

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

小細胞肺癌

2018年 第2版 — 2018年1月17日

NCCN.org

監訳：日本肺癌学会
作成：医療イノベーション推進センター

*Gregory P. Kalemkerian, MD/Chair †
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

*Billy W. Loo, Jr., MD, PhD/Vice Chair §
Stanford Cancer Institute

Wallace Akerley, MD †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Albert Attia, MD §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Michael Bassetti, MD §
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Yanis Bumber, MD, PhD †
Fox Chase Cancer Center

Roy Decker, MD, PhD §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

M. Chris Dobelbower, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Afshin Dowlati, MD †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Robert J. Downey, MD ¶
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Charles Florsheim
Patient Advocate

Apar Kishor P. Ganti, MD †
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

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

Matthew A. Gubens, MD, MS †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Christine L. Hann, MD, PhD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

James A. Hayman, MD, MBA §
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Rebecca Suk Heist, MD, MPH †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Marianna Koczywas, MD † ‡ ¶
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

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

Nisha Mohindra, MD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Julian Molina, MD, PhD ‡ ¶
Mayo Clinic Cancer Center

Cesar A. Moran, MD ≠
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Daniel Morgensztern, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Saraswati Pokharel, MD ≠
Roswell Park Cancer Institute

David C. Portnoy, MD ‡ †
The University of Tennessee
Health Science Center

Deborah Rhodes, MD ¶
Mayo Clinic Cancer Center

Chad Rusthoven, MD §
University of Colorado Cancer Center

Rafael Santana-Davila, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Charles C. Williams, Jr., MD †
Moffitt Cancer Center

NCCN
Karin G. Hoffmann, RN, CCM
Miranda Hughes, PhD

† 腫瘍内科学
¶ 外科学/腫瘍外科学
§ 放射線腫瘍学
‡ 血液学/血液腫瘍学
¶ 内科学
≠ 病理学
* 考察セクション執筆委員会

[NCCN小細胞肺癌委員会メンバー](#)
[ガイドライン更新の要約](#)

小細胞肺癌：

- [初回評価および病期診断（SCL-1）](#)
- [限局型、精査および治療（SCL-2）](#)
- [進展型、初回治療（SCL-4）](#)
- [初回治療後の効果判定（SCL-5）](#)
- [サーベイランス（SCL-5）](#)
- [進行例：二次以降の治療および緩和療法（SCL-6）](#)
- [小細胞肺癌の徴候と症状（SCL-A）](#)
- [病理学的評価の原則（SCL-B）](#)
- [外科的切除の原則（SCL-C）](#)
- [支持療法の原則（SCL-D）](#)
- [薬物療法の原則（SCL-E）](#)
- [放射線療法の原則（SCL-F）](#)

[病期分類（ST-1）](#)

肺神経内分泌腫瘍 — [NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumorsを参照](#)

臨床試験： NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](#)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。©2018

NCCN小細胞肺癌ガイドライン2018年第1版から2018年第2版への更新内容は以下の通りである：

MS-1

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 小細胞肺癌ガイドライン 2017 年第 3 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

全体

- 画像検査について一貫性を保つため、本ガイドライン全体を通して記述が変更された：「胸部/肝臓/副腎のCT/腹部造影CT」

SCL-1

• 初回評価

- ▶ 4 番目の項目が変更された：「電解質、肝機能検査（LFT）、Ca、LDHBUN、クレアチニン」
- ▶ 7 番目の項目が変更された：「PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）（限局型が疑われる場合）」
- ▶ 病歴と診察に関する脚注「b」が追加された：「小細胞肺癌の徴候と症状（SCL-A）を参照」（SCL-5 も同様）
- ▶ 病理学的評価に関する脚注「c」が追加された：「病理学的評価の原則（SCL-B）を参照」

SCL-2

• 追加精査

- ▶ 2 番目の項目が変更された：「手術適応評価中の肺機能検査（PFT）—（臨床的に適応がある場合）—」
- ▶ 3 番目の項目が変更された：「PET/CT で明確に判断できない場合は適宜、骨画像検査（X 線撮影または MRI）（骨画像検査で明確に判断できない場合は生検を考慮）」

SCL-3

• 補助療法

- ▶ 臨床病期 N+が N1 と N2 に分けられた。
 - ◇ N1 例に対する補助療法の選択肢が追加された：「薬物療法±縦隔 RT（逐次または同時併用）」
 - ◇ N2 例に対する補助療法の選択肢が追加された：「薬物療法+縦隔 RT（逐次または同時併用）」

- 脚注「o」が変更された：「補助療法を受ける患者では、初回治療補助療法の完了後にのみ効果判定を行うべきであり（SCL-5）、補助療法の施行中には効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。」

SCL-4

• 脳転移を認める場合、無症状、初回治療

- ▶ 記述が変更された：「まず薬物療法を施行し、薬物療法の完了後に全脳照射を施行してもよい」

NCCN 小細胞肺癌ガイドライン 2017 年第 3 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

SCL-5

- 初回治療後の効果判定
 - ▶ 5 番目の項目が変更された：「電解質、肝機能検査、Ca、BUN、クレアチニン」
- 補助療法；進展型：「PCI±胸部 RT」が「PCI±胸部 RT を考慮」に変更された。
- サーベイランス
 - ▶ 脚注「s」が追加された：「[NCCN Guidelines for Survivorship](#) を参照」
- 完全奏効または部分奏効
 - ▶ 限局型
 - ◇ 記述が変更された：「初回治療からの回復完了後」
 - ◇ 最初の項目が変更された：「腫瘍に関するフォローアップ診察を 1～2 年目は 3～4 カ月毎、3～5 年目は 6 カ月毎、その後は 1 年毎」
 - ◇ 最初の項目が変更された：「毎回の来院時：病歴と診察、胸部/腹部肝臓/副腎の造影 CT、臨床的に適応があれば血液検査」
 - ◇ 2 番目の項目が追加された：「PCI が未実施であれば、脳の MRI（望ましい）または造影 CT を 1～2 年目は 3～4 カ月毎」
 - ▶ 進展型
 - ◇ 記述が追加された：「初回治療または二次以降の治療の完了後」
 - ◇ 最初の項目が追加された：「腫瘍に関するフォローアップ診察を 1 年目は 2 カ月毎、2～3 年目は 3～4 カ月毎、4～5 年目は 6 カ月毎、その後は 1 年毎」
 - ◇ 最初の項目が変更された：「毎回の来院時：病歴と診察、胸部/腹部肝臓/副腎の造影 CT、臨床的に適応があれば血液検査」
 - ◇ 2 番目の項目が追加された：「PCI が未実施であれば、脳の MRI（望ましい）または造影 CT を 1～2 年目は 3～4 カ月毎」
 - ◇ 胸部 RT の脚注「u」が変更された：「一部の患者、特に胸部に残存病変があり、薬物療法後に完全奏効がみられたに反応した小さな胸腔外転移巣がある症例では、続いて胸部放射線療法を施行する。」
- 病勢安定
 - ▶ 限局型および進展型
 - ◇ 記述が変更された：「初回治療からの回復の完了後」
 - ◇ 最初の項目が変更された：「腫瘍に関するフォローアップ診察を 1～2 年目は 3～4 カ月毎、3～5 年目は 6 カ月毎、その後は 1 年毎」
 - ◇ 記述が追加された：「初回治療または二次以降の治療の完了後」
 - ◇ 最初の項目が追加された：「腫瘍に関するフォローアップ診察を 1 年目は 2 カ月毎、2～3 年目は 3～4 カ月毎、4～5 年目は 6 カ月毎、その後は 1 年毎」

SCL-6

- 脚注「k」「支持療法の原則（SCL-D）を参照」がすべての「緩和的な症状管理」の後ろに追加された。
- 脚注「v」「緩和療法の原則（PAL-1）を参照」がすべての「緩和的な症状管理」の後ろに追加された。
- 「PS 0～2」の「二次以降の薬物療法を考慮」と「緩和的な症状管理（症状発現部位に対する局所 RT も含む）」の間の「または」が削除された。

[\(SCL-A\) 小細胞肺癌の徴候と症状](#)

- 新たな節として「小細胞肺癌の徴候と症状」が追加された。

[\(SCL-B\) 病理学的評価の原則](#)

- 新たな節として「病理学的評価の原則」が追加された。

NCCN 小細胞肺癌ガイドライン 2017 年第 3 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

(SCL-C) 外科的切除の原則

- 脚注が削除された：「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.」

(SCL-D) 支持療法の原則

- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
▶ 5 番目の下位項目が変更された：「難治性の低ナトリウム血症に対してバソプレシン受容体阻害薬（コニバプタン、トルバプタン）」

(SCL-E) 薬物療法の原則 (1 of 3)

- 進展型（最大 4～6 サイクルまで）
▶ 7 番目の項目が変更された：「シスプラチン 30mg/m² を 1、8 日目＋イリノテカン 65mg/m² を 1、8 日目」
▶ 脚注「†」が追加された：「最初のレジメンとして使用していない場合は、初回治療後の進行後の治療として使用できる。」
- 二次以降の薬物療法
▶ 脚注「‡」が追加された：「二次以降の薬物療法とは、二次治療とそれ以降の治療のことを指す。」
- 再発までの期間が 6 ヶ月以下かつ PS が 0～2 の場合：ニボルマブ±イピリムマブ
▶ 参考文献「22」が追加された：「Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, et al. First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 [abstract]. J Clin Oncol 2017;35: Abstract 8503.」

(SCL-E) 薬物療法の原則 (2 of 3)

- 限局型
▶ 最初の下位項目が変更された：「初回治療補助療法を受ける患者では、初回治療補助療法の完了後にのみ効果判定を行うべきであり、補助療法の施行中には効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。」

(SCL-F) 放射線療法の原則 (1 of 3)

- 一般原則
▶ 4 番目の項目が変更された：「正常組織に対する線量の制限を遵守しながら十分な腫瘍線量を照射する必要がある場合は、さらに進んだ技術の利用が適切となる。そのような技術としては、4D-CT シミュレーション、PET/CT シミュレーション、IMRT/VMAT、IGRT、体動管理の手法などが挙げられる。化学放射線同時併用療法での毒性が低いことから、三次元原体外照射療法（CRT）よりも IMRT の方が望ましい。治療の質を保証する対策が不可欠であるが、これについては、NSCLC ガイドライン（[NSCL-Cを参照](#)）に記載されている。」
▶ 参考文献「1」が追加された：「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.」
- 限局型
▶ 5 番目の項目が変更された：「線量およびスケジュール：限局型 SCLC に対する RT の至適な線量およびスケジュールは確立されていないが、5 週間で 45Gy を（1.8Gy を 1 日 1 回）照射するレジメンよりも 3 週間で 45Gy を（1.5Gy を 1 日 2 回）照射するレジメンの方が優れている（カテゴリー1）。1 日 2 回の分割照射を採用する場合は、毎回の照射間に正常組織の修復が可能となるように、最低でも 6 時間の間隔を置くべきである。1 日 1 回照射を採用する場合は、60～70Gy のより高い線量を選択すべきである。現在進行中のランダム化試験である CALGB 30610/RTOG 0538 試験では、3 週間（1 日 2 回）で 45Gy を照射する標準群と 7 週間で 70Gy を照射する対照群が比較されている。実験的な同時ブースト照射群への登録は中止されている。欧州の CONVERT 試験では、45Gy（1 日 2 回）と 66Gy（1 日 1 回）で全生存期間および毒性が同程度であることが実証された。」
▶ 参考文献「20」が追加された：「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.」

NCCN 小細胞肺癌ガイドライン 2017 年第 3 版から 2018 年第 1 版への更新内容は以下の通りである：

(SCL-F) 放射線療法の原則 (2 of 3)

• 進展型

- ▶ 最初の項目が変更された：「地固め胸部放射線療法は、薬物療法で CR または良好な効果が得られた進展型 SCLC の一部患者に有益である。根治的線量までの地固め胸部放射線療法の忍容性は良好であり、症例によっては症候性の胸部再発が減少し、長期生存の改善につながるものが試験で示されている。薬物療法に反応した進展型 SCLC 患者を対象とした中線量の胸部放射線療法（10 分割で 30Gy）を評価したランダム化試験（Dutch CREST 試験）では、2 年全生存率と 6 ヶ月無増悪生存率に有意な改善が認められたが、プロトコルで主要エンドポイントと規定された 1 年全生存率には有意な改善がみられなかった。その後の探索的解析により、地固め胸部放射線療法が有益となるのは薬物療法後に胸部病変が残存する患者の大半のみに限定されることが明らかにされた。」
- ▶ 2 番目の項目が追加された：「地固め胸部放射線療法の線量および分割は、10 分割（1 日 1 回）の 30Gy から 30 分割（1 日 1 回）の 60Gy までの範囲内で、またはこの範囲内の同等なレジメンとして、個別化して判断すべきである。」
- ▶ 参考文献「24」が追加された：「Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer—Authors reply. Lancet 2015;385:1292-1293.」

• 予防的全脳照射 (PCI)

- ▶ 最初の項目が変更された：「初回治療で良好な反応が得られた限局型 SCLC 症例では、PCI を施行することで脳転移が減少し、全生存期間が延長する（カテゴリー1）。薬物療法で効果が得られた進展型 SCLC 症例では、PCI を施行することで脳転移が減少した。EORTC が実施したランダム化試験により、PCI による全生存期間の改善が明らかされた。しかしながら、EORTC が実施した日本のランダム化試験によると、ベースラインの MRI で脳転移が認められなかった患者では、ルーチンの MRI によるサーベイランスと検出された時点での無症候性脳転移の治療と比較して、日本のランダム化試験の予備的な結果では、MRI を受けて脳転移のないことが確認された患者に PCI による全生存期間の延長はみられなかった。PCI を受けていない患者では、脳画像検査による転移のサーベイランスを考慮実施すべきである。」
- ▶ 5 番目の項目が追加された：「脳転移に対する全脳照射後に生じる神経認知障害がメマンチンによって軽減することが示されており、PCI を行う際には、放射線療法の施行中および終了後のメマンチンの追加を考慮すること。」
- ▶ 参考文献「28」が更新された：「Takahashi T, Yamanaka T, Takashi S 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.」
- ▶ 参考文献「31」が追加された：「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.」

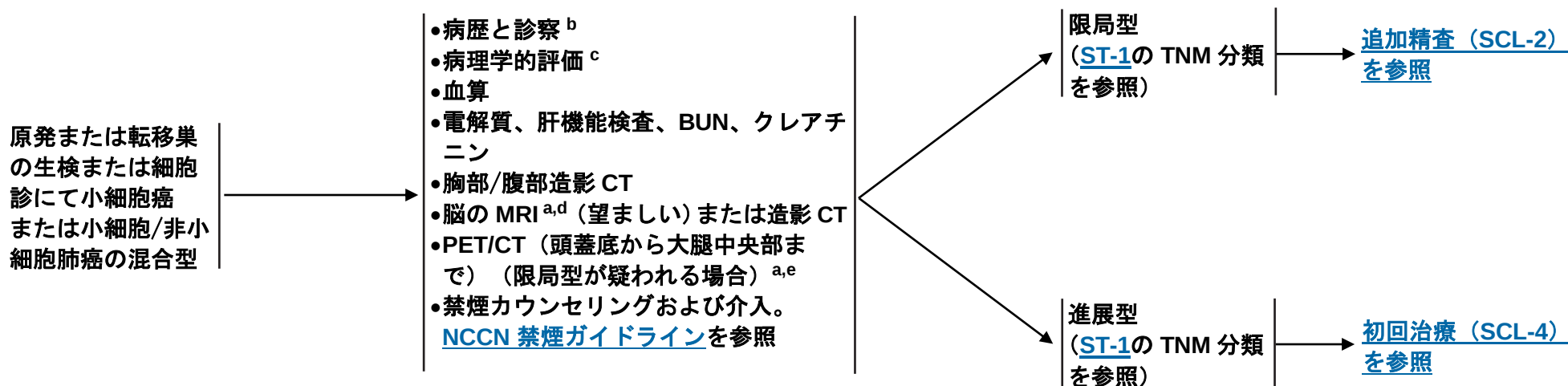
• 脳転移

- ▶ 最初の項目が変更された：「脳転移例では、多発性の中樞神経系転移を認める傾向があることから、定位放射線療法/手術的照射（SRT/SRS）単独よりも全脳照射による治療を行うべきである。PCI の施行後に脳転移を来した場合は、慎重に症例を選択した上で全脳照射の再施行を考慮してもよい。さらに SRS を考慮してもよい可能であれば SRS が望ましい（特に最初の診断から脳転移までの期間が長く、コントロールされていない頭蓋外病変を認めない場合）。」

