和/或骨髓。

2010年，肺癌TNM分期系统由国际肺癌研究协会(IASLC)修订并通过的AJCC(第7版，2010)(见表2和3)。TNM分期系统同时适用于非小细胞肺癌和小细胞肺癌，并根据IASLC研究显示两个疾病各阶段定义的预后意义。小细胞肺癌分期的综合方法，局限期被定义为I-III阶段(任何T,任何N, M0)可以安全采用根治性(definitive)放射治疗，除外T3~4期因肺内多发结节或肿瘤体积过大而无法纳入1个放射野。广泛期被定义为IV期(任何T, 任何N, M1a/b)或T3~4肺内多发结节；或者瘤体/结节体积过大而不能纳入到1个放射野计划中完成。

美国退伍军人医疗中心(VA)专家组根据小细胞肺癌患者疾病侵犯程度将小细胞肺癌分为两期(见ST-1): (1)局限期，定义为病变局限于同侧半胸，能安全被单个照射野包括；(2)广泛期，定义为超过同侧半胸，包括恶性胸腔或心包积液或者血行转移。由于大多数小细胞肺癌的文献根据VA定义将患者分为局限期和广泛期，该分期经常用于临床决策。然而，TNM系统适用于选出适合外科手术和放疗计划的T1-2N0期患者。临床研究应当首先使用TNM分期系统，因为其能更精确地评估预后和指导治疗。

所有的小细胞肺癌患者，即使是经影像学诊断为局限期患者(通过VA定义)，需要全身化疗作为主要的或辅助治疗。胸部放疗以分期作为治疗指征，作为局限期的主要治疗方法。完整的分期包括病史，体格检查，胸部、肝和肾上腺增强CT(静脉相)扫描，头颅MRI(优先)或CT增强扫描(静脉相)。然而，当患者被诊断为广泛期，进一步分期的检查是选择性的，除了脑成像(必须的)。外周血查到有核红细胞、中性粒细胞减少或血小板减少和没有其他证据证明转移性疾病的患者需行单侧或双侧骨髓液涂

片和骨髓活检术。只表现为单纯骨髓转移的广泛期患者的比例低于 5%。如果考虑为局限性，PET 扫描可用来评估远处转移。如果不能做 PET-CT 则应做骨扫描。

PET 扫描可以增加小细胞肺癌患者分期的精确度，这是因为小细胞肺癌是高代谢性疾病。PET-CT 优于单独 PET 扫描。约有 19% 的患者先前（PET-CT 之前）分期为局限性，在接受检查后分期上升为广泛期，而只有 8% 患者分期由之前的广泛期下调为局限性。对于大多数转移部位，PET-CT 优于标准的影像评估，但是对于脑转移部位，PET-CT 不如 MRI 或 CT（见中枢神经系统肿瘤 NCCN 指南）。据报道，基于 PET 分期改变了约 27% 患者的治疗，这主要由于提高了胸腔内病灶的检出率，从而改变了放疗野的计划。虽然 PET-CT 可能提高了小细胞肺癌的准确分期，但是，PET-CT 扫描导致分期上升时，其阳性部位仍需病理学证实。

在外科手术前，对于 PET-CT 扫描分期为 T1-2，N0 期的患者，需要性病理纵膈分期。但是，如果患者不准备行外科手术切除和/

或无手术治疗计划时不需要进行纵膈分期。侵入性纵膈分期可以通过常规纵膈镜或微创技术如超声食管内镜引导下活检术（EUS-FNA），超声支气管镜引导下经支气管针吸活检（EBUS-TBNA），或电视辅助胸腔镜（VATS）来进行。

如果胸腔积液较多，能够超声下安全穿刺，则推荐行胸腔穿刺术进行细胞病理学检查。如果胸腔穿刺术没有发现恶性细胞，则考虑胸腔镜行胸膜活检，这能证实广泛期疾病。患者应考虑为局限性如有以下情况，当胸腔积液太少不能在影像学下定位抽取可以考虑为局限性，或者如果：(1)胸腔积液细胞病理学检查阴性，(2)积液不是血性的也不是渗出性的，(3)临床判断胸腔积液与肿瘤没有直接关系。