診断

初回評価^a

病期



^a 進展型の診断が確定している場合は、さらなる病期評価は任意となる。ただし、MRI (望ましい) または造影 CT による脳画像検査を全症例で施行すべきである。

^b [小細胞肺癌の徴候と症状 \(SCL-A\)](#) を参照。

^c [病理学的評価の原則 \(SCL-B\)](#) を参照。

^d 脳転移を同定する上では脳 MRI の方が CT より感度が高く、CT よりも望ましい。

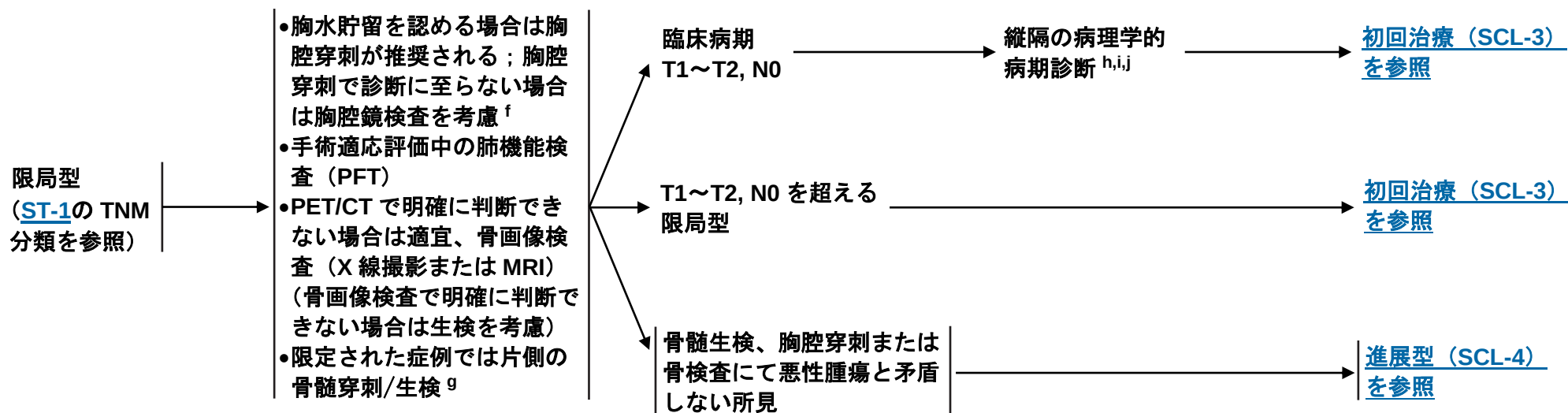
^e PET/CT を施行できない場合は、転移巣の同定に骨シンチグラフィーを施行してもよい。PET/CT で検出された病期変更につながる病変には、病理学的な確認が推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期

追加精査



^f 肺癌患者にみられる胸水貯留の大半は癌によるものであるが、少数の患者では胸水の細胞病理学的検査を複数回行ってもすべて陰性となり、血性と滲出性のどちらでもない場合がある。これらの所見と臨床的な情報から腫瘍とは無関係であると判断される場合は、その胸水貯留は病期診断の要素から除外すべきである。心嚢水貯留についても同様の基準を適用する。

^g 選択基準は次の通りである：末梢血液像での有核赤血球もしくは好中球減少症または血小板減少症によって骨髄浸潤が示唆される。

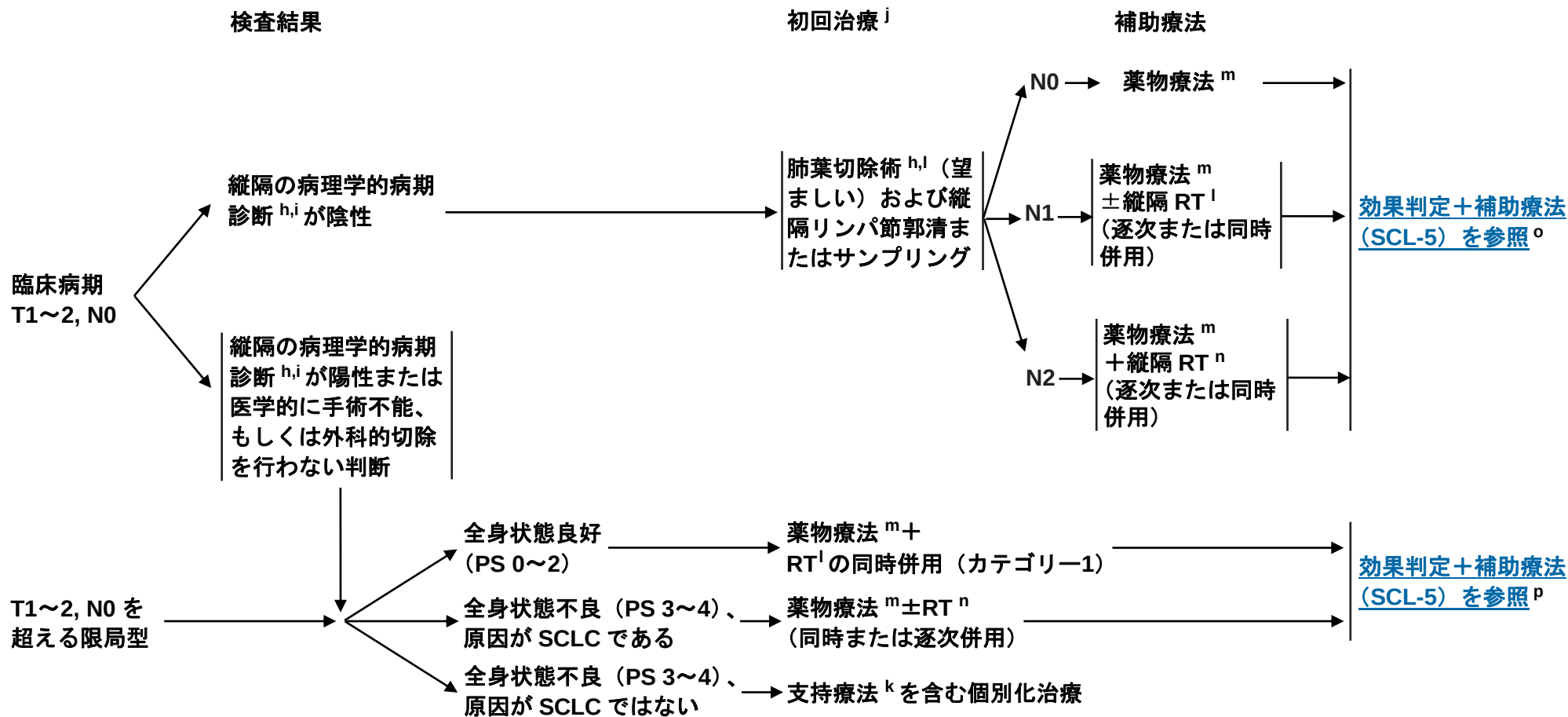
^h [外科的切除の原則 \(SCL-C\)](#) を参照。

ⁱ 縦隔の病期診断の手技としては、縦隔鏡検査、縦隔切開術、気管支内または経食道超音波ガイド下生検、胸腔鏡検査などがある。内視鏡的リンパ節生検が陽性の場合、それ以上の縦隔の病期評価は不要である。

^j 外科的切除の適応がない場合と手術以外の治療を予定している場合は、縦隔の病期診断は必要ない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^h 外科的切除の原則（SCL-C）を参照。

ⁱ 縦隔の病期診断の手法としては、縦隔鏡検査、縦隔切開術、気管支内または経食道超音波ガイド下生検、胸腔鏡検査などがある。内視鏡的リンパ節生検が陽性の場合は、それ以上の縦隔の病期評価は不要である。

^k 支持療法の原則（SCL-D）を参照。

^l 選択した症例では、外科的切除の代わりに薬物療法/RTによる治療を行ってもよい。

^m 薬物療法の原則（SCL-E）を参照。

ⁿ 放射線療法の原則（SCL-F）を参照。

^o 補助療法を受ける患者では、補助療法の完了後にのみ効果判定を行うべきであり（SCL-5）、補助療法の施行中には効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。

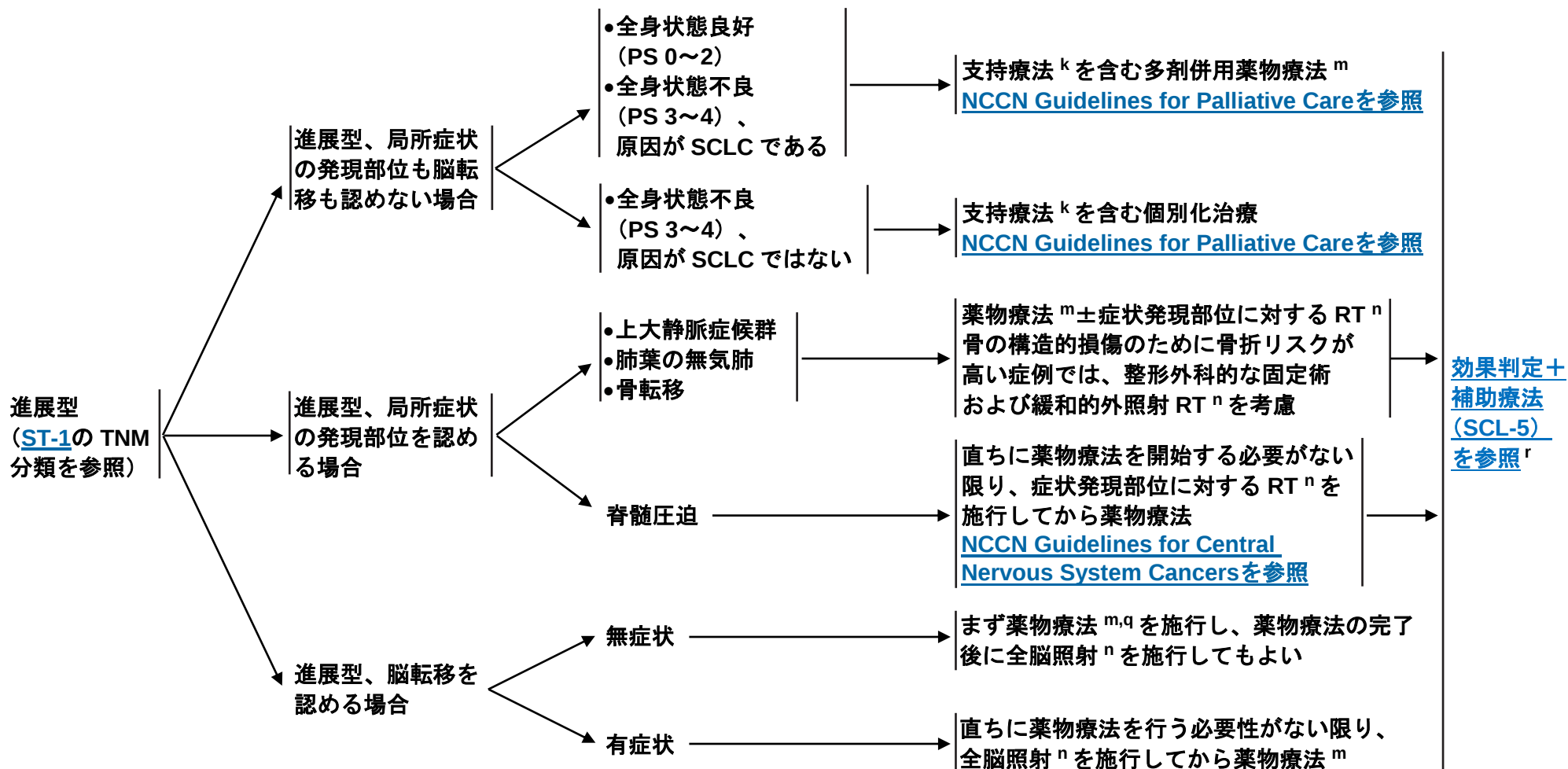
^p 薬物療法+RTの同時併用を受ける患者では、初回治療の完了後にのみ効果判定を行うべきであり（SCL-5）、初回治療の施行中に効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。薬物療法単独または薬物療法後にRTを施行する逐次併用療法を受ける患者では、胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2サイクル終了毎と治療の完了時に行うべきである（SCL-5）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病期

初回治療^k



^k 支持療法の原則 (SCL-D) を参照。

^m 薬物療法の原則 (SCL-E) を参照。

ⁿ 放射線療法の原則 (SCL-F) を参照。

^q 無症候性の脳転移があって全脳照射の前に薬物療法を受ける患者では、脳のMRI (望ましい) または造影CTを薬物療法の2サイクル終了毎と治療の完了時に繰り返し施行すべきである (SCL-5)。

^r 薬物療法の施行中は、胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2~3サイクル終了毎と治療の完了時に行うべきである (SCL-5)。

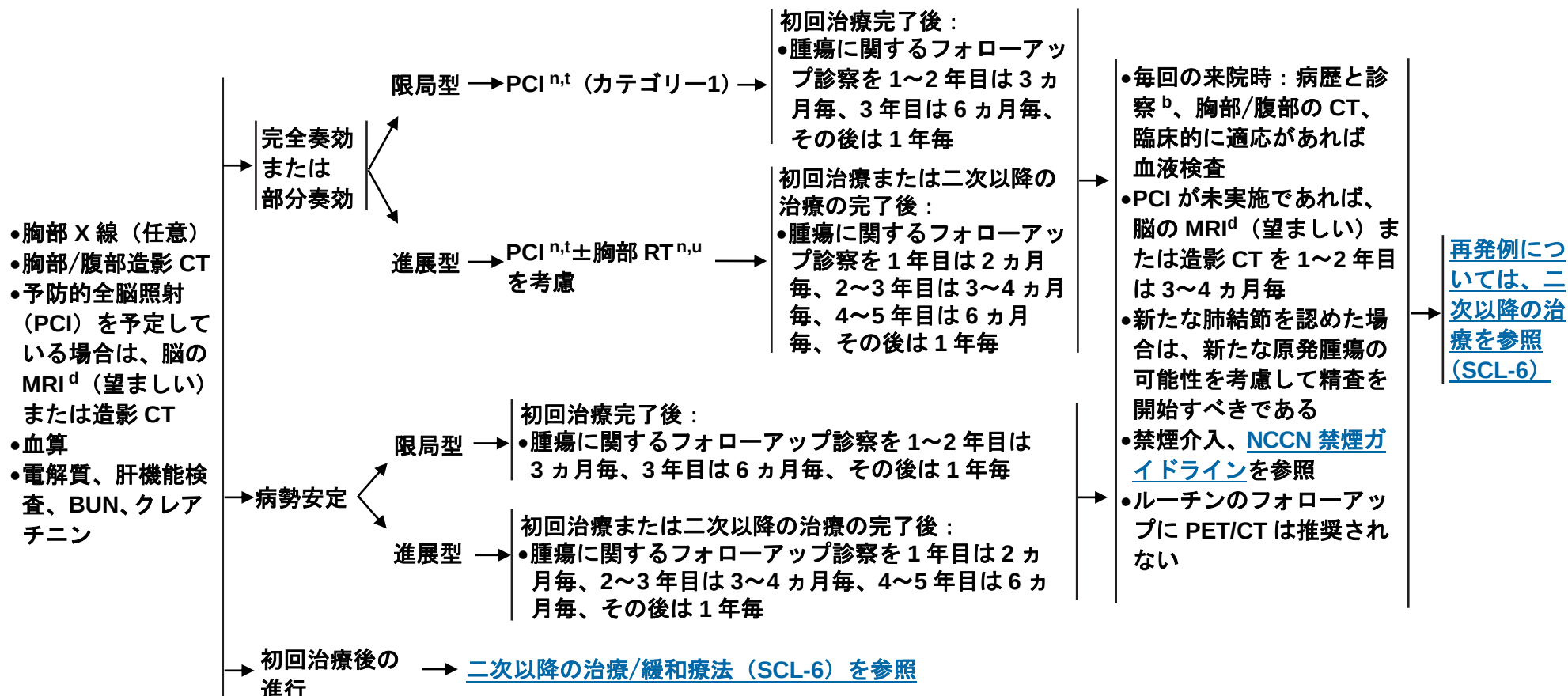
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

初回治療後の効果判定

補助療法

サーベイランス^s



^b [小細胞肺癌の徴候と症状（SCL-A）を参照。](#)

^d 脳転移を同定する上では脳 MRI の方が CT より感度が高く、CT よりも望ましい。

ⁿ [放射線療法原則（SCL-F）を参照。](#)