分期不仅仅取决于有症状或实验室检查提示有病变的部位。在碱性磷酸酶正常或无骨痛的患者中，骨扫描的阳性率高达 30%。如果 PET-CT 不能确定骨转移，可选择骨影像学检查如 X 线或 MRI。在诊断时，脑成像（头颅 MRI 优于 CT）显示 10%-15% 的患者在

诊断时已有中枢神经系统转移(CNS),其中 30%的患者无症状。早期治疗脑转移可减少慢性神经性疾病的发病率,支持对无症状的脑转移患者的早期诊断。由于小细胞肺癌的侵袭性,分期检查不能使治疗开始的时间延迟一周以上,否则许多患者的 PS 评分会显著下降,病情明显加重。

### 预后因素

PS 评分差(PS 3-4)、体重减轻和提示疾病范围的肿瘤相关标志物如乳酸脱氢酶(LDH)是最重要的预后不良因素。局限期患者中,女性、功能状态好(PS 评分 0-2)、年龄小于 70 岁、乳酸脱氢酶(LDH)正常和疾病分期 I 期与预后良好相关。广泛期患者中,年轻、PS 评分好、肌酐水平正常、乳酸脱氢酶(LDH)正常和单个转移灶是有利的预后因子。

### 治疗

#### 化疗

化疗是所有小细胞肺癌患者都适用的一种主要方法。对于那些成功行外科切除术的患者,推荐行辅助化疗。大多数局限期小细胞肺癌和功能状态好 PS(0-2)的患者,推荐行化疗和同步胸部放射治疗(1类)。对广泛期疾病患者,单独化疗是推荐的治疗方法,虽然放射治疗可用于缓解经过选择的患者的症状(见小细胞肺癌 NCCN 指南中初始治疗和化疗原则)。在广泛期疾病和脑转移的患者,可以早于或晚于全脑放射而给予化疗,这取决于患者有没有神经系统症状(见小细胞肺癌 NCCN 指南中初始治疗)。

研究显示单药或联合方案化疗对小细胞肺癌有效。最常用的联合初始治疗方案是依托泊苷和顺铂(EP)(见小细胞肺癌 NCCN 指南中化疗原则)。由于联合化疗方案在局限期方案中有效性和毒性的优越性,联合化疗方案取代了烷基类/蒽环类药物为基础的方案。EP 方案联合同期胸部放疗是目前治疗局限期疾病患者的推荐方案(1类)。

联合胸部放疗，EP 方案增加了食管炎，肺毒性和血液学毒性的风险。不建议患者在接受放化疗时使用粒细胞生长因子。在临床实践中，为了减轻呕吐、神经毒性和肾毒性的风险，经常用卡铂替代了顺铂。然而，卡铂的应用带来了更大风险的骨髓抑制。小型随机试验表明顺铂和卡铂的对于小细胞肺癌患者疗效相似。一项包含 4 个随机研究的荟萃分析比较了小细胞肺癌患者采用顺铂为基础和卡铂为基础的方案，总共 663 名患者，其中 32%为局限期和 68%为广泛期，应答率无差异（67%比 66%），无进展生存期（PFS 5.5 比 5.3 月），或总生存期（OS 9.6 比 9.4 月），证实含顺铂和卡铂的方案在小细胞肺癌中疗效相似。

在广泛期患者中评价了许多其他方案，与 EP 方案相比，几乎没有一致的证据显示获益。铂类联合伊立替康向 EP 方案提出了挑战。原先一项日本的 III 期临床试验报道，广泛期的小细胞肺癌患者使用伊立替康+顺铂的中位生存期为 12.8 个月 vs EP 方案患者的 9.4 个月（ $p=0.002$ ）。此外两组的两年生存率分别为 19.5%和

5.2%。然而，随后美国 2 项比较伊立替康+顺铂和 EP 方案的大规模 III 期临床试验证明两者的反应率或总生存率没有显著性差异。

一项随机对照的 III 期临床试验（ $n=220$ ）发现与卡铂+口服依托泊苷组相比，伊立替康+卡铂组中位总生存数轻度提高（8.5 vs 7.1 个月， $p=0.04$ ）。因此卡铂+伊立替康方案作为广泛期疾病可选择方案加入治疗指南中。近期一项荟萃分析表明，伊立替康联合铂类方案和依托泊苷联合铂类方案相比能改善无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。但这项荟萃分析没能提供独立的患者数据。此外，伊立替康为基础的方案具有相对较小的绝对生存获益并且需与毒副反应平衡。因此，NCCN 专家组继续考虑依托泊苷联合铂类为标准方案治疗小细胞肺癌。