^s [NCCN Guidelines for Survivorship](#)を参照。

^t 全身状態が不良または精神機能に障害を来した患者では推奨されない。

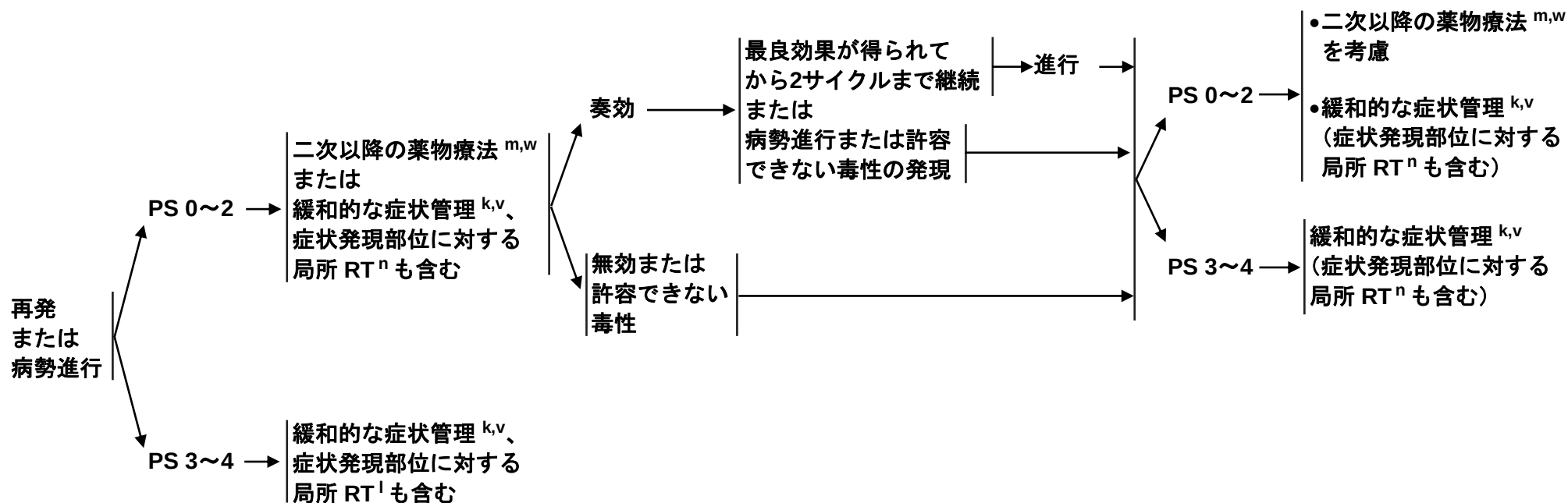
^u 一部の患者、特に胸部に残存病変があり、薬物療法に反応した小さな胸腔外転移巣がある症例では、続いて胸部放射線療法を施行する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病勢進行

二次以降の治療/緩和療法



^k 支持療法の原則 (SCL-D) を参照。

^m 薬物療法の原則 (SCL-E) を参照。

ⁿ 放射線療法の原則 (SCL-F) を参照。

^v 緩和療法の原則 (PAL-1) を参照。

^w 胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2~3サイクル終了毎に行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

小細胞肺癌の徴候と症状 (1 of 2)

原発巣の局所進展による徴候と症状

- 咳嗽：気管支内への刺激、気管支の圧迫
- 咯血：通常は中枢または空洞病変
- 喘鳴：気管支内病変による部分閉塞
- 発熱：閉塞性肺炎後
- 呼吸困難：気管支閉塞、肺炎、胸水貯留

原発巣の浸潤または所属リンパ節転移による徴候と症状

- 嚔声：大動脈肺動脈窓における腫瘍浸潤またはリンパ節腫大による左声帯麻痺
- 片側横隔膜挙上：横隔神経の圧迫による
- 嚥下困難：食道の圧迫による
- 胸痛：胸膜または胸壁への浸潤、しばしば鈍痛で非局在性
- 上大静脈症候群：縦隔への局所浸潤または右傍気管領域におけるリンパ節腫大
- 心嚢水貯留およびタンポナーデ
- 頸部または鎖骨上窩リンパ節腫大

胸腔外（血行性）転移による徴候と症状

- 脳転移：
 - ▶ 頭痛、局所の筋力低下またはしびれ、錯乱、不明瞭発語、不安定歩行、協調運動障害
- 髄膜癌腫症：
 - ▶ 頭痛、錯乱、脳神経麻痺、複視、不明瞭発語、神経根性の背部痛、脊髄圧迫
- 副腎転移：
 - ▶ 中背部痛または側腹部痛、肋骨脊柱角の圧痛
 - ▶ 腫瘍の浸潤による副腎機能不全はまれである
- 肝転移：
 - ▶ 右上腹部の疼痛または圧痛、黄疸、疲労、発熱、肝腫大
- 骨転移：
 - ▶ 骨痛
 - ▶ 脊髄圧迫：背部痛、筋力低下、しびれ、錯感覚、膀胱直腸障害
- 全身性：
 - ▶ 食欲不振/悪液質 - 体重減少
 - ▶ 疲労

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

小細胞肺癌の徴候と症状 (2 of 2)

腫瘍随伴症候群の徴候と症状：

- 腫瘍随伴症候群の存在は転移や治癒不能を意味するものではない
- 内分泌系：
 - ▶ペプチドホルモンの異所性産生による
 - ▶通常は腫瘍に対する治療で回復可能である
 - ▶SIADH：
 - ◇バソプレシン（ADH）の異所性分泌
 - ◇SCLCの5～10%で臨床的に有意な低ナトリウム血症
 - ◇倦怠感、筋力低下、錯乱、意識障害、血液量減少症、悪心
 - ◇低ナトリウム血症、体液量正常、血清浸透圧低下、不適切に高い尿浸透圧、甲状腺および副腎機能は正常
 - ▶クッシング症候群：
 - ◇ACTHの異所性分泌
 - ◇体重増加、満月様顔貌、高血圧、高血糖、全身性の筋力低下
 - ◇血清コルチゾールおよびACTHの高値、高ナトリウム血症、低カリウム血症、アルカローシス
- 神経系：個々の症候群はすべてまれである
 - ▶亜急性小脳変性症〔抗Yo抗体〕：運動失調、構語障害
 - ▶脳脊髄炎〔ANNA-1（抗Hu）抗体〕：錯乱、意識障害、認知症
 - ▶感覚神経障害〔後根神経節に対する抗体〕：疼痛、感覚消失
 - ▶イートン-ランバート症候群〔抗電位依存性カルシウムチャネル抗体〕：筋力低下、自律神経機能異常
 - ▶悪性腫瘍随伴網膜症〔抗リカバリン抗体〕：視力低下、光線過敏症
- 血液：
 - ▶慢性疾患の貧血
 - ▶類白血病反応：白血球増加症
 - ▶Trousseau 症候群：遊走性血栓性静脈炎

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的評価の原則 (1 of 2)

病理学的評価

- 病理学的評価を行って、肺腫瘍の組織学的分類および関連する病期分類パラメータを決定する。
- 世界保健機関（WHO）の腫瘍分類では、組織型、病期分類因子、臨床的特徴、分子生物学的特徴、遺伝学、疫学など、肺腫瘍を分類する基礎が提示されている¹⁻³。
- 小細胞肺癌（SCLC）は低分化神経内分泌腫瘍である。SCLCは他の神経内分泌腫瘍と比べて疫学、遺伝学、治療、予後に大きな違いがあるため、SCLCを他の神経内分泌腫瘍（特に定型および非定型カルチノイド）と鑑別することが重要である⁴⁻⁶。
- SCLCは、質の高いヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色切片の良質な組織検体か、保存状態の良好な細胞診検体で診断することができる。
 - ▶ SCLCは、細胞質に乏しく、核/細胞質比が高く、クロマチンが顆粒状で、核小体はないか目立たない小型の青色細胞を特徴とする。
 - ▶ SCLC細胞の形状は円形、卵円形または紡錘形であり、核の相互圧排像を示し、核分裂像の数が多い⁷⁻⁹。
 - ▶ SCLCを大細胞神経内分泌癌（LCNEC）と鑑別する上で最も有用な特徴は、SCLCでは核/細胞質比が高く、核小体が少ないことである。
- 核分裂像の数は、SCLCを定型および非定型カルチノイドと鑑別する上で最も重要な組織学的基準であるため、注意深く数えることが不可欠である。
 - ▶ SCLC（2mm²視野当たりの核分裂像の数が10を超える）；非定型カルチノイド（2mm²視野当たりの核分裂像の数が2～10）；定型カルチノイド（2mm²視野当たりの核分裂像の数が0～1）
 - ▶ 核分裂像の数は、最も活動性が高い領域において、10倍視野当たりではなく、2mm²視野当たりの数で計数すべきである。
 - ▶ 核分裂像の数が規定のカットオフ値（2mm²当たり2または10）に近い腫瘍では、3つ以上の2mm²視野で計数して算出した平均値（核分裂像数の最大値はない）を用いて、全体の核分裂速度を決定すべきである^{1,2}。

免疫組織化学染色

- 免疫組織化学検査は、検体の数が限られた状況でSCLCを診断する際に非常に有用となる場合がある^{5,7}。
 - ▶ SCLCはほぼ全例で、幅広い反応性を示す抗サイトケラチン抗体の混合物（AE1/AE3やCAM5.2など）で陽性となる^{1,10}。
 - ▶ SCLCの大多数は、CD56/NCAM、シナプトフィジン、クロモグラニンAなどの神経内分泌分化マーカーに反応を示す。すべての神経内分泌マーカーで陰性となるSCLCは全体の10%未満である。
 - ▶ 甲状腺転写因子1（TTF1）は、85～90%のSCLCで陽性となる¹¹⁻¹⁴。
- Ki-67免疫染色は、SCLCとカルチノイド腫瘍の鑑別に非常に有用となる可能性があり、特に腫瘍細胞が破砕または壊死して核分裂像の計数が困難になった小さな生検検体で有用である^{4,5}。
 - ▶ SCLCにおけるKi-67増殖指数は典型的には50～100%である¹。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的評価の原則 (2 of 2) - 参考文献

- ¹Travis WD, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2015.
- ²Travis 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.
- ³Travis 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.
- ⁴Pelosi 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.
- ⁵Pelosi 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.
- ⁶Rindi 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.
- ⁷Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol 2010;21:vii65-71.
- ⁸Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol 2003;30:3-8.
- ⁹Nicholson 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.
- ¹⁰Masai 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.
- ¹¹Ordóñez 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.
- ¹²Kaufmann 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.
- ¹³Lantuejoul 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.
- ¹⁴Wick MR. Immunohistology of neuroendocrine and neuroectodermal tumors. Semin Diagn Pathol 2000;17:194-203.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

外科的切除の原則

- I期と診断される SCLC は SCLC 症例全体の 5%未満である。
- 病変が T1-2, N0 を超える患者では手術は有益とならない¹。
- 標準の病期評価（胸部および上腹部の CT、脳画像検査、PET/CT を含む）によって臨床病期 I 期（T1-2, N0）と診断された SCLC 患者には、外科的切除を考慮してもよい。
 - ▶ その場合、切除前にリンパ節病変の存在を否定するべく、全例において縦隔鏡検査かその他の検査法による縦隔の病期評価を行うべきである。内視鏡による病期評価を含めてもよい。
 - ▶ 完全切除（肺葉切除＋縦隔リンパ節郭清またはサンプリングが望ましい）を施行しえた患者には、術後薬物療法を施行するべきである²。リンパ節転移を認めない患者には、薬物療法単独での治療を行うべきである。リンパ節転移を認める患者には、薬物療法と縦隔照射の同時併用による術後治療を施行するべきである。
- 完全奏効または部分奏効が得られた SCLC 患者では PCI によって無病および全生存率の両方が改善されることから、完全切除を施行しえた患者には、補助薬物療法の完了後に PCI を考慮すべきである³。全身状態が不良な患者と精神機能に障害を来した患者では PCI は推奨されない⁴。

¹ 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-3S.

² 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.

³ Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med 1999;341:476-84.

⁴ Le Péchoux 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. Lancet Oncol 2009;10(5):467-474.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法の原則

- 禁煙のための助言、カウンセリングおよび薬物療法
 - ▶ 5A's Frameworkの使用：Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange (<http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm>)
 - ▶ [NCCN 禁煙ガイドラインを参照](#)
- 薬物療法と放射線療法の同時併用中の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）または顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の投与は推奨されない（GM-CSFについてはカテゴリー1）¹。
- 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
 - ▶ 水分制限
 - ▶ 症状のある患者には生理食塩水の点滴
 - ▶ 抗腫瘍療法
 - ▶ デメクロサイクリン
 - ▶ 難治性の低ナトリウム血症に対してバソプレシン受容体阻害薬（コニバプタン、トルバプタン）
- クッシング症候群
 - ▶ ケトコナゾールを考慮。無効の場合は、メチラポンを考慮する。
 - ▶ 抗腫瘍療法を開始する前に制御を試みる
- 髄膜転移：[NCCN Guidelines for Carcinomatous/Lymphomatous Meningitisを参照](#)
- 疼痛管理：[NCCN Guidelines for Adult Cancer Painを参照](#)
- 悪心/嘔吐：[NCCN Guidelines for Antiemesisを参照](#)
- 心理社会的苦痛：[NCCN Guidelines for Distress Managementを参照](#)
- 必要に応じて、[NCCN Guidelines for Palliative Careを参照](#)

¹ 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物療法の原則* (1 of 3)

一次治療または補助療法としての薬物療法：

- 限局型（最大 4～6 サイクルまで）：
 - ▶ シスプラチン60mg/m²を1日目＋エトポシド120mg/m²を1、2、3日目¹
 - ▶ シスプラチン80mg/m²を1日目＋エトポシド100mg/m²を1、2、3日目²
 - ▶ カルボプラチンAUC 5～6を1日目＋エトポシド100mg/m²を1、2、3日目³
 - ▶ 薬物療法と放射線療法の併用時にはシスプラチン/エトポシドが推奨される（カテゴリー1）。
 - ▶ G-CSFまたはGM-CSFの使用は、薬物療法と放射線療法の同時併用中は推奨されない（GM-CSFの不使用についてはカテゴリー1）⁴。
- 進展型（最大 4～6 サイクルまで）：†
 - ▶ カルボプラチンAUC 5～6を1日目＋エトポシド100mg/m²を1、2、3日目⁵
 - ▶ シスプラチン75mg/m²を1日目＋エトポシド100mg/m²を1、2、3日目⁶
 - ▶ シスプラチン80mg/m²を1日目＋エトポシド80mg/m²を1、2、3日目⁷
 - ▶ シスプラチン25mg/m²を1、2、3日目＋エトポシド100mg/m²を1、2、3日目⁸
 - ▶ カルボプラチンAUC 5を1日目＋イリノテカン50mg/m²を1、8、15日目⁹
 - ▶ シスプラチン60mg/m²を1日目＋イリノテカン60mg/m²を1、8、15日目¹⁰
 - ▶ シスプラチン30mg/m²を1、8日目＋イリノテカン65mg/m²を1、8日目¹¹

二次以降の薬物療法：‡

- 臨床試験への参加が望ましい。
 - 再発までの期間が 6 ヶ月以下かつ PS が 0～2 の場合：
 - ▶ ノギテカン経口または静注¹²⁻¹⁴
 - ▶ イリノテカン¹⁵
 - ▶ パクリタキセル^{16,17}
 - ▶ ドセタキセル¹⁸
 - ▶ テモゾロミド^{19,20}
 - ▶ ニボルマブ±イピリムマブ^{21,22}
 - ▶ ビノレルビン^{23,24}
 - ▶ 経口エトポシド^{25,26}
 - ▶ ゲムシタビン^{27,28}
 - ▶ シクロホスファミド/ドキシソルビシン/ビンクリスチン（CAV）¹²
 - ▶ ベンダムスチン（カテゴリー2B）²⁹
 - 再発までの期間が 6 ヶ月を超える場合：初回治療レジメン^{30,31}
- 全身状態（PS）が 2 の症例では、用量の減量または G-CSF または GM-CSF の投与を考慮する。

[SCL-E 2 of 3の効果判定を参照](#)

[SCL-E 3 of 3の参考文献を参照](#)

* ここに挙げたレジメンは、小細胞肺癌で比較的頻用される代表的なレジメンである。これら以外のレジメンも許容される。

† 最初のレジメンとして使用していない場合は、初回治療後の進行後の治療として使用できる。

‡ 二次以降の薬物療法とは、二次治療とそれ以降の治療のことを指す。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物療法の原則 (2 of 3)

効果判定

• 限局型

- ▶ 補助療法を受ける患者では、補助療法の完了後にのみ効果判定を行うべきであり、補助療法の施行中には効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。
- ▶ 薬物療法+RTの同時併用を受ける患者では、初回治療の完了後にのみ効果判定を行うべきであり、初回治療の施行中に効果判定目的の画像検査を繰り返さないこと。
- ▶ 薬物療法単独または薬物療法後にRTを施行する逐次併用療法を受ける患者では、胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2サイクル終了毎と治療の完了時に行うべきである。