局限期病人中，接受顺铂+依托泊苷化疗并联合胸部放疗有 70%至 90%的期待应答率，而在广泛期疾病病人中，单独使用联合化疗可有 60%至 70%的应答率。然而中位生存期分别为局限期 14 至 20 个月，广泛期为 9 至 11 个月。在接受恰当治疗后，局限期

病人 2 年生存率约为 40%，而广泛期病人的 2 年生存率低于 5%。胸部放疗提高了局限期患者的 25% 的局部控制率，并与生存改善有关。近年数据显示细胞学阴性或胸腔积液性质不确定的局限期病人可能需要化放疗，而心包积液患者则不需要。

有许多策略被评估是否能提高广泛期小细胞肺癌标准治疗已达到的疗效，其中包括在标准的两药联合方案中加入第三种药物。在 2 个试验中，EP 方案中加 IFO 异环磷酰胺（或环磷酰胺加蒽环类抗生素）显示对广泛期病人轻度的生存获益。然而，这些试验显示的结果并不一致，与单独 EP 相比，加入烷化剂加或不加蒽环类抗生素都能显著增加血液毒性。同样，与 II 期临床试验结果相同，在随后的 III 期临床试验中在顺铂或卡铂+依托泊苷方案中加入紫杉醇并没有改善生存，可能与不能忍受的毒性相关。在 4 至 6 周期标准治疗后运用维持或强化化疗较小地延长治疗反应时间，但是带来更大累积毒性的风险。

尽管小细胞肺癌对初始化疗敏感，但是不能完全消灭肿瘤细胞，提示存在肿瘤干细胞对细胞毒疗法相对耐药。为了克服耐药性，在初始治疗期间有计划地交替或序贯联合治疗使肿瘤暴露在尽可能多的活性细胞毒药物下。然而，随机临床试验显示这种方法并没有提高 PFS 和 OS。

设计了多种药物的每周方案以提高治疗的剂量强度。虽然明显受选择患者的影响，但是早期的 II 期试验结果却让人充满希望。然而随机试验未能显示有生存益处，并且多种药物的每周方案出现显著的过度治疗相关死亡。

大剂量药物治疗对小细胞肺癌患者的作用仍存在争议。与传统剂量相比，接受大剂量化疗的患者能获得更高的完全或部分缓解率，并能温和地延长中位生存期。然而，一般而言，比较常规剂量与逐渐增加剂量强度至 2 倍全量常规化疗的随机试验未能显示出效率和生存期的益处。另外 1 项比较 CAV 和 EP 方案标准剂量和

剂量增强的 Meta 分析发现增加相对剂量强度对广泛期疾病患者仅仅产生轻微的、无意义临床的中位生存期的增强作用。

目前使用的细胞因子（如 GM-CSF 和 G-CSF）能改善化疗引起的骨髓抑制和减少中性粒细胞减少性发热，然而累积性血小板减少仍是剂量限制性毒性。尽管包含 SCLC 患者的临床试验有助于食品药品监督管理局批准细胞因子在临床中应用，仍无足够的证据表明用生长因子维持剂量强度对延长无病生存期或总生存期有显著的效果。因此，在化疗开始时常规使用生长因子是不推荐的。

抗血管生成治疗的获益已经开始在小细胞肺癌患者中进行评估。贝伐单抗维持治疗（II 期试验）与接受贝伐单抗、伊立替康、卡铂和同步放疗的患者，由于气管食管瘘的发生不能接受贝伐单抗维持治疗被提前终止

（[http://www.fda.gov/downloads/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsfor Human Medical Products/UCM153953.pdf](http://www.fda.gov/downloads/safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM153953.pdf)）。在小细胞广泛期患者中，2 项 II 期临床试验关于