• 進展型

- ▶ 薬物療法の施行中は、胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2～3サイクル終了毎と治療の完了時に行うべきである。
- ▶ 無症候性の脳転移があつて全脳照射の前に薬物療法を受ける患者では、脳のMRI（望ましい）または造影CTを薬物療法の2サイクル終了毎と治療の完了時に繰り返し施行すべきである。

• 二次以降の薬物療法

- ▶ 胸部/腹部造影CTによる効果判定を薬物療法の2～3サイクル終了毎に行うべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

薬物療法の原則 (3 of 3)

参考文献

- ¹Turrisi 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(4):265-271.
- ²Saito 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(33):5247-5252.
- ³Skarlos 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(9):1231-1238.
- ⁴Bunn 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.
- ⁵Okamoto 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(11):3540-3545.
- ⁶Spigel 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.
- ⁷Niell HB, Herndon JE, 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.
- ⁸Evans 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(11):1471-1477.
- ⁹Schmittl 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.
- ¹⁰Noda 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(2):85-91.
- ¹¹Hanna 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(13):2038-2043.
- ¹²von 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(2):658-667.
- ¹³O'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(34):5441-5447.
- ¹⁴Eckardt 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(15):2086-2092.
- ¹⁵Masuda 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.
- ¹⁶Smit 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.
- ¹⁷Yamamoto 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.
- ¹⁸Smyth JF, Smith IE, Sessa C, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1058-1060.
- ¹⁹Pietanza 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.
- ²⁰Zauderer 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.
- ²¹Antonia SJ, López-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.
- ²²Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, et al. First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35: Abstract 8503.
- ²³Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1720-1722.
- ²⁴Furuse K, Kubota K, Kawahara M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. *Oncology* 1996;53:169-172.
- ²⁵Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1990;17:32-35.
- ²⁶Johnson 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.
- ²⁷Van 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.
- ²⁸Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1550-1555.
- ²⁹Lammers 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.
- ³⁰Postmus 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.
- ³¹Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, et al. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1697-1699.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

一般原則：

- NCCN NSCLC ガイドライン ([NSCL-Cを参照](#)) に、よく使用される略語、臨床的および技術的な専門知識の標準ならびに質保証、放射線療法 (RT) におけるシミュレーション、計画および照射など、肺癌に対する RT の一般原則が示されており、SCLC に対する RT にも適用可能である。
- SCLC に対する RT は、すべての病期において根治的治療または緩和療法の一部として適用できる可能性がある。したがって、すべての症例において、治療戦略を決定する早い段階で、放射線腫瘍学の知見を集学的な評価または議論の一環として適用するべきである。
- 最大限の腫瘍制御を得つつ治療による毒性を最小限に抑える上で現代の RT において重要とされる要素として、適切なシミュレーション、正確な標的体積の決定、原体照射法による照射計画、計画された治療の確実かつ正確な実施が挙げられる。CT を用いた三次元原体照射法が最低限の基準である。複数の照射野を設定して、すべての照射日にすべての照射野への照射を行うべきである。
- 正常組織に対する線量の制限を遵守しながら十分な腫瘍線量を照射する必要がある場合は、さらに進んだ技術の利用が適切となる。そのような技術としては、4D CT シミュレーション、PET/CT シミュレーション、IMRT/VMAT、IGRT、体動管理の手法などが挙げられる。化学放射線同時併用療法での毒性が低いことから、三次元原体外照射療法 (CRT) よりも IMRT の方が望ましい¹。治療の質を保証する対策が不可欠であるが、これについては、NSCLC ガイドライン ([NSCL-Cを参照](#)) に記載されている。
- 有用な情報源として ACR Appropriateness Criteria (<http://www.acr.org/quality-safety/appropriateness-criteria>) がある。

限局型：

- 時期：薬物療法と RT の同時併用が標準であり、逐次化学/放射線療法よりも望ましい²。RT は薬物療法の第 1 または第 2 サイクルから開始する (カテゴリー 1)³。何らかの治療の開始から RT を終了するまでの時間を短くする (SER) と、有意な生存期間の延長につながる⁴。
- 標的体積の決定：RT での標的体積は、治療開始前の PET スキャンと照射計画の際に撮影した CT 画像に基づいて決定すべきである。PET/CT は治療開始前 (4 週間以内が望ましく、8 週間は超えない) に行うべきであり、理想的には治療時の体位で撮影すべきである。
- 従来から、臨床的に転移のみられない縦隔リンパ節は RT の標的体積に含めてきたのに対し、転移のない鎖骨上窩リンパ節は標的体積に含めないのが一般的であった。予防的リンパ節領域照射 (elective nodal irradiation: ENI) に関するコンセンサスが得られつつあり⁵、最近の症例集積研究の一部では、後ろ向きと前向きのいずれの検討からも、ENI を省いた照射によっても照射を行っていないリンパ節再発率は高くなく (0~11%、大半が 5%未満)、特に PET による病期診断と標的体積の決定を併用した場合により低下する (1.7~3%) ことが示された⁶⁻¹¹。現在実施中の臨床試験 (CALGB 30610/RTOG 0538 および EORTC 08072 [CONVERT] 試験) では、ENI は省かれている。
- RT の前に薬物療法を開始した症例では、肉眼的腫瘍体積 (GTV) を導入薬物療法後の腫瘍体積まで狭めることにより、過剰な毒性を回避することが可能である。最初に転移がみられたリンパ節領域 (薬物療法施行前の腫瘍体積全体ではない) はカバーすべきである^{8,12}。
- 線量およびスケジュール：限局型 SCLC に対する RT の至適な線量およびスケジュールは確立されていないが、5 週間で 45Gy を (1.8Gy を 1 日 1 回) 照射するレジメンよりも 3 週間で 45Gy を (1.5Gy を 1 日 2 回) 照射するレジメンの方が優れている (カテゴリー 1)^{13,14}。1 日 2 回の分割照射を採用する場合は、毎回の照射間に正常組織の修復が可能となるように、最低でも 6 時間の間隔を置くべきである。1 日 1 回照射を採用する場合は、60~70Gy のより高い線量を選択すべきである¹⁵⁻¹⁸。現在進行中のランダム化試験である CALGB 30610/RTOG 0538 試験では、3 週間 (1 日 2 回) で 45Gy を照射する標準群と 7 週間で 70Gy を照射する対照群が比較されている。実験的な同時ブースト照射群¹⁹への登録は中止されている。欧州の CONVERT 試験により、45Gy (1 日 2 回) と 66Gy (1 日 1 回) で全生存期間および毒性が同程度であることが実証された²⁰。

[SCL-F 2 of 3の進展型、正常組織制限値、予防的全脳照射、脳転移を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

進展型：

- 薬物療法で CR または良好な反応が得られた一部の進展型 SCLC 患者には地固め胸部放射線療法が有益となる。根治的線量までの地固め胸部放射線療法の忍容性は良好であり、症例によっては症候性の胸部再発が減少し、長期生存の改善につながる事が試験で示されている^{21,22}。薬物療法に反応した進展型 SCLC 患者を対象とした中線量の胸部放射線療法（10 分割で 30Gy）を評価したランダム化試験（Dutch CREST 試験）では、2 年全生存率と 6 ヶ月無増悪生存率に有意な改善が認められたが、プロトコルで主要エンドポイントと規定された 1 年全生存率には有意な改善がみられなかった²³。その後の探索的解析により、地固め胸部放射線療法が有益となるのは薬物療法後に胸部病変が残存する患者の大半のみに限定されることが明らかにされた²⁴。
- 地固め胸部放射線療法の線量および分割は、10 分割（1 日 1 回）の 30Gy から 30 分割（1 日 1 回）の 60Gy までの範囲内で、またはこの範囲内の同等なレジメンとして、個別化して判断すべきである。

正常組織に対する照射の耐容線量：

- 正常組織耐容線量は腫瘍の大きさと位置に依存する。処方線量が同程度の場合は、NSCLC で用いられる正常組織線量の耐容線量を適用するのが適切である（[NSCLC-Cを参照](#)）。
- 加速分割照射法（1 日 2 回照射など）を用いる場合や総線量を低く（例えば、45Gy）設定する場合は、より安全な耐容線量を採用すべきである。加速分割スケジュール（3～5 週間など）を用いる場合は、CALGB 30610/RTOG 0538 試験のプロトコルで規定された脊髄耐容線量を指針として用いるべきである。すなわち、3 週間で総線量 45Gy を 1 日 2 回の分割で照射する処方では 41Gy 以下（散乱照射を含む）まで、それより遅いスケジュールでは 50Gy 以下までに最大脊髄線量を制限するべきである。

予防的全脳照射（PCI）：

- 初回治療で良好な反応が得られた限局型 SCLC 症例では、PCI を施行することで脳転移が減少し、全生存期間が延長する（カテゴリー 1）^{25,26}。薬物療法で効果が得られた進展型 SCLC 症例では、PCI を施行することで脳転移が減少した。EORTC が実施したランダム化試験により、PCI による全生存期間の改善が明らかされた。しかしながら、日本のランダム化試験によると、ベースラインの MRI で脳転移が認められなかった患者では、ルーチンの MRI によるサーベイランスと検出された時点での無症候性脳転移の治療と比較して、PCI²⁷ による全生存期間の延長はみられなかった²⁸。PCI を受けていない患者では、脳画像検査による転移のサーベイランスを実施すべきである。
- PCI における望ましい線量は、25Gy の 10 日分割である。選択された進展型の患者では、短期コース（例、20Gy の 5 回分割）が適切となる場合がある。ある大規模ランダム化試験（PCI 99-01）では、36Gy 照射群の方が 25Gy 照射群よりも死亡率が高く、遅発性の神経毒性の発現率が高かった^{29,30}。
- 神経認知機能：高齢と高線量は、遅発性の神経毒性に関する最も重要な予測因子である。RTOG 0212 試験では、PCI の完了後 12 ヶ月の時点で、60 歳以上の患者では 83% に遅発性の神経毒性が認められたのに対し、60 歳未満の患者での頻度は 56% であった（ $P=0.009$ ）³⁰。PCI を施行する症例では、同時薬物療法と高い総線量（30Gy を超える）の採用は避けるべきである。
- PCI は初回治療での急性毒性が消失してから施行する。全身状態が不良な患者と精神機能に障害を来した患者では PCI は推奨されない。
- 脳転移に対する全脳照射後に生じる神経認知障害がメマンチンによって軽減することが示されており、PCI を行う際には、放射線療法の施行中および終了後のメマンチンの追加を考慮すること³¹。

脳転移：

- 脳転移例では、多発性の中樞神経系転移を認める傾向があることから、定位放射線療法/手術的照射（SRT/SRS）単独よりも全脳照射による治療を行うべきである。PCI の施行後に脳転移を来した場合は、慎重に症例を選択した上で全脳照射の再施行を考慮してもよい^{32,33}。可能であれば SRS が望ましい（特に最初の診断から脳転移までの期間が長く、コントロールされていない頭蓋外病変を認めない場合）^{34,35}。
- 全脳照射の推奨線量は 30Gy の 10 日分割である。

[SCL-F 1 of 3の一般原則、限局型を参照](#)

[SCL-F 3 of 3の参考文献を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

参考文献

- ¹Chun 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.
- ²Takada 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.
- ³Fried 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.
- ⁴De 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.
- ⁵Videtic GMM, Belderbos JSA, Kong F-MS, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: small-cell lung cancer (SCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:327-334.
- ⁶De Ruyscher D, Bremer R-H, 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.
- ⁷van 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.
- ⁸Hu X, Bao Y, Zhang L, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer* 2012;118:278-287.
- ⁹Shirvani 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.
- ¹⁰Xia B, Chen G-Y, Cai X-W, 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.
- ¹¹Colaco 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.
- ¹²Liengswangwong 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.
- ¹³Turrisi AT, 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.
- ¹⁴Schild 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.
- ¹⁵Choi NC, Herndon JE, 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.
- ¹⁶Miller 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.
- ¹⁷Roof 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.
- ¹⁸Bogart 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.
- ¹⁹Komaki R, Paulus R, Ettinger DS, et al. Phase II study of accelerated high-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group protocol 0239. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e531-6.
- ²⁰Faivre-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.
- ²¹Jeremic 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.
- ²²Yee 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.
- ²³Slotman 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.
- ²⁴Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer-Authors' reply. *Lancet* 2015;385:1292-1293.
- ²⁵Arriagada R, Le Chevalier T, Riviére 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.
- ²⁶Aupérin 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.
- ²⁷Slotman 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.
- ²⁸Takahashi 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.
- ²⁹Le Péchoux 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.
- ³⁰Wolfson 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.
- ³¹Brown 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.
- ³²Sadikov E, Bezjak A, Yi Q-L, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases--single centre experience. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2007;19:532-538.
- ³³Son 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.
- ³⁴Harris 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:e53-59.
- ³⁵Wegner 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.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表1 — 小細胞肺癌の2病期の定義：

- (1) 限局型：根治的放射線療法で安全に治療することのできる AJCC 分類（第7版）のⅠ～Ⅲ期（Tは問わない、Nは問わない、M0）。ただし、進展範囲が広すぎるか腫瘍/リンパ節の体積が大きすぎるあまり耐容可能な単一の照射計画でカバーできない多発性肺結節による T3-4 は除く。
- (2) 進展型：AJCC 分類（第7版）のⅣ期（Tは問わない、Nは問わない、M1a/b）、もしくは進展範囲が広すぎるか腫瘍/リンパ節の体積が大きすぎるあまり耐容可能な単一の照射計画でカバーできない多発性肺結節による T3-4。

表2 — American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第8版（2016年）

TNM 分類の定義

T	原発腫瘍
TX	原発腫瘍の評価が不可能である、もしくは、喀痰または気管支洗浄液中の悪性細胞の存在によって腫瘍が証明されるが、画像検査および気管支鏡検査で腫瘍が確認できない
T0	原発腫瘍を認めない
Tis	上皮内癌： Tis (AIS)：腺癌 Tis (SCIS)：扁平上皮癌
T1	最大径が 3cm 以下で、肺または臓側胸膜によって囲まれており、気管支鏡検査において肺葉気管支より近位側への浸潤を示す所見を認めない（すなわち、主気管支に浸潤していない）；浸潤が気管支壁に限局するまれな表在拡大性の腫瘍は、大きさに関係なく、主気管支の近位側に進展することがあるが、これも T1a に分類する。
T1mi	微小浸潤腺癌
T1a	最大径が 1cm 以下である
T1b	最大径が 1cm を超えるが 2cm 以下である
T1c	最大径が 2cm を超えるが 3cm 以下である
T2	最大径が 3cm を超えるが 5cm 以下である；または以下の条件のいずれかを満たす（これらの特徴を有する T2 腫瘍について、大きさが 4cm 以下または測定不能の場合は T2a、4cm を超えるが 5cm 以下である場合は T2b に分類する）： - 気管分岐部からの距離にかかわらず主気管支に浸潤しているが、気管分岐部には浸潤していない - 臓側胸膜に浸潤している - 肺門部に達して肺の一部または全体に及んでいる無気肺または閉塞性肺炎を併発している
T2a	最大径が 3cm を超えるが 4cm 以下である
T2b	最大径が 4cm を超えるが 5cm 以下である
T3	最大径が 5cm を超えるが 7cm 以下である；または以下のいずれかに直接浸潤している：壁側胸膜（PL3）、胸壁（肺尖部胸壁浸潤癌を含む）、横隔神経、壁側心膜；または原発巣として同一肺葉内に別の腫瘍結節を認める
T4	最大径が 7cm を超える；または以下のいずれかに浸潤している：横隔膜、縦隔、心臓、大血管、気管、反回神経、食道、椎体、気管分岐部；または原発巣と同側の別の肺葉内に別の腫瘍結節を認める

N	所属リンパ節
NX	所属リンパ節の評価が不可能である
N0	所属リンパ節への転移を認めない
N1	同側気管支周囲および/または同側肺門リンパ節に転移を認める、もしくは原発腫瘍の直接進展によるものを含めて肺内リンパ節転移を認める
N2	同側縦隔および/または気管分岐部リンパ節に転移を認める
N3	対側縦隔、対側肺門、同側または対側前斜角筋、鎖骨上窩リンパ節のいずれかに転移を認める
M	遠隔転移
M0	遠隔転移を認めない
M1	遠隔転移を認める
M1a	対側肺葉に別の腫瘍結節が存在し、胸膜結節、悪性胸水または心嚢水を認める；肺癌とともにみられる胸水（心嚢水）貯留の大半は腫瘍によるものであるが、少数ながら胸水（心嚢水）の顕微鏡検査を複数回行っても陰性で、血性でも滲出性でもない患者もいる；これらの検査所見と臨床的な情報から胸水貯留が腫瘍とは無関係であると判断される場合は、その胸水貯留は病期診断の要素から外すべきである
M1b	1つの臓器に1つの胸腔外転移を認める、または1つの遠隔リンパ節（所属リンパ節ではない）に転移を認める
M1c	1つまたはいくつかの臓器に複数の胸腔外転移を認める