贝伐单抗联合以铂类为基础的化疗已取得了不错的疗效和生存数据。III 期随机试验正在进行，以确定广泛期小细胞肺癌的患者使用化疗联合贝伐单抗能提高生存率。目前，NCCN 专家组不推荐对小细胞肺癌患者使用贝伐单抗。

总之，企图通过增加更多药物或运用剂量增强化疗方案、维持治疗或交替使用无交叉耐药的化疗方案来延长小细胞肺癌患者长期生存率，与标准方案相比都没有发现有显著的优点。

### 老年患者

肺癌的发病率随着年龄增长而增加。虽然平均诊断年龄为 70 岁。然而，在临床试验中老年病人未被充分评估。尽管逐渐增加的年龄的确对治疗耐受产生不利影响，但是病人的功能状态比年龄更有利于确定治疗方案（见 NCCN 老年人肿瘤治疗指南）。如果老年患者有日常生活自理能力，那么他/她应当接受标准联合化疗（并放疗，如果有指征）。然而，在老年患者可能有更高的几率

出现骨髓抑制、疲乏和更低的器官功能储备。因此，他们必须在治疗过程中谨慎观察，以避免过高的风险。

推荐更多地预先考虑高龄患者的需要和支持系统以提供最佳治疗。总体上，老年患者与年轻患者的预后相似。随机试验显示在 PS 评分较好(0-2)的老年患者中更温和的治疗(例如依托泊苷单药)劣于联合化疗(如铂类+依托泊苷)。已对其他几个老年小细胞肺癌患者的治疗策略进行了评价。运用 4 个周期的卡铂+依托泊苷显示出良好的有效率的结果，卡铂的 AUC (曲线下面积) 剂量考虑了老年患者肾功能减退问题。然而，卡铂剂量 AUC=5 可能比 AUC=6 更适合这部分患者。短期应用足量剂量强度化疗也在老年或体弱的患者进行了研究，发现只给予 2 个周期化疗的结果是可以接受的。尽管该方案未直接与标准方案进行比较。

### 二线 (后续) 治疗

尽管小细胞肺癌对于初始治疗非常敏感，但大多数的小细胞肺癌患者在初始治疗后出现复发及化疗抵抗；这些病人在接受进一步

的化疗后中位生存时间只有 4-5 个月。尽管治疗的有效率很大程度上取决于初始治疗结束至复发的时间间隔，但在多数患者，二线 (即后续) 化疗也能够获得显著的缓解症状的作用。如果这个时间间隔小于 3 个月，即难治性的或对化疗耐药的，对大多数药物或方案的反应率都较低 (10%或更低)。如果复发间隔大于 3 个月，则期待的治疗反应率大约为 25%。

后续化疗一般包括单药治疗。在 II 期临床试验中，有效的后续治疗药物包括紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、长春瑞滨、吉西他滨、异环磷酰胺、替莫唑胺和依托泊苷口服剂型 (见小细胞肺癌 NCCN 指南化疗原则)。初步的数据表明，替莫唑胺可能对小细胞肺癌患者有用，特别是那些脑转移瘤和甲基化的甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT)。在 1 项随机 III 期临床试验中，对单药托泊替康静脉给药与 CAV (环磷酰胺、多柔比星和长春新碱) 联合方案进行了比较。两组有相似的应答率和生存期，但托泊替康组毒性更小。另一个 III 期临床研究，与最佳支持治疗相比，口服托泊替康能改善总生存率 (26 比 14 周)。单药托泊



替康已经获得美国 FDA 批准用于最初对化疗敏感，但在 2-3 个月后疾病进展小细胞肺癌患者的二线治疗。托泊替康现在已经作为复发小细胞肺癌患者后续治疗的推荐药物(对于复发时间大于 2-3 个月至 6 个月的是 1 类证据，复发时间小于 2-3 个月的为 2A 类证据)。托泊替康可以口服或静脉给药，因为任何途径的疗效和毒性均相似。