イリノイ州シカゴの米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第8版（2016年）である。（この進行度分類表の裏付けとされたすべての情報およびデータについては、www.springer.comを参照のこと。）本資料の引用については、そのすべてに出典としてAJCCを表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

2018年第2版 01/17/2018 著作権 © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 無断転載を禁止する。NCCN®の明示の書面による許諾なく、本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁じられている。

解剖学的病期/予後分類

潜伏癌	TX	N0	M0
0 期	Tis	N0	M0
IA1 期	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2 期	T1b	N0	M0
IA3 期	T1c	N0	M0
IB 期	T2a	N0	M0
IIA 期	T2b	N0	M0
IIB 期	T1a,b,c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T1a,b,c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB 期	T1a,b,c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC 期	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA 期	T は問わない	N は問わない	M1a
	T は問わない	N は問わない	M1b
IVB 期	T は問わない	N は問わない	M1c

イリノイ州シカゴの米国がん合同委員会（AJCC：American Joint Committee on Cancer）の許可を得て使用。この情報の原本および一次資料は、Springer Science+Business Media社発行のAJCC Cancer Staging Manual 第8版（2016年）である。（この進行度分類表の裏付けとされたすべての情報およびデータについては、www.springer.comを参照のこと。）本資料の引用については、そのすべてに出典としてAJCCを表記しなければならない。ここに本情報を掲載することは、AJCCの代理人であるSpringer SBM社の書面での許可無くして、再利用および再頒布を行うことを是認するものではない。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法	MS-2
診断	MS-3
スクリーニング	MS-3
臨床像	MS-3
病理	MS-4
病期分類	MS-4

予後因子	MS-6
治療	MS-6
薬物療法	MS-6
高齢患者	MS-9
二次以降の治療における薬物療法	MS-10
放射線療法	MS-12
胸部放射線療法	MS-12
予防的全脳照射	MS-14
緩和放射線療法	MS-15
I期SCLCの外科的切除	MS-16
サーベイランス	MS-17
要約	MS-17
参考文献	MS-18

概要

神経内分泌腫瘍は肺癌全体の約 20% を占めるが、その大半（約 14%）が小細胞肺癌（SCLC）である^{1,2}。2017 年に米国において新たに SCLC と診断される症例数は約 29,654 例と推定されている^{1,3}。SCLC のほぼ全例に喫煙が深く関連している⁴。SCLC の発生は減少しつつあるが、女性での発生が増加しており、現在の男女比は 1 : 1 となっている^{1,2}。小細胞肺癌を対象とする本 NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCN Guidelines®）は、SCLC の管理について記載したものであり、ガイドラインには診療アルゴリズムとそれらを補足する考察が含まれている。その他の肺神経内分泌腫瘍（LNT）の管理については、別のガイドラインに記載されている（NCCN Guidelines® for Neuroendocrine Tumors [www.nccn.org で入手可能] の Lung Neuroendocrine Tumors を参照）。

SCLC の診療アルゴリズムの「ガイドライン更新の要約」の節に最新の改訂事項が掲載されているが、それらの事項は改訂済みの本考察にも反映されている（本考察の「要約」および NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照）。2018 年の更新では、NCCN 小細胞肺癌ガイドラインに 1) 「病理学的評価の原則」と 2) 「小細胞肺癌の徴候と症状」の 2 つの節が新たに追加された。2018 年の更新で加えられたその他の変更については、更新の要約に記載されている。NCCN 小細胞肺癌ガイドラインは、20 年前に初めて公表されて以来、少なくとも年 1 回の頻度で更新を重ねている（www.nccn.org を参照）⁵。

SCLC は、腫瘍の倍加時間が短く、増殖細胞の占める割合が高く、早期に広範に遠隔転移を来しやすいことを特徴とする。大半の SCLC 症例では初診時から血行性転移を認め、病変が胸郭内に限局した限局型（limited disease）の患者は約 1/3 に限られる。SCLC は化学療法と放射線療法による初回治療に対して高い感受性を示すが、最終的には大半

の患者が再発により死亡する⁶。限局型 SCLC では、根治を目標として化学療法と胸部放射線療法が施行される^{7,8}。進展型 SCLC では、化学療法単独での治療により、症状緩和に加えて大半の症例で生存期間の延長が得られるが、長期生存はまれである⁹。限局型および進展型 SCLC の定義には TNM 分類が採用されていることに留意すること（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインと本考察の「病期分類」を参照）。手術が適切な治療となるのは、病変が切除可能なごく少数（2~5%）のⅠ期症例のみである¹⁰。臨床試験で施行される治療の多くは SCLC 患者に対する最先端の治療を反映したものであるが、本 NCCN ガイドラインで概略を示している SCLC に対する推奨治療には、近年の進歩にもかかわらず、依然として改善の必要がある。したがって、患者には臨床試験への参加を強く奨励するべきである。

SCLC およびその他の高悪性度神経内分泌癌の患者には禁煙を強く勧めるべきである（NCCN 禁煙ガイドラインを参照 [www.nccn.org で入手可能]）¹¹。元喫煙者には禁煙の継続を強く勧めるべきである。SCLC 患者が喫煙を続ける場合、治療中の毒性が増加するとともに、生存期間が短縮する¹²。行動カウンセリングに米国食品医薬品局（FDA）承認の医薬品を組み合わせた禁煙促進プログラムが非常に有用となりうる。

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

「small cell lung cancer」を検索語とし、SCLC に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験、第Ⅳ相臨床試験、ガイドライン、

ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

本版の考察の節には、PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断したものや議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の[ウェブページ](http://www.nccn.org)に記載されている（www.nccn.orgで入手可能）。

診断

スクリーニング

治癒が望める早期のうちにスクリーニング検査で疾患を発見するのが理想的であるが、現時点では、早期の SCLC を検出するのに有効なスクリーニング検査はなく、SCLC の診断は進行期であることを意味する症状が出現してから下されるのが一般的である（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「小細胞肺癌の徴候と症状」を参照）¹³。National Lung Screening Trial（NLST）では、無症状の高リスク患者において低線量ヘリカル CT による年 1 回のスクリーニングによって肺癌死亡率が低下したことが報告された（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照 [www.nccn.orgで入手可能]）¹⁴。低線量 CT によるスクリーニングは、早期の非小細胞肺癌（NSCLC）を検出することはできるが、早期の SCLC の検出には有用ではないようである¹³⁻¹⁵。低線量 CT によるスクリーニングはおそらく SCLC には有用ではなく、これは本疾患の進行の速さによるもので、年 1 回のスクリーニングの実施間隔の間に症状を呈

して発見される症例が多いために、死亡率軽減に対する効果が限られるためと考えられる¹³。

臨床像

SCLC では、大きな肺門部腫瘍や大きな縦隔リンパ節腫大のために咳嗽や呼吸困難を来するのが典型的である¹⁶。一方で体重減少や衰弱、骨痛、神経学的異常など、広範な転移巣による症状が主訴となる場合も多い。2018 年の更新に際して当 NCCN 員会は、腫瘍の位置と転移の種類に基づいて SCLC の徴候と症状を記載した新たな節を追加した（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「小細胞肺癌の徴候と症状」を参照）。中枢部のリンパ節腫大を伴わずに末梢肺野のみに孤立性結節を認めることはまれである。そのような状況のため、穿刺吸引法（FNA）では小細胞癌（高悪性度神経内分泌癌である）と低悪性度（定型カルチノイド）、中悪性度（非定型カルチノイド）および大細胞神経内分泌癌（LCNEC）（これも高悪性度神経内分泌癌である）を十分に鑑別することができない場合もある（NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumors [www.nccn.orgで入手可能] の *Lung Neuroendocrine Tumors* を参照）^{17,18}。

SCLC では数多くの神経学的および内分泌腫瘍随伴症候群の合併がみられる¹⁹⁻²¹。神経学的腫瘍随伴症候群としては、ランバート-イートン筋無力症候群、脳脊髄炎、感覚神経障害などがある。ランバート-イートン症候群患者では下肢近位筋の筋力低下がみられるが、これは電位依存性カルシウムチャネルに対する抗体の発現によるものである^{22,23}。腫瘍随伴性脳脊髄炎と感覚神経障害は、小細胞癌の抗原とヒトニューロン RNA 結合蛋白の両方に対して交差反応を示す抗体（抗 Hu 抗体）の産生が原因であり、この抗体によって多発性の神経学的異常が引き起こされる²⁴。

SCLC 細胞はまた、多数のポリペプチドホルモンを産生することもあり、そのなかには副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）やバソプレシン（ADH）も含まれ、それぞれクッシング症候群と悪性疾患に伴う低ナトリウム血症（すなわち ADH 不適合分泌症候群 [SIADH]）の発生原因となる^{25,26}。SCLC 患者では、クッシング症候群よりも SIADH の方がより頻度が高い。癌治療や支持療法（シスプラチンやオピオイドなど）が低ナトリウム血症の原因となりうる²⁷。SIADH の一次治療法としては、水分制限（口渇が増すため患者にとっては困難）とデメクロサイクリンなどがあるほか、難治性低ナトリウム血症にはバソプレシン受容体阻害薬（コニバプタン、トルバプタン）が使用できる（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「支持療法の原則」を参照）²⁷⁻²⁹。SCLC に対する治療が成功すれば、低ナトリウム血症は通常改善する。

病理

2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、SCLC ガイドラインに病理に関する新たな節を追加した（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「病理学的評価の原則」を参照）。肺腫瘍の分類には WHO 分類を採用している³⁰⁻³²。SCLC は小型の細胞で構成される悪性上皮性腫瘍であり、腫瘍細胞は細胞質に乏しく、細胞境界は不明瞭であり、核クロマチンは微細顆粒状で、核小体はないか、目立たない^{17,33}。細胞の形状は円形、卵円形または紡錘形であり、核の相互圧排像が顕著である³⁴。SCLC では非定型および定型カルチノイドと比べて核分裂像が多くみられる。良質な組織検体中での SCLC の同定には、ヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色で認められる古典的かつ特徴的な組織像で十分な場合もあるが、これは高悪性度神経内分泌癌に分類される低分化腫瘍である¹⁷。

SCLC は他の神経内分泌腫瘍とは治療法が異なるため、SCLC を他の神経内分泌腫瘍（特に定型および非定型カルチノイド）と鑑別することが

重要である（NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumors [www.nccn.orgで入手可能]の *Lung Neuroendocrine Tumors* を参照）^{30,35}。SCLC 患者から得られた検体では、最大 30%で非小細胞肺癌への分化を示す領域（主に大細胞癌）が認められるが³⁴、この所見は既治療の患者の検体でより高頻度に見られ、肺での発癌過程は様々な経路に沿った分化能を有する多能性幹細胞から発生するということが示唆される。小細胞癌は 95%が肺に発生するが、上咽頭、消化管、泌尿生殖器系などの肺以外の部位にも発生しうる^{36,37}。肺および肺外の小細胞癌は臨床的、生物学的な挙動が互いに類似しており、広範に転移する能力を有している。

検体が限られた状況で SCLC を診断するには、免疫組織化学検査が有用である^{17,35,38}。SCLC では、サイトケラチン（AE1/Ae3、CAM5.2）の免疫染色がほぼ全例で陽性となり、甲状腺転写因子 1（TTF-1）は SCLC の 85～90%で陽性となる^{17,39-41}。SCLC ではまた、クロモグラニン A や神経特異的エノラーゼ、神経細胞接着分子（NCAM；CD56）、シナプトフィジンなどの神経内分泌分化マーカーの染色でも大半が陽性となる¹⁷。しかしながら、NSCLC の約 10%でもこれら神経内分泌マーカーの 1 つ以上が陽性となることから、これらのマーカーだけで SCLC と NSCLC を鑑別することはできない⁴²。Ki-67 の免疫染色は、SCLC をカルチノイド腫瘍と鑑別する上で有用である^{30,35,43}。

病期分類

当 NCCN 委員会は SCLC の病期分類法として、AJCC による TNM 分類と SCLC を対象とした Veterans Administration（VA）による以前の分類法の両方を組み合わせたアプローチを採用した^{6,44}。SCLC 患者における疾患の進展範囲を定義するために、VA Lung Study Group の 2 段階の病期分類法が古くから用いられている：1）限局型は、同側胸郭内に

限局する場合と定義され、放射線治療において耐容可能な単一の照射野内に病変全体を安全に収めることができるもので、2) 進展型は、同側胸郭を越えて外部に進展している場合と定義され、悪性胸水、悪性心嚢水、血行性転移も含まれる⁴⁵。一般に対側縦隔および同側鎖骨上窩リンパ節腫大までは限局型に分類されるが、対側の肺門および鎖骨上窩リンパ節腫大の分類については論争があり、治療は症例毎に個別化されている^{6,44,46}。約 66%の症例では明らかな血行性転移が認められ、転移部位として頻度が高いのは対側肺、肝臓、副腎、脳、骨、骨髄である。AJCC は最近、肺癌の TNM 分類を改定し、新たな病期分類ガイドラインが 2016 年末に公表され（第 8 版）、2018 年 1 月 1 日から適用された（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「病期分類」を参照）^{47,48}。当 SCLC 委員会は、2018 年 1 月 1 日以降も、引き続き SCLC の病期分類に VA と TNM の両分類体系の採用を継続する。

VA の分類体系に TNM 分類を適用した場合、**限局型** SCLC は、進展範囲が広すぎるか腫瘍/リンパ節の体積が大きすぎるあまり耐容可能な単一の照射計画でカバーできない多発性肺結節による T3-4 を除いた、根治的放射線療法で安全に治療可能な I~III 期（T は問わない、N は問わない、M0）に相当する（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの表 1 を参照）。**進展型** SCLC は、IV 期（T は問わない、N は問わない、M1a/b）または進展範囲が広すぎるか腫瘍/リンパ節の体積が大きすぎるあまり耐容可能な単一の照射計画でカバーできない多発性肺結節による T3-4 に相当する。

SCLC に関する文献の大半が症例の病期を限局型と進展型という VA の定義に分類していることから、これらの定義は今もなお臨床での意思決定でしばしば使用されている。しかしながら、手術および放射線療法に適応のある T1-2, N0 症例を選択するには、TNM 分類が有用である⁴⁴。この病期分類を用いれば、より正確な予後評価とより特異的

な治療が可能となることから、臨床研究ではこの分類法を採用すべきである⁴⁷。

SCLC 患者の治療では、画像上限局型と判定される症例も含めた全例において、一次治療または補助療法のいずれかとして薬物療法が必要となる。したがって病期診断の結果は、限局型症例で第一の適応となる胸部放射線療法の適応についての指針となる。完全な病期診断の過程には、病歴聴取と身体診察；胸部/腹部 CT（静注造影剤を使用）；脳 MRI（望ましい）または CT（静注造影剤を使用）が含まれる^{46,49}。ただし、進展型と診断された症例では、脳画像検査以外の詳細な病期診断検査は任意である⁶。末梢血液像での有核赤血球もしくは好中球減少症または血小板減少症によって骨髄浸潤が示唆されるものの、それ以外には転移を示す所見を認めない一部の症例では、一側または両側の骨髄吸引生検が適応となる場合もある。骨髄が進展型 SCLC における唯一の転位部位となる症例は 5%未満である。限局型が疑われる場合は、遠隔転移の評価として PET/CT（頭蓋底から大腿中央部まで）を施行してもよい^{6,44}。PET/CT で判断できないか PET/CT を施行できない場合は、骨シンチグラフィーを施行することができ、骨画像検査で明確に判断できない場合は、骨生検を考慮してもよい。

SCLC の病変は代謝が活発であるため、SCLC 患者では PET によって病期診断の正確性を向上させることができる⁵⁰⁻⁵²。PET 単独よりも PET/CT の方が優れている⁵²。病期診断に PET を用いた場合、約 19%の症例が限局型から進展型に病期が上方修正された一方、進展型から限局型へ下方修正された症例は 8%のみであった⁴⁶。大半の転移部位では、PET/CT の方が CT より優れているが、脳転移の検出では MRI または CT の方が PET/CT よりも優れている（NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照 [www.nccn.org]で入手可

能])⁵³。PET による病期診断に基づいた管理方針の変更は約 27%の頻度で報告されており、その主な理由は、胸郭内病変の検出感度が改善された結果として照射野に変更が生じたことであった^{46,51,54}。PET/CT により SCLC の病期診断はより正確になるようであるが、それでも病期の上方修正につながるであろう PET/CT での検出病変には病理学的な確定診断が必要である。

臨床病期が T1-2, N0 とみられる症例では、PET/CT の結果を確認するための縦隔の病理学的病期診断を外科的切除の施行前に行う必要がある⁶。しかしながら、外科的切除の適応がない場合と手術以外の治療を予定している場合は、縦隔の病期診断は必要ない。縦隔の病理学的病期診断は、従来の縦隔鏡検査か、もしくは経食道超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引法 (EUS-FNA)、超音波気管支鏡ガイド下経気管支的穿刺吸引法 (EBUS-TBNA)、胸腔鏡検査 (VATS) などの低侵襲検査によって行われる^{55,56}。

超音波ガイド下で安全に到達できる程度の胸水貯留がみられる場合は、胸腔穿刺と細胞診が推奨される。胸腔穿刺にて悪性細胞を認めない場合は、胸膜浸潤を証明するために胸腔鏡検査を考慮してもよく、胸膜浸潤が認められれば進展型と診断される。胸水貯留については、(1) 複数回の胸水細胞診で陰性となり、(2) 胸水が血性でも滲出性でもなく、(3) 胸水貯留が癌とは直接関係しないであろうと臨床的に判断される場合には、病期分類の要素から除外すべきである。心嚢水貯留も同様の基準を用いて分類する。

病期診断では、症状発現部位や臨床検査から病変の存在が示唆される部位だけに着目して行ってはならない。骨痛もアルカリホスファターゼ値の異常も認めない患者であっても、骨シンチグラフィーでは 30%以上が陽性となる。PET/CT の結果が確定的でない場合は、X 線撮影または MRI による骨画像検査が適応となりうる。また、脳 MRI (望ましい) ま

たは CT では 10~15%の症例で診断時から中枢神経系 (CNS) 転移が同定されるが、その約 30%は無症状である。脳転移例でも早期の治療によって神経系の慢性合併症を減少させることが可能であり、このことが無症候患者における早期診断の必要性の根拠となっている。SCLC は進行が急速であるため、病期診断のために治療開始を 1 週間以上遅らせることは避けるべきであり、さもなければ、多くの患者がその間により重篤な状態へと進行し、全身状態 (PS) も有意に悪化する可能性がある。

予後因子

最も重要な予後不良因子は、全身状態不良 (PS 3~4)、進展型、体重減少、腫瘍量と関連するマーカー (乳酸脱水素酵素 [LDH] など) である。限局型症例において良好な予後との関連が認められている因子には、女性、70 歳未満、LDH 値正常、病期 I 期がある。進展型症例では、若年、全身状態良好、クレアチニン値正常、LDH 値正常、転移巣 1 カ所が予後良好因子である^{57,58}。

治療

薬物療法

全 SCLC 症例にとって、化学療法は適切な治療に欠かすことのできない要素である。外科的切除を受けた症例では補助化学療法が推奨される。全身状態が良好 (PS 0~2) な T1-2, N0 を超える限局型 SCLC 患者に対する推奨治療は、化学療法と胸部放射線療法の同時併用治療である (カテゴリー 1)^{8,59,60}。一方、進展型 SCLC 症例では化学療法単独が推奨治療となるが、選択された症例では症状緩和を目的とした放射線療法の適用も可能である (NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「初

「**初回治療**」および「**薬物療法の原則**」を参照；NCCN Guidelines for Palliative Care [www.nccn.orgで入手可能]を参照）。脳転移を認める進展型症例では、神経症状の有無に応じて全脳照射の前後いずれかに化学療法を施行することができる（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「**初回治療**」を参照）^{9,61}。最初に薬物療法を行う場合は、薬物療法の完了後に全脳照射を施行する。

効果判定は SCLC 患者の管理における重要な側面の 1 つである。限局型の患者に対する補助化学療法単独または化学療法と RT の同時併用療法の施行後には、胸部/腹部造影 CT による効果判定を治療の完了後のみ行うべきであり、治療中の反復検査は推奨されない。限局型の患者に対する薬物療法単独または薬物療法に続いて RT を施行する逐次併用療法の場合は、胸部/腹部造影 CT による効果判定を薬物療法の 2 サイクル終了毎に行うとともに、治療の完了時にも再度行うべきである。進展型の患者に対する薬物療法では、胸部/腹部造影 CT による効果判定を化学療法の 2~3 サイクル終了毎に行うとともに、治療の完了時にも再度行うべきである。無症候性の脳転移があつて全脳照射の前に薬物療法を受ける患者では、脳転移巣を確認する画像検査も推奨され、脳 MRI（望ましい）または造影 CT を薬物療法の 2 サイクル終了毎に施行するとともに、治療の完了時にも再度施行すべきである。

SCLC では多くの単剤および多剤併用の化学療法レジメンが有効であることが示されている。初回治療で最も多く用いられている多剤併用化学療法レジメンは、エトポシド+シスプラチン（EP）である（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「**薬物療法の原則**」を参照）⁶²。この併用レジメンは、限局型症例の治療における有効性および毒性面での優越性に基づいて、アルキル化剤/アントラサイクリン系ベースのレジメンに取って代わった⁶³⁻⁶⁵。EP に胸部放射線療法を同時併用

する治療法が T1-2, N0 を超える限局型症例に対する推奨治療となっている（カテゴリー1）^{59,60,66,67}。

胸部放射線療法との併用下では、EP は食道炎、肺毒性および血液毒性の発生リスクを高める⁶⁸。化学放射線同時併用療法を受けている患者では G-CSF または GM-CSF の使用は推奨されない（顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF] の不使用はカテゴリー1）⁶⁹。実際の臨床では、嘔吐、神経障害および腎症のリスクを軽減するべく、しばしばシスプラチンの代わりにカルボプラチンが用いられている⁷⁰。しかしながら、カルボプラチンの使用は骨髄抑制のリスクを高める⁷¹。SCLC 患者を対象とした小規模なランダム化試験では、シスプラチンとカルボプラチンの有効性は同程度であることが示唆されており、これは進展型の患者を対象とした後ろ向きの解析でも同様であった^{70,72,73}。さらに、4 つのランダム化試験から得られた個々の患者データをまとめたメタアナリシスでも、SCLC 患者を対象として、シスプラチンベースのレジメンとカルボプラチンベースのレジメンが比較されている⁷⁴。メタアナリシスの対象とされた計 663 例の集団は、32%が限局型、68%が進展型であったが、シスプラチンベースの化学療法を受けた患者群とカルボプラチンベース化学療法を受けた患者群との間で、奏効率（67%対 66%）、無増悪生存期間（PFS）（5.5 カ月対 5.3 カ月）、全生存期間（9.6 カ月対 9.4 カ月）のいずれにおいても有意差は認められず、SCLC 患者における有効性は同等であることが示唆された。

進展型症例では他にも数多くの多剤併用レジメンが評価されてきたが、EP との比較において一貫した有益性を示すエビデンスはほとんど得られていない。プラチナ製剤とイリノテカンの併用は、EP より優れていると当初は考えられていた。日本で実施された小規模の第 3 相試験において、イリノテカン+シスプラチンによる治療を受けた進展型 SCLC 患

者で EP 治療群の 9.4 カ月に対して 12.8 カ月の生存期間中央値 ($P=0.002$) が得られたと報告された⁷⁵。さらに 2 年生存率では、EP 群の 5.2%に対してイリノテカン+シスプラチン群は 19.5%であった⁷⁵。しかしながら、その後にイリノテカン+シスプラチンと EP を比較する 2 つの大規模第 3 相試験が米国で実施されたが、奏効率と全生存率のいずれについても両群間に有意差は示されなかった^{76,77}。

最近実施されたランダム化第 3 相試験 ($n=220$) では、イリノテカン+カルボプラチン投与群は、カルボプラチン+経口エトポシド投与群との比較において、若干の全生存期間中央値の改善が認められた (8.5 カ月対 7.1 カ月、 $P=0.04$)⁷⁸。以上の知見を受けて、本 NCCN ガイドラインでは、カルボプラチン+イリノテカンを進展型症例に対する選択肢の 1 つとしている。メタアナリシスでは、エトポシド+プラチナ製剤レジメンとの比較でイリノテカン+プラチナ製剤レジメンに PFS および全生存期間の改善が示唆された⁷⁹。しかしながら、このメタアナリシスでは個々の症例からのデータは用いられなかった。さらに、絶対的な生存期間の差は小さいため、イリノテカンベースとしたレジメンの毒性プロファイルと天秤にかけなければならない。したがって、当 NCCN 委員会は、以前と変わらず限局型と進展型のどちらの SCLC 症例に対してもエトポシド+プラチナ製剤のレジメンを推奨している。

限局型 SCLC では EP と胸部放射線療法による治療の奏効率が 70~90%と予測される一方、進展型 SCLC では多剤併用化学療法単独で 60~70%の奏効率を得ることができる。しかし残念ながら、生存期間中央値は限局型で 14~20 カ月、進展型で 9~11 カ月でしかない。適切な治療が施行された場合の 2 年生存率は、限局型では約 40%であるが、進展型では 5%未満である⁸⁰。胸部放射線療法は、限局型症例における局所制御率を 25%改善するとともに、生存率の改善とも関連する^{59,60}。研究データによれば、化学放射線療法は細胞診陰性または細胞学的に不明

確な胸水貯留を認める限局型症例でも適応となりうるが、心嚢水貯留を認める限局型症例では適応とならない^{81,82}。

進展型 SCLC の推奨治療の改良を目標として、これまでに数多くの治療戦略が評価されてきており、第 3 の薬剤を追加する試みもなされてきた。そのうち EP へのイホスファミド (またはシクロホスファミド+アントラサイクリン系薬剤) の追加については、2 つの試験において、進展型 SCLC 患者における若干の延命効果が示されている^{83,84}。しかしながら、こうした知見は一貫して観察されているわけではなく、アルキル化薬あるいはアルキル化薬とアントラサイクリン系薬剤の追加は、EP のみの場合と比較して血液毒性の有意な増加につながる⁸⁵。最近の 2 つの第 3 相ランダム化試験により、進展型 SCLC 患者では 3 剤併用の化学療法レジメンによっても、プラチナ製剤+エトポシドと比較して生存期間に改善がみられなかったことが確認された。これらの試験のうち的一方では、EP と比較してイホスファミド+エトポシド+エピルビシンの併用療法が評価され、もう一方では、カルボプラチン+エトポシド単独とこれらに palifosfamide を追加したレジメンが評価された^{86,87}。同様にシスプラチンまたはカルボプラチン+エトポシドへのパクリタキセルの追加についても、第 2 相試験で有望な結果が得られたものの、生存率の改善は認められておらず、第 3 相試験では許容できない毒性との関連が認められている⁸⁸。推奨治療を 4~6 サイクルを超えて実施する維持または地固め化学療法については、わずかに奏効期間を延長させることが可能であるものの、生存率の改善は得られず、蓄積毒性のリスクが高くなる⁸⁹。あるメタアナリシスでは、化学療法による維持療法で全生存期間が延長していなかったことが報告された⁹⁰。

初回化学療法に対する高い感受性にもかかわらず、すべての SCLC 細胞を根絶することができないという事実から、殺細胞性の治療法に対して比較的高い耐性を示す癌幹細胞の存在が示唆されている。薬剤耐性を克服すべく、初回治療中にできるだけ多くの殺細胞性薬剤を腫瘍に曝露さ

せる方法として、交替療法と逐次併用療法が考案されてきた⁹¹。しかしランダム化試験では、このアプローチによる PFS または全生存率の改善は示されなかった^{92,93}。

単位時間当たりの薬剤投与量である用量強度 (dose intensity) を高めるべく、1 週毎の周期的な多剤併用療法が考案された。初期の第 2 相試験では、予後良好な症例が選択されていたとの指摘はあるものの、有望な結果が示された^{94,95}。しかしながら、ランダム化試験で生存期間の延長が実証されたことはなく、この 1 週毎の周期的な多剤併用レジメンには治療関連死の増加が認められた⁹⁶⁻⁹⁹。SCLC に対する高用量での化学療法の役割については、依然として論争がある。高用量での治療を受けた患者では、同一薬剤を通常量で投与された患者との比較で完全および部分奏効率の向上と生存期間中央値の若干の延長が報告された¹⁰⁰。しかしながら、通常の用量と dose intensity を段階的に最高 2 倍まで増加させた用量とを比較したランダム化試験において、一貫した奏効率ないし生存の改善は示されていない¹⁰¹⁻¹⁰⁴。さらに、シクロホスファミド+ドキシソルビン+ビンクリスチン (CAV) および EP レジメンについて推奨用量と様々な dose intensity の用量とを比較した臨床試験をまとめたメタアナリシスから、進展型症例では相対 dose intensity を増加させたとしても、それによって得られる生存期間中央値の向上は臨床的意義のない小幅なものにしかならないことが明らかとなった¹⁰⁵。

現時点で利用可能なサイトカイン製剤 (例えば、GM-CSF や G-CSF) を使用することで、化学療法による骨髄抑制を軽減し、発熱性好中球減少症の頻度を減少させることが可能であるが、累積的な血小板減少量が用量規定因子となる。サイトカイン製剤の臨床使用に関する FDA の承認取得までの過程において、SCLC 患者を含めた臨床試験¹⁰⁶が実施されたが、G-CSF または GM-CSF の投与による dose intensity の維持は無病または全生存期間の延長につながらない^{107,108}。したがって、薬物療法の開始時に G-CSF または GM-CSF をルーチンに使用することは推奨されない。

SCLC における血管新生阻害薬の有益性が評価されている。限局型 SCLC 患者を対象としてイリノテカン+カルボプラチン+ベバシズマブと放射線療法の併用後にベバシズマブによる維持療法を施行した第 2 相試験は、気管食道瘻が許容できない発生率で認められたために早期中止となった。進展型 SCLC 症例を対象としてプラチナ製剤ベースの化学療法+ベバシズマブを検討した第 2 相試験では、奏効率と生存率について有望なデータが得られた¹⁰⁹⁻¹¹²。しかしながら、少なくとも 2 つのランダム化試験では、推奨化学療法へのベバシズマブの追加に生存期間の延長効果がないことが実証されている^{113,114}。現時点では、当 NCCN 委員会は SCLC 患者へのベバシズマブの使用を推奨していない。

免疫チェックポイント阻害薬は SCLC を含む様々な悪性腫瘍で活性が実証されているが、最近の第 3 相ランダム化試験では、進展型 SCLC 患者で一次治療としてシスプラチンまたはカルボプラチン+エトポシドにイピリムマブを追加しても全生存期間や PFS が改善されなかったと報告された¹¹⁵。それでも、免疫チェックポイント阻害薬は、二次以降の薬物療法における選択肢の 1 つである (本考察の「二次以降の治療における薬物療法」を参照)。以上をまとめると、さらなる薬剤の追加や dose intensity を高めた化学療法レジメン、維持療法、非交差耐性交替化学療法のレジメンなどによって SCLC 患者の長期生存率を改善しようとした試みは、総じて推奨治療アプローチに対して有意な優越性を示すに至っていない。

高齢患者

肺癌の発生率は年齢とともに上昇し、診断時年齢の中央値は 70 歳である。しかしながら、臨床試験では高齢患者の集団は適切に評価されていない¹¹⁶。歴年齢が高いという事実は治療への忍容性に不利に働くが、臨床上的意思決定の指針とする上では、年齢よりも症例毎の機能面の状態の方が遥かに有用となる (NCCN Guidelines for Older Adult Oncology を参照 [www.nccn.org で入手可能])。高齢の患者であっても日常生活動作を遂行する能力という点で機能が保持されている場合には、多剤

併用化学療法（適応があれば放射線療法も追加）による治療を行うべきである^{117,118}。しかしながら、高齢患者では骨髄抑制、疲労、臓器予備能の低下などの発生頻度が高くなるため、こうしたリスクを回避するべく、治療中は入念な監視を行っていく必要がある。高齢患者には、至適なケアを提供するために各患者のニーズと支援体制に十分な注意を払うことが推奨される。全体的にみれば、高齢患者の予後は同じ病期の若年患者と同程度である。

全身状態が良好（PS 0～2）な高齢患者では強度を落とした治療（例えば、エトポシド単剤）が多剤併用化学療法（例えば、プラチナ製剤＋エトポシド）より劣るということが、複数のランダム化試験によって示されている^{119,120}。限局型の高齢患者 8,637 人を対象とした最近の後ろ向き解析では、化学療法単独と比較すると化学放射線療法により生存期間が延長したことが報告された¹¹⁷。他のいくつかの治療戦略についても、SCLC の高齢患者における評価が行われている^{73,121-123}。4 サイクルのカルボプラチン＋エトポシド療法は、血中濃度時間曲線下面積（AUC）に基づくカルボプラチンの用量計算で高齢患者の腎機能低下を考慮していることから、良好な結果をもたらすようである¹²³。しかしながら、この集団では AUC 6 よりも AUC 5 でのカルボプラチン投与を目標とする方が妥当である¹²⁴。少ないコース数で dose intensity を維持した化学療法についても、高齢または衰弱患者における検討がすでに行われており、化学療法 2 サイクルで許容可能な結果が得られているものの、このアプローチを 4～6 サイクルの治療と直接比較した研究は実施されていない¹²⁵。