许多有经验的肿瘤学家指出，静脉给予标准剂量  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  托泊替康方案 5 天会引起较大的毒性。并且研究表明，降低剂量在降低毒性的同时可能同样降低了疗效。已发表的研究得到了关于每周使用托泊替康治疗复发小细胞肺癌的矛盾的数据，因此这种治疗方法仍在评估中。氨柔比星是一种有效的治疗复发或难治性小细胞肺癌的药物。然而，3-4 级毒性和中性粒细胞减少常见。一个 III 期临床试验报道，氨柔比星作为二线治疗与托泊替康相比并没有改善总生存率。

后续化疗的最佳疗程尚未确定，虽然其持续时间通常较短并且毒性累积而导致经常受限，甚至在患者治疗有效的情况下。由于这些原因，后续化疗应至少持续至患者取得最大获益后再行 2 个周期化疗，或疾病进展，或出现不可耐受的毒性。

### 放疗

**放射治疗原则：**本指南描述了主要针对局限期小细胞肺癌的放疗剂量、靶区体积，和正常组织剂量体积限制，并且列举了支持这些建议的文献。预防性颅脑放疗（PCI）和脑转移的治疗也进行了讨论（见 NCCN 小细胞肺癌指南）。美国放疗协会（ACR）的 Appropriateness 标准是有用的资源。对于非小细胞肺癌的放射治疗原则也是有用的（比如放疗的一般性原理、姑息放疗等）（见非小细胞肺癌 NCCN 指南）。本章讨论了支持 NCCN 建议的研究。

### 胸部放疗

#### 试验数据

加用胸部放疗可提高局限期患者的生存期。一项包括 2000 例以上患者的 Meta 分析显示加用胸部放疗与单纯化疗相比，能够降低局限期患者大约 25%-30% 的局部失败率，相应地增加 5%-7% 的 2 年生存率。然而，采用传统的化放疗手段达到长期局部控制仍是个难题。

胸部放疗的实施需要从几个方面进行评估，包括化疗和放疗的时序(即同时 vs 序贯 vs 交替)，放疗开始的时间(早期 vs 后期)，照射野的范围(维持初始肿瘤照射野 vs 随肿瘤缩小而缩小照射野)，放疗的剂量和分割。基于随机对照试验，推荐在局限期小细胞肺癌患者接受化疗的同时进行早期、同步放疗。

日本肿瘤协作组完成了一项随机对照 III 期临床试验来评估局限期患者联合 EP 方案的序贯放化疗与同步放化疗方案的疗效。他们报道同步放化疗患者比序贯放化疗患者有更长的生存期。加拿大国立癌症研究院完成了另一项比较放疗开始于化疗第 2 周期或第 6 周期的 III 期随机临床试验，他们发现早期放疗提高局部和全身控制，获得更长的生存期。胸部放疗的系统综述表明，局限期小

细胞肺癌广泛观点是早期同步放疗与晚期同步或序贯放疗相比能够获得较小但有显著意义的总生存的提高。另一项荟萃分析也发现早期同步胸部放疗联合铂类为基础的化疗能增加 2 年和 5 年总生存率。

根据 Turrisi 等的 II 期研究，美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group) 和放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group) (ECOG/RTOG) 比较 EP 方案联合每天放疗 1 次与每天放疗 2 次。在试验中对 412 名局限期小细胞肺癌患者实行同步化放疗，放疗总剂量 45Gy，每天 2 次、共 3 周，或每天 1 次、共 5 周。每天放疗 2 次方案 3-4 级放射性食管炎发生率更高，但获得生存益处，中位生存期 23 个月对 19 个月 ( $p=0.04$ )，5 年生存率 26% 比 16%。这个试验存在显著的问题是两种放疗方案中使用的剂量在生物效应上不等效。鉴于此，正在进行试验采用两种生物等效的剂量，即一天 2 次，总剂量 45 Gy，对比每天 1 次，总剂量 60-70 Gy。另外 1 个值得注

意的是对有双侧纵隔淋巴结转移的患者，每天 2 次分割放疗是个技术难题。

另外一个III期随机试验显示 EP 方案化疗联合放射总剂量达到 50.4Gy 的每天 1 次胸部放疗与 EP 联合放射总剂量达到 48Gy 的每天 2 次分割放疗相比生存期没有差异。然而，分割放疗由于肿瘤再生长间期，而可能较少有效。总之，病人如果选择每天 2 次的分割放疗的综合治疗模式，必须有良好的 PS 评分和肺功能。