二次以降の治療における薬物療法

SCLC の初回治療に対する反応性は非常に良好であるが、大半の SCLC 患者は再発し、その後の治療には比較的高い抵抗性を示す^{126,127}。それらの症例では、さらなる薬物療法を施行しても生存期間中央値はわずか 4～5 ヶ月である。二次以降の薬物療法では多くの症例で有意な症状緩和が得られるものの、その奏効の可能性は初回治療から再発までの期間

の長さに大きく依存する¹²⁸。再発までの期間が 3 ヶ月未満の場合（難治性または抵抗性）は、大半の薬剤およびレジメンに対する奏効率は不良となる（10%以下）。一方、再発までに 3 ヶ月以上が経過していた場合（感受性）は、期待される奏効率は約 25%となる。一次治療の終了から 6 ヶ月を超えて再発した患者では、最初に用いたレジメンによる治療が推奨される^{6,128,129}。効果判定は、二次以降の薬物療法の 2～3 サイクル終了毎に胸部/腹部造影 CT によって行うべきである。二次以降の治療で薬物療法を受けている PS 2 の患者には、減量もしくは G-CSF または GM-CSF の投与を考慮すべきである。

第 2 相試験の結果によると、初回治療終了後 6 ヶ月以内に再発した患者に推奨される二次薬物療法の薬剤としては、ノギテカン、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、テモゾロミド、ニボルマブ、ニボルマブ＋イピリウムマブ、ビノレルビン、経口エトポシド、ゲムシタビン、CAV、ベンダムスチンなどが挙げられる（カテゴリー 2B の推奨であるベンダムスチンを除けば、いずれの薬剤もカテゴリー 2A）（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「薬物療法の原則」を参照）¹³⁰⁻¹³³。これらの薬剤は、本 NCCN ガイドラインでは望ましい順に記載されている。イホスファミドについては、当委員会のメンバーがもはや使用していないことから、最近になって削除した。

静注ノギテカン単剤と CAV レジメンのランダム化第 3 相比較試験が行われた¹³⁴。両群の奏効率および生存率はほぼ同等であったが、静注ノギテカン単剤群で毒性が少なかった。別の第 3 相試験では、対症療法と比べて経口ノギテカンにより全生存期間が延長された（26 週対 14 週）¹³⁵。ノギテカン単剤療法は、初回治療の化学療法で反応がみられた後に再発した SCLC 症例に対する二次以降の治療として、米国 FDA による承認を得ている。ノギテカンには経口用と静注用があるが、どちらの投与経路でも有効性および毒性は同程度のことであることから、どちらの製剤を使用してもよい^{135,136}。静注用ノギテカン 1.5mg/m² × 5 日については、多くの腫瘍専

門医が過度の毒性を指摘しているが、研究データによると、減量により有効性は同等のまま毒性を軽減できると示唆されている¹³⁷。再発 SCLC 患者における週 1 回のノギテカン投与の有用性については、相反するデータが得られている^{138,139}。

当 NCCN 委員会は最近、初回治療後 6 ヶ月以内に再発した患者に対する二次以降の治療選択肢としてニボルマブ単剤とニボルマブ＋イピリムマブ（どちらもカテゴリー2A）を追加した。ニボルマブとイピリムマブは、免疫系を刺激する新規の免疫療法薬であり、したがって推奨される細胞傷害性の化学療法薬とは作用機序が異なる¹⁴⁰。これらの推奨は最近の第 1/2 相試験の結果に基づくものであり、この試験では、再発 SCLC に対してニボルマブの単剤投与または様々な用量のニボルマブとイピリムマブの併用投与が行われた¹⁴¹。奏効率はニボルマブ 3mg/kg 群で 10% (10/98)、ニボルマブ 1mg/kg＋イピリムマブ 3mg/kg 群で 23% (14/61)、ニボルマブ 3mg/kg＋イピリムマブ 1mg/kg 群で 19% (10/54) であった。治療効果に PD-L1 発現量との相関は認められなかったが、SCLC では PD-L1 の発現量が NSCLC より低いことが複数の研究で示されている¹⁴¹。グレード 3 または 4 で最も頻度が高かった治療関連有害事象は下痢であった。グレード 3 または 4 の有害事象全体の頻度は約 20%で、治療関連有害事象のために治療を中止した患者は 10%未満であった。本試験の拡大コホートで得られた最新の予備的データでは、1 年全生存率はニボルマブ/イピリムマブ投与群で 42%、ニボルマブ単独投与群で 30%と報告された¹⁴²。

ニボルマブやイピリムマブなどの免疫療法薬には、従来の細胞傷害性薬剤による化学療法ではみられない特有の免疫関連有害事象（immune-mediated adverse event）との関連が認められている。そのため、医療従事者は潜在的な免疫関連有害事象の範囲を認識し、有害事象の管理法を理解して、起こりうる副作用について患者教育を行う必要がある^{143,144}。免疫関連有害事象が認められた場合は、反応の重症度に応じてステロイドを高用量で投与することが一般に推奨される。重度または生命を脅か

す免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じてニボルマブやイピリムマブの投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。

予備的なデータによると、SCLC 患者、特に脳転移を認める症例や MGMT (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) 遺伝子にメチル化がみられる症例ではテモゾロミドが有用となる可能性が示唆されている^{131,145}。化学療法感受性の再発 SCLC 患者を対象として最近実施された日本の第 3 相試験 (JCOG0605) では、シスプラチン、エトポシドおよびイリノテカンの併用により生存期間（中央値 18.2 ヶ月；95%CI、15.7–20.6）がノギテカン（12.5 ヶ月；10.8–14.9）と比較して改善したことが報告された（ハザード比 [HR] = 0.67；90%CI、0.51–0.88；P = 0.0079）。しかしながら、このアプローチは有意な毒性を伴い、二次以降の治療としては推奨されない¹⁴⁶。再発または治療抵抗性の SCLC 患者では、アムルビシンが有効な薬剤の 1 つである¹⁴⁷⁻¹⁵⁰。ただし、グレード 3～4 の毒性（主に好中球減少症）がよくみられる^{151,152}。第 3 相試験の報告によると、SCLC に対する二次治療において、治療抵抗性の患者集団以外では、アムルビシンはノギテカンと比べて全生存率を改善しなかった¹⁵³。

二次以降の薬物療法の至適な治療期間については、十分な検討は行われていないものの、その期間は通常短く、奏効例であっても蓄積毒性が問題となることは限られている。これらの理由から、二次以降の治療での薬物療法は、最良反応の達成から 2 サイクルが完了するか、病勢の進行または許容できない毒性が確認されるまで継続すべきである。PS が依然として 0～2 であれば、二次以降の更なる治療（例えば、三次治療）として薬物療法を考慮することができる。

放射線療法

診療アルゴリズムの「放射線療法の原則」の節では、主に限局型 SCLC 症例における照射線量、標的体積および正常組織への照射体積の制限値を記載しており、各推奨の裏付けとなる参考文献も紹介している。さらに、予防的全脳照射（PCI）および脳転移に対する治療についても考察されている（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインを参照）。American College of Radiology（ACR）の Appropriateness Criteria®は有用な情報源である¹⁵⁴。また NSCLC に対する診療アルゴリズムの「放射線療法の原則」が有用となる場合もある（放射線療法の一般的原則や緩和的放射線療法など）（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [www.nccn.orgで入手可能]）。本項では SCLC の放射線療法に関する NCCN の推奨の裏付けとなった試験について記載する。少数の報告において、限局型 SCLC の選択された患者に対して stereotactic ablative radiotherapy（SBRT）が有用となる可能性が示唆されているが、何らかの推奨を示すにはデータが不十分である^{155,156}。

胸部放射線療法

胸部放射線療法の追加により限局型 SCLC 患者の生存率は改善された。2,000 例以上を対象としたメタアナリシスから、限局型 SCLC に対する胸部放射線療法は、化学療法単独と比べて局所再発率を 25～30%減少させ、2 年生存率で 5～7%に相当する改善をもたらすことが示されている^{59,60}。しかしながら、従来の化学放射線療法によって限局型 SCLC 患者で長期の局所制御を達成することは、依然として困難である。

化学療法と併用する場合の放射線療法の施行時期

胸部放射線療法を施行する場合は、化学療法と放射線療法の併用方法（同時併用か逐次併用か）、放射線療法の併用時期（早期併用か後期併用か）、照射野の大きさ（治療前の腫瘍体積とするか、奏効に応じて照

射野を縮小するか）、照射線量、分割法など、いくつかの因子について評価を行う必要がある。ランダム化試験の結果に基づき、限局型 SCLC には化学療法と放射線療法の早期同時併用が推奨される。日本臨床腫瘍研究グループによるランダム化第 3 相試験において、限局型 SCLC 患者を対象とした胸部放射線療法と EP レジメンの併用治療について、逐次併用と同時併用との比較が行われた。その結果、同時併用群の方が逐次併用群よりも生存期間が長かったと報告された⁶⁸。

一方、カナダの National Cancer Institute による別のランダム化第 3 相試験では、放射線療法を化学療法の第 2 サイクルで開始する場合と第 6 サイクルで開始する場合との比較が行われ、放射線療法を早期に開始することで局所および全身制御率の改善ならびに生存期間の延長につながったことが実証された¹⁵⁷。限局型 SCLC における胸部放射線療法の施行時期については、後期同時併用や逐次併用の場合と比べて、早期同時併用とする方が小幅ではあるが有意な全生存率の改善につながることが、いくつかの系統的レビューおよびメタアナリシスにより報告されている^{158,159}。別のメタアナリシスでは、限局型 SCLC 患者で化学放射線療法をより速やかに完了する（Start of any chemotherapy until the End of Radiotherapy [SER]）ことで生存率が改善したことが示された¹⁶⁰。12 試験の患者データ（2,668 人）を用いた最近のメタアナリシスでは、化学療法と放射線療法の早期同時併用により 5 年全生存率が上昇したが（HR=0.79；95%CI、0.69–0.91）、後期同時併用と比較して重度の急性食道炎も増加したことが報告された¹⁶¹。

放射線療法の照射分割法

ECOG/Radiation Therapy Oncology Group は、EP レジメンと放射線療法との併用治療について 1 日 1 回照射と 1 日 2 回照射の比較研究を実施した¹⁶²。この試験では、412 人の限局型 SCLC 患者に対して、総線量 45Gy を 1 日 2 回として 3 週間もしくは 1 日 1 回として 5 週間で照射する化学放射線同時併用療法が施行された。そこでは 1 日 2 回照射群にお

いて生存期間がより長かったものの、同時にグレード 3~4 の食道炎の発生率が 1 日 1 回照射群と比べて上昇していた。1 日 2 回照射群と 1 日 1 回照射群のそれぞれで、生存期間中央値は 23 カ月対 19 カ月 ($P=0.04$)、5 年生存率は 26%対 16%であった¹⁶²。この試験については、2 群の照射線量が生物学的に等価ではなかった点に批判がある。

また別のランダム化第 3 相試験において、EP レジメンとの同時併用で総線量 50.4Gy、1 日 1 回の胸部放射線療法を行った場合と、同じく EP レジメンとの同時併用で休止期間を置きながら (split course) 1 日 2 回で総線量 48Gy の胸部放射線療法を行った場合との比較が行われたが、それぞれの生存率に差は認められなかった¹⁶³。しかしながら、休止期間を置く放射線療法では、各コース間での腫瘍の再増殖のために有効性が低下する可能性がある。すべてを考慮すると、1 日 2 回の放射線療法を含む集学的治療が選択されるような症例では、全身状態は非常に良好で、ベースライン時の肺機能も良好でなければならない。最近のランダム化第 3 相試験 (CONVERT) では、限局型 SCLC 患者を対象として計 45Gy の 1 日 2 回照射が計 66Gy の 1 日 1 回照射との比較で評価された¹⁶⁴。全生存期間の中央値は 2 群間で同程度であった (30 カ月対 25 カ月; 1 日 1 回群での死亡の HR=1.18 [95%CI, 0.95–1.45]; $P=0.14$)。毒性は 2 群間で概ね同様であったが、計 45Gy の 1 日 2 回照射を受けた患者では、計 66Gy の 1 日 1 回照射を受けた患者と比べてグレード 4 の好中球減少症が多くみられた (49% [129/266] 対 38% [101/263]; $P=0.05$)。

これらのランダム化試験からのデータに基づいても、SCLC に対する胸部放射線療法の至適な線量および分割法は依然として未解決である。当 NCCN 委員会は、個々の患者の特徴に応じて計 45Gy の 1 日 2 回照射または計 60~70Gy の 1 日 1 回照射を許容可能な選択肢として推奨する。例えば、1 日 2 回の胸部放射線照射は、両側縦隔リンパ節腫大のある患者には技術的に困難であり、また多くの患者と放射線治療センターにとってロジスティックス的に難しい治療となる。

限局型 SCLC に対する放射線療法

本 NCCN ガイドラインでは、T1-2, N0 を超える限局型 SCLC に対する放射線療法は化学療法と同時に施行すべきであり、化学療法の第 1 または第 2 サイクルから開始することを推奨している (カテゴリー1)。放射線療法の至適な線量およびスケジュールは確立されていない。1 日 2 回照射の放射線療法で推奨されるスケジュールは、3 週間で総線量 45Gy を分割照射 (1.5Gy を 1 日 2 回) するレジメンである (カテゴリー1)。1 日 1 回照射の放射線療法で推奨されるスケジュールは、1 日線量 2.0Gy、総線量 60~70Gy である (NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)¹⁶⁵⁻¹⁶⁷。

胸部照射の最低要件は CT を用いる三次元原体照射法である。化学放射線同時併用療法では、より毒性が低いことから、強度変調放射線療法 (IMRT) の方が三次元原体外照射療法より望ましい (NCCN 小細胞肺癌ガイドラインおよび NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)¹⁶⁸⁻¹⁷³。必要であれば、さらに進んだ技術 (4D-CT など) も使用できる (NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)。標的体積については、International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU) による報告 50 および 62 の定義を用いて、放射線治療計画の際に撮影した PET/CT 画像を基にして決定することができる^{174,175}。ただし、最初に転移がみられたリンパ節領域も照射野に含まれるように、化学療法施行前の PET/CT 画像も再検討するべきである^{167,176}。

同様の線量を採用する場合は、NSCLC に用いられる正常組織耐容線量が SCLC に対しても適切となる (NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [www.NCCN.orgで入手可能])。加速分割スケジュール (例えば、3~5 週間など) を用いる場合は、CALCB 30610/RT0G 0538 プロトコ

ルで規定された脊髄の耐容線量を指針とすることができる（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照）¹⁷⁷⁻¹⁷⁹。

進展型 SCLC に対する胸部放射線療法

転移巣が小さい進展型の患者のうち初回化学療法の施行後に完全（CR）ないしほぼ完全（near CR）な奏効が得られた一部の症例では、Jeremic ら¹⁸⁰によるランダム化試験の結果に基づき（地固め）胸部放射線療法の逐次併用の追加を考慮してもよい。この試験では、3 サイクルの EP の施行後に遠隔転移部で完全奏効が得られた患者が 1) EP を継続する群と 2) カルボプラチン+エトポシドの併用下で加速過分割照射（18 日間で 54Gy を 36 分割）を施行する群にランダムに割り付けられた¹⁸⁰。試験の結果、放射線療法の追加が全生存期間中央値の改善につながったことが判明した（17 ヶ月対 11 ヶ月）。化学療法に反応を示した進展型 SCLC 患者を対象とした Slotman らによる第 3 相試験（Dutch CREST 試験）では、地固め胸部放射線療法（10 分割で 30Gy）を追加しても主要エンドポイントの 1 年全生存率に改善がみられなかったが（33%対 28%、 $P=0.066$ ）、地固め胸部放射線療法を受けなかった患者と比較した副次解析では、2 年全生存率（13%対 3%、 $P=0.004$ ）および 6 ヶ月 PFS 率に改善が認められたことが報告された¹⁸¹。32 人の患者が地固め胸部放射線療法を受けた試験では、症状を伴う胸部再発がみられた患者がわずか 16%（5/32）であったことが報告された¹⁸²。地固め胸部放射線療法は主に、薬物療法後に胸部に残存病変を認める一方、胸腔外に薬物療法に反応した小さな転移巣がある患者で有益であると考えられる¹⁸³。