### **NCCN 指南**

对局限性，NCCN 指南推荐放疗应与化疗同步，在化疗第 1 或第 2 周期(1 类)应该开始放疗。最佳放疗剂量和放疗计划尚未确定。但是，3 周每天 2 次，总剂量 45 Gy，优于 5 周每天 1 次，总剂量 45 Gy。建议每天放疗 2 次的患者，每次剂量为 1.5Gy，BID，总剂量 3 周达到 45Gy (1 类)。或每天放疗 1 次的患者，每次剂量为 2.0G，QD，总剂量达到 60-70Gy (见小细胞肺癌 NCCN 指

南放疗原则)。在良好 PS 评分 (0-2) 患者同步化放疗 (1 类) 比序贯放化疗更有效。

胸部照射的最低标准 CT 计划下的三维适形放疗技术。更先进的技术需要在需要时可能被使用 (例如，4DCT)。(见小细胞肺癌 NCCN 指南放疗原则)。放疗的目标靶区可以根据在制定放疗计划时 PET-CT 扫描结果来确定，这是根据国际辐射单位和测量委员会 (ICRU) 的 50 号和 62 号报告中的规定制订的。然而，也应评价化疗前的 PET-CT 扫描以确保把最初有关的转移淋巴结区域纳入治疗放射野中。

非小细胞肺癌正常组织限制剂量同样也适用于小细胞肺癌 (见非小细胞肺癌 NCCN 指南)。当使用加速放疗计划 (例如，3-5 周)，CALGB 30610/RTOG 0538 研究中规定的脊髓剂量限制可以作为指南使用 (见小细胞肺癌 NCCN 指南中放疗原则)。调强放射治疗 (IMRT) 可考虑给特定患者使用。(见小细胞肺癌 NCCN 指南放疗原则和非小细胞肺癌 NCCN 指南。

<http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/IMRT.pdf>

根据 Jeremic 等人的随机临床研究结果，初次化疗后获得完全或接近完全反应又伴有小体积转移灶的病人，应考虑序贯胸部放疗。这项研究中，患者在接受 3 周 EP 方案后，远处转移病灶得到完全缓解。随机给予 1) 继续 EP 方案化疗 2) 加速超分割放疗治疗（例如，54Gy，分割为 36 次，疗程超过 18 天）联合卡铂加依托泊苷。研究显示增加放疗能够提高中位生存期（17 个月对 11 个月）。

### 预防性颅脑放射 (PCI)

小细胞肺癌患者 50% 以上发生颅内转移。随机研究显示预防性颅脑放疗 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 能有效减少脑转移的发生，但各个单项研究尚没有足够的检验效能证实能够获得生存优势。一项包括所有 PCI 随机试验的 Meta 分析（包含患者个人数据）报道，PCI 降低了 3 年脑转移事件的 25%，即由对照

组的 58.6% 减少到 PCI 组的 33.3%。因此 PCI 减少了而不仅仅是推迟了脑转移的发生。这一 Meta 分析也报道了 PCI 使患者的 3 年生存率由 15.3% 上升至 20.7%，提高了 5.4%。尽管这项 Meta 分析中广泛期患者人数较少，但在局限期和广泛期患者中都看到了类似的结果。一项关于局限期病人的回顾性研究发现，与没有接受 PCI 组相比，PCI 提高了 2、5 和 10 年生存率。最近一项由 EORTC 组织的随机对照临床试验评估了 286 例对初始化疗有反应的广泛期小细胞肺癌患者接受 PCI 与未接受 PCI 的差异。与对照组相比，PCI 组减少了脑转移的症状（14.6% 对 40.4%），增加了 1 年生存率（27.1% 对 13.3%）。

然而，PCI 会导致晚期神经性后遗症，尤其是分割剂量大于 3Gy 和/或同时给予化疗。因此，不推荐在 PS 评分较差 PS (3-4) 或有神经功能认知障碍的患者行 PCI。年纪较大 (>60 岁) 与慢性神经毒性也有关联。化疗完成后再给予和较低分割的分割剂量时，PCI 则较少引起神经毒性。有症状的脑转移会导致严重的病症，且通常不能由治疗性颅脑放疗完全解决。

在决定是否给予 PCI 时，医生必须与患者进行平等的讨论。对于完全或部分反应的不管是局限期还是广泛期患者，都推荐进行 PCI（1 类）。对手术完全切除的患者也推荐进行 PCI（见小细胞肺癌 NCCN 指南手术切除原则）。PCI 推荐的剂量为全脑 25 Gy 分割为 10 次 QD，或 30Gy 分割为 10-15 次 QD，或 24 Gy 分割为 8 次 QD。（见小细胞肺癌 NCCN 指南放疗原则）。高剂量（比如 36 Gy）相比于 25 Gy 有更高的死亡率和慢性神经毒性。为避免增加神经毒性，应避免在行预防性颅脑照射的患者中行同步化疗和/或高剂量放疗（>30 Gy）。疲劳、头疼和恶心、呕吐是 PCI 最常见的急性毒副反应。PCI 在初始治疗后的急性毒性得到控制时可以进行。

### 姑息放疗

患者有局部症状（例如，疼痛性骨转移灶，脊髓压迫，阻塞性肺不张）或脑转移，放疗可以提供很好的姑息治疗作用（见小细胞肺癌 NCCN 指南初始治疗和非小细胞肺癌 NCCN 指南）。

[http://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(11\)00091-9/abstract](http://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(11)00091-9/abstract)）骨科稳定对因骨性结构障碍的骨折高危患者有用。由于小细胞肺癌患者生存期较短，脊髓压迫不建议手术治疗。小细胞肺癌脑转移患者由于频繁发生多处脑转移，推荐全脑放射治疗（见小细胞肺癌 NCCN 指南放疗原则和中枢神经系统癌 NCCN 指南）。虽然晚期并发症可能与全脑放射治疗（神经认知功能损害）有关，但在小细胞肺癌患者中长生存期是罕见的。全脑放射治疗推荐剂量为 30 Gy。

### I 期小细胞肺癌的外科手术切除

小细胞肺癌手术切除原则见 NCCN 指南，本节将介绍支持这些建议的研究结果。简而言之，NCCN 指南指出，手术只应考虑 I 期（T1-2，N0）的患者，需要活检证实纵膈淋巴结未转移。数据显示临床分期超过 T1-2，N0 的患者不能够从外科手术中获益。小细胞肺癌患者中，真正 I 期的比例仅有 5%。

## 试验数据

肺癌研究小组开展了唯一 1 项前瞻性随机试验来评估手术在小细胞肺癌治疗中的作用。入组均为局限期的患者，排除了那些外周孤立结节，接受 5 个周期的 CAV 方案的化疗。对化疗有效的病人再随机分为外科切除+胸腔放疗组和单纯胸腔放疗组。两组的生存率相似，表明这一条件下外科手术没有获益。然而，仅仅 19% 的入组患者为 I 期（T1-2，N0，M0）

手术获益的大部分数据来自回顾性研究。这些研究报告 I 期患者有 40%~60% 的 5 年生存率。大多数研究中，当疾病有进展时生存率会显著下降，导致通常只有 I 期患者被建议手术。由于回顾性研究中固有的选择偏倚和放化疗中不统一的方案，导致这些研究结果的解读受限。

近期 SEER 数据库的分析还表明，手术可能适合某些患者局部疾病。然而这些研究中缺乏化疗的资料，受到限制。此外，比较手术患者和没有接受手术患者的生存期存在本质上的选择性偏倚。

最终，在严格分期的患者中比较手术加辅助化疗和同步放化疗的疗效结果出来之前，手术在小细胞肺癌中的作用没有完全确定。

## NCCN 指南

对所有临床分期为 I 期（T1-2，N0）的小细胞肺癌患者，当考虑行外科手术时，所有患者均应接受纵隔分期以排除隐匿的淋巴结转移。如果进行手术切除，NCCN 专家组主张肺叶切除，不认为节段性或楔形切除术适用于治疗小细胞肺癌。完全切除后，推荐行辅助化疗或辅助放化疗。没有淋巴结转移的患者可单纯辅助化疗，但是有淋巴结转移的，需行同步化疗和术后纵隔放疗（见小细胞肺癌 NCCN 指南辅助治疗）。虽然委员会成员同意行术后纵隔放疗，但应该基于淋巴结采样/清扫术和淋巴结阳性的程度。没有数据支持此项建议。由于 PCI 能够提高总生存期，因此在经选择的患者中，辅助治疗后给予 PCI 是合理的。（见小细胞肺癌 NCCN 指南中预防性脑照射和辅助治疗）