予防的全脳照射

SCLC では 50%以上の患者で頭蓋内転移が発生する。複数のランダム化試験によって、PCI が脳転移発生率の低減に有効であることが示されているが、生存率について有意な効果を示せるだけの十分な検出力を備えた研究はほとんど存在しない¹⁸⁴。PCIに関するすべての臨床試験をま

とめたメタアナリシス（症例単位のデータを使用）では、3 年間での脳転移発生率が、対照群での 58.6%に対して PCI 施行群では 33.3%と、PCI の施行によって 25%減少すると報告されている¹⁸⁵。したがって、PCI は（単に脳転移の発生時期を遅らせるのではなく）脳転移の予防につながるようである。このメタアナリシスではさらに、3 年生存率についても対照群 15.3%に対して PCI 施行群 20.7%と、PCI により 5.4%向上すると報告されている¹⁸⁵。このメタアナリシスでは、進展型 SCLC の症例数が少なかったものの、観察された有益性は限局型と進展型の双方の患者で同様の水準であった。限局型 SCLC 患者を対象とした後ろ向き研究でも、PCI が施行された患者では施行されなかった患者と比べて 2 年、5 年および 10 年生存率が高かったことが示されている¹⁸⁶。

進展型 SCLC 患者における PCI の有益性に関するデータが少ないことを踏まえ、EORTC は、化学療法に反応した進展型 SCLC 患者 286 人を対象として、PCI を施行する場合と施行しない場合を比較するランダム化試験を実施した。そのうち PCI 施行群では、対照群と比較して症候性脳転移の発生率が低く（14.6%対 40.4%）、1 年生存率が高かった（27.1%対 13.3%）¹⁸⁷。しかしながら、この研究では PCI 前の脳画像検査を必須とされず、PCI の線量や分割が標準化されなかった。日本で最近実施されたランダム化第 3 相試験では相反するデータが得られており、PCI を受けた患者における全生存期間の中央値（11.6 ヶ月 [95%CI、9.5–13.3]）は経過観察とされた患者（13.7 ヶ月 [95%CI、10.2–16.4]）と比較して改善されなかったことが明らかにされた（HR=1.27；95%CI、0.96–1.68； $P=0.094$ ）¹⁸⁸。この試験では、患者が PCI 前に MRI を受けて脳転移がないことを確認される必要があるとされ、PCI のレジメンは 10 分割で 25Gy に標準化された。さらに、この研究では、脳転移の早期治療を可能にするため、MRI による綿密なサーベイランスが求められた。

これらの相反する試験データに基づき、当 NCCN 委員会は、進展型患者における PCI に関する推奨の表現を 2018 年の更新で「PCI を考慮する」に弱めることとした。また当 NCCN 委員会は、PCI を受けない患者を対象として詳細な画像検査の推奨を追加した（本考察の「サーベイランス」を参照）。したがって、個々の患者因子に応じて PCI の施行または MRI による綿密なサーベイランスを選択することは、初回化学療法で良好な反応が得られた進展型 SCLC 患者に対する妥当な選択肢であると考えられる。

PCI が原因とされる遅発性の神経学的後遺症が確認されており、特に 1 回線量が 3Gy 以上の分割法や化学療法と PCI の同時併用法を用いた研究で多く報告されている^{189,190}。したがって、全身状態が不良（PS 3～4）な症例と精神機能に障害を来した症例では PCI は推奨されない^{191,192}。高齢（60 歳以上）にも遅発性の神経毒性との関連が報告されている¹⁹³。化学療法の完了後に低い 1 回線量で施行すれば、PCI による神経毒性を低減できる可能性がある。メマンチンは N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬で、全脳照射を受ける患者での認知機能障害の発生を遅らせる可能性がある¹⁹⁴。メマンチンが投与された患者では、認知機能低下までの期間が長かった（HR=0.78；95%CI、0.62–0.99、 $P=0.01$ ）。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、PCI を受ける患者にはメマンチンを考慮するよう推奨した。

PCI については、その施行を決定する前に患者と医師の間で対等な立場での話し合いが行われる必要がある¹⁹⁵。PCI は、完全または部分奏効が得られた限局型症例に対するカテゴリー1 の推奨であり、進展型症例に対しても考慮できる（カテゴリー2A）^{187,191}。完全切除を施行しえた場合にも、全例で PCI が推奨される（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「外科的切除の原則」を参照）。PCI での脳全体に対する望ましい線量は、25Gy の 10 日分割（1 回 2.5Gy）である（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「放射

線療法

の原則」を参照）^{185,187,196}。当 NCCN 委員会は、一部の進展型症例には短期コースの PCI（例えば、20Gy の 5 分割照射）が適切ではないかと考えている¹⁸⁷。高線量（36Gy など）の照射では、低線量（25Gy）の場合と比べて死亡率と毒性が高まる^{193,196}。また神経毒性のリスクが高まることから、PCI と薬物療法の同時併用は行うべきでなく、高い総線量（30Gy 超）の採用は避けるべきである¹⁹³。疲労、頭痛、悪心、嘔吐が PCI 施行後に最も多くみられる急性毒性作用である^{192,196}。PCI は初回治療での急性毒性が消失してから施行できる。PCI を受けていない患者には、MRI（望ましい）または造影 CT のいずれかを用いた脳画像検査による転移のサーベイランスが推奨される。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、最近の日本での試験結果¹⁸⁸に基づき、診療アルゴリズムに詳細な脳画像の推奨を追加した。

緩和放射線療法

症状を伴う局所病変（有痛性骨病変、脊髄圧迫、閉塞性無気肺）や脳転移が認められる症例では、放射線療法によって良好な症状緩和が得られる可能性がある（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインと NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [www.NCCN.org で入手可能]）¹⁹⁷⁻¹⁹⁹。骨の構造的損傷のために骨折リスクが高い症例では、整形外科的な固定術が有用となる場合がある。SCLC 症例の余命は短いことから、脊髄圧迫に対する手術は通常推奨されない。多発性脳転移が多いことから、SCLC 症例の脳転移には全脳照射が推奨される（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「放射線療法の原則」と NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照 [www.NCCN.org で入手可能]）²⁰⁰。全脳照射後には神経認知障害などの遅発性合併症が発生する可能性があるが、長期生存がまれであることから、SCLC 症例でそれらが問題になることは少ない¹⁸⁹。全脳照射の推奨線量は 30Gy の 10 日分割である²⁰⁰。PCI 後に脳転移を来した

患者では、定位手術的照射（望ましい）または全脳照射を考慮してもよい^{201,202}。

I 期 SCLC の外科的切除

SCLC の「外科的切除の原則」については NCCN SCLC アルゴリズムに記載があり、本節では、それらの NCCN による推奨の裏付けとされた研究について記載する。要約すると、本 NCCN ガイドラインでは、手術は縦隔リンパ節転移のないことが縦隔の病期診断で確認された I 期（T1-2, N0）症例のみを対象にするべきとしている²⁰³。臨床病期が T1-2, N0 を超える患者では手術は有益とならないが²⁰⁴、真の I 期と診断される症例は SCLC 症例全体の 5%未満である²⁰⁵。

SCLC における手術の役割を評価した前向きランダム化試験としては、Lung Cancer Study Group によって実施された 1 試験しか存在しない²⁰⁴。この試験ではまず、孤立性末梢性結節を有する症例を除いた限局型 SCLC 患者に、CAV による化学療法が 5 サイクル施行された。そして、この化学療法に反応がみられた患者だけが、切除術と胸部放射線療法を受ける群と胸部放射線療法のみを受ける群とにランダムに割り付けられた。治療の結果、両群の全生存率は同等となり、この状況では手術は有益でないことが示唆された。しかしながら、臨床病期が I 期（T1-2, N0, M0）の症例は被験者全体の 19%のみであった。

SCLC における手術の有益性に関するデータは、大半が後ろ向きの検討で得られたものである^{203,206-210}。それらの研究では、I 期症例における 5 年生存率は 40~60%と報告されている。ほとんどの研究で II 期以上の患者では生存率が有意に低下することから、手術は I 期症例でのみ考慮すべきと推奨されることとなった。ただし、これらの研究結果については、後ろ向きの検討につきものの選択バイアスや、施行された化学療法および放射線療法の多様性のため、その解釈には限界がある。最近のメタアナリシスでは、現在利用可能なランダム化試験のエビデンスがより詳細に報告されている²¹¹。

SEER データベースの解析でも、限局例の一部で手術が適切となることが示唆されている^{10,212}。しかしながら、SEER データベースに化学療法に関する情報が含まれていないことから、これらの研究結果の解釈には限界がある。さらに、手術施行例と手術を受けなかった全症例との生存率の比較は、選択バイアスのために本質的に困難である。究極的には、厳密な病期診断を受けた症例を対象として化学放射線同時併用療法と手術+補助化学療法を比較する試験が実施されるまでは、SCLC 症例における手術の役割を完全に解明することはできないであろう。

外科的切除を考慮している臨床病期 I 期（T1-2, N0）の症例では、切除前にリンパ節病変の存在を否定するべく、縦隔の病期評価を行うべきである²¹³。切除術の術式については、当 NCCN 委員会は肺葉切除術を推奨しており、SCLC 症例では区域切除および楔状切除は適切ではないと考えている。完全切除を施行しえた症例には、補助化学療法または化学放射線療法が推奨される^{191,208,214,215}。リンパ節転移を認めない場合は補助化学療法単独が推奨されるが、リンパ節転移を認める場合は化学療法と術後縦隔照射の同時併用療法が推奨される（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「補助療法」を参照）。当委員会は、この状況では術後縦隔照射が推奨されるという見解で一致しているが、これについてはリンパ

節サンプリング/郭清の範囲とリンパ節転移陽性の範囲に基づいて判断すべきである。ただし、この推奨を裏づけるデータは存在しない。PCI の施行により生存率が改善される可能性があることから、補助療法の終了後には、症例を選択した上で PCI を考慮すべきである（本考察の「予防的全脳照射」と NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「補助療法」を参照）¹⁸⁵。当 NCCN 委員会は、補助療法後に新たなベースライン評価を行うことを推奨している。

サーベイランス

2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、フォローアップ診察のスケジュールを改定した（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「サーベイランス」を参照）。年々再発リスクが低下することから、サーベイランスの実施頻度を減らしていく²¹⁶。当 NCCN 委員会はさらに、PCI を受けない患者を対象として、2 年間にわたる 3~4 ヶ月毎の脳 MRI（望ましい）または造影 CT の推奨も追加した。PET/CT はルーチンのフォローアップには推奨されない。SCLC の治癒症例では二次原発腫瘍の発生がしばしばみられるため、新たな肺結節の出現をみた場合は、新たな原発性肺癌についての評価を急ぐべきである^{217,218}。禁煙患者では二次原発腫瘍の発生頻度が少ないことから、SCLC では全例に禁煙を奨励すべきである（NCCN 禁煙ガイドラインを参照 [www.NCCN.orgで入手可能]）²¹⁹⁻²²¹。元喫煙者には禁煙の継続を勧めるべきである。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、該当する患者に対するサバイバーシップガイドラインも推奨した（NCCN Guidelines for Survivorship を参照 [www.NCCN.orgで入手可能]）。

要約

2018 年の更新で加えた改訂内容については、本考察に記載しているほか、診療アルゴリズムで概要を示している（NCCN 小細胞肺癌ガイドラインの「ガイドライン更新の要約」を参照）。例えば、2 つの新しい節として、1) 「病理学的評価の原則」と 2) 「小細胞肺癌の徴候と症状」を本 NCCN ガイドラインに追加した。「放射線療法の原則」の節は改訂した。当 NCCN 委員会は、化学放射線同時併用療法について三次元原体外照射療法より IMRT を支持している。限局型 SCLC の患者に対して、放射線療法の至適な線量およびスケジュールは確立されていない。しかしながら、最近の試験（CONVERT）では、45Gy（1 日 2 回）または 66Gy（1 日 1 回）のいずれを用いても全生存期間および毒性が同程度となることが報告された。当委員会は、最近の日本での試験結果に基づき、進展型患者における補助療法での PCI に関する推奨の表現を「PCI を考慮する」に弱めることとした。補助療法で PCI を受けない患者については、当 NCCN 委員会は同試験の結果に基づき、画像検査によるサーベイランスに関する詳細な推奨を追加した。

参考文献

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008692>.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>.
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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052329>.
5. 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>.
6. 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-419S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649448>.
7. Kalemkerian GP. Advances in the treatment of small-cell lung cancer. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:94-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500128>.
8. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. Oncologist 2010;15:187-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145192>.
9. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044461>.
10. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101146>.
11. 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-77S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.
12. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697879>.
13. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623258>.
14. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

15. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663995>.

16. 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-165S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649436>.

17. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol 2010;21 Suppl 7:vii65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943645>.

18. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL, Wilbur DC. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859631>.

19. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:631-638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813730>.

20. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450098>.

21. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. Chest Surg Clin N Am 1997;7:65-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001756>.

22. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779614>.

23. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957015>.

24. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353730>.

25. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8383484>.

26. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372692>.

27. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Oncologist 2012;17:756-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618570>.

28. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105757>.

29. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69:159-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034777>.

30. Travis W, Brambilla E, Burke A, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
31. 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>.
32. 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>.
33. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol 2003;30:3-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12635085>.
34. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218575>.
35. 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>.
36. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226341>.
37. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer 1997;79:1729-1736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128989>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524299>.
43. 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>.
44. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2013;11:99-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307985>.

45. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234695>.

46. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. Cancer Imaging 2011;11:253-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245990>.

47. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition: Springer International Publishing; 2016:1-1024.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555588>.

51. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310768>.

52. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060487>.

53. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258700>.

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

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

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

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

58. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954>.

59. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331787>.

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

61. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488124>.

62. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997406>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411>.

66. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309370>.

67. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114657>.

68. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018>.

69. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602352>.

70. 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>.

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

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

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

74. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473169>.

75. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784874>.

76. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349543>.

77. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648503>.

78. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779613>.

79. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978445>.

80. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. J Clin Oncol 1999;17:1794-1801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561217>.

81. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594317>.

82. 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>.

83. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595712>.

84. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181777>.

85. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334539>.

86. 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>.

87. 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>.

88. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15923572>.

89. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304763>.

90. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023692>.

91. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/526911>.

92. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648142>.

93. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310103>.

94. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1846406>.

95. 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:

96. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410110>.

97. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083704>.

98. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010043>.

99. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561291>.

100. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/194691>.

101. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824707>.

102. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931470>.

103. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8247036>.

104. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637255>.

105. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847968>.

106. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156>.

107. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140132>.

108. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720426>.

109. 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>.

110. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502556>.

111. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875975>.

112. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826110>.

113. 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>.

114. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688059>.

115. 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>.

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

117. 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>.

118. 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>.

119. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774567>.

120. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106647>.

121. 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 $\geq$ 70 years. J Clin Oncol 2004;22:1872-1877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15143079>.

122. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586913>.

123. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550152>.

124. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506300>.

125. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9779708>.

126. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819917>.

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

128. 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>.

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

130. 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>.

131. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228633>.

132. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2007;2:348-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409809>.

133. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697880>.

134. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080612>.

135. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135646>.

136. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513814>.

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

138. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399850>.

139. 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: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/7083.

140. 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>.

141. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269741>.

142. 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: [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31687-2/abstract](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31687-2/abstract).

143. 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>.

144. 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>.

145. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194640>.

146. 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>.

147. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842373>.

148. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385980>.

149. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854562>.

150. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135647>.

151. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225927>.

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

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

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

155. 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>.

156. 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>.

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

158. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570087>.

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

160. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949169>.

161. 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>.

162. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>.

163. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234027>.

164. 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>.

165. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738309>.

166. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529774>.

167. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145163>.

168. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23920393>.

169. 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:

<http://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>.

170. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.

171. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.

172. 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:

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

173. 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>.

174. 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:

<http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62>.

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

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

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

177. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703313>.

178. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950881>.

179. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934273>.

180. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561263>.

181. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230595>.

182. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930323>.

183. 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>.

184. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707405>.

185. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441603>.

186. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117355>.

187. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699816>.

188. 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>.

189. 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 (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). Ann Oncol 2011;22:1154-1163. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139020>.

190. 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:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353159>.

191. 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>.

192. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047288>.

193. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800380>.

194. 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>.

195. Pechoux CL, Sun A, Slotman BJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e277-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396646>.

196. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386548>.

197. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520448>.

198. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277118>.

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

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

201. 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>.

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

203. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975913>.

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

205. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156001>.

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

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

208. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632826>.

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

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

211. 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>.

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

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

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

215. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867769>.

216. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24503787>.

217. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799009>.

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

219. 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:

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

220. 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:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9703291>.

221. 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:

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