## 监测

后续随访检查的安排已列于指南。（见小细胞肺癌 NCCN 指南中监测）。随着小细胞肺癌复发风险逐年递减，监测频率也可逐渐减少。常规后续检查中不推荐 PET-CT 或头颅 MRI（或 CT）。由于第二次原发肿瘤经常发生在已治愈小细胞肺癌患者，如果肺部有新发结节，应立即评估是否为新的原发肺癌。所有小细胞肺癌患者应鼓励戒烟。

（<http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/clinhlpsmksqt.pdf>）因为第二次原发肿瘤较少在戒烟患者中出现。已戒烟患者应继续保持。

## 肺神经内分泌肿瘤

肺神经内分泌肿瘤（LNTs）包括广泛的疾病谱。根据 2004 年 WHO 标准，LNTs 的特指：1）高级别神经内分泌癌（小细胞肺癌 SCLC 和大细胞神经内分泌癌，LCNEC）；2）中级别神经内分泌癌（不典型类癌，AC）3）低级别神经内分泌癌（典型类癌，TC）

（<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/index.php>）SCLC 和 LCNE 是低分化肿瘤，往往预后较差，而典型类癌是一种分化良好的神经内分泌肿瘤，通常预后良好。非典型类癌是中度分化的神经内分泌肿瘤，因此预后介于两者之间。发生在胃肠道类癌占多数（68%），也有发生在支气管-肺系统（25%）。类癌是一种少见肿瘤，但 SEER 分析表明，其发病率正在上升。

## 诊断和分期

大多数 LNTs 为小细胞肺癌，使用小细胞肺癌 NCCN 指南。LCNEC 和抽烟密切相关，参照非小细胞肺癌（NSCLC）NCCN 指南治疗。低级别和中级别神经内分泌癌（典型类癌和不典型类癌）分别占肺癌中 1%和 2%，参照肺神经内分泌肿瘤 NCCN 指南。尽管根据组织学和细胞学特点可以把神经内分泌肿瘤（LNTs）和 SCLC 和 LCNEC 区别开，但诊断实际上仍旧困难。（见非小细胞肺癌 NCCN 指南神经内分泌癌）。CD56，嗜铬粒蛋白和突触素为免疫组化标识物，用于识别神经内分泌肿瘤。增殖标记物 Ki-67 也可用于识别。通

常需要较大的手术标本才能进行诊断非典型类癌或 LCNEC，小的活检或细胞学检查可能难以诊断。

LNTs 的分期根据第七版 AJCC 肺癌分期系统（见表 2 和 3）。低级别和中级别 LNTs 在诊断时通常为 I 期，但淋巴结转移（II-III 期）在中级别神经内分泌瘤中也很常见。与其他肺癌相比，低级别和中级别神经内分泌瘤患者预后很好。

## 治疗

I, II, 或 III 期低级别和中级别 LNTs 的患者推荐手术治疗（例如，典型类癌或不典型类癌）（见小细胞肺癌 NCCN 指南初始治疗）。手术切除后，典型类癌患者 5 年和 10 年生存率为 90%，而不典型类癌患者 5 年和 10 年生存率为 70% 和 50%-60%。在典型和不典型类癌中，淋巴结受累会降低长期生存率。如果不能行手术，III 期典型类癌推荐外放射治疗，III 期不典型类癌推荐化疗/放疗。全身治疗（如顺铂/依托泊苷，替莫唑胺，舒尼替尼，依维莫司）被推荐用于治疗不能手术切除或进展期疾病，但反应率一般，并

且没有建立标准的全身治疗方案。奥曲肽（包括长效缓释 [LAR]，可考虑选择性用于奥曲肽扫描阳性或有类癌综合征的患者）。