



小細胞肺癌 SCLC 診療與 藥物治療完整臨床實務手冊

前言：

本指引彙整小細胞肺癌 (SCLC) 之流行病學、病理分類、分期預後，以及從侷限期至廣泛期的完整治療策略。內容涵蓋放射治療、化療、免疫療法與後線標靶與化療的詳細建議，並特別收錄關鍵臨床試驗數據與副作用管理細節，旨在提供醫療專業人員最詳盡的決策輔助。

目錄：

第一章、小細胞肺癌概論與流行病學.....	2
第二章、臨床表現、病理診斷與免疫組織化學.....	3
第三章、分期系統與初始評估	6
第四章、侷限期 (LIMITED-STAGE) SCLC 之治療指引.....	8
第五章、廣泛期 (EXTENSIVE-STAGE) SCLC 之治療指引.....	13
第六章、後續治療與支持性照護	15
第七章、預防性放射線治療	18
結論與展望	20
REFERENCES:.....	20

第一章、小細胞肺癌概論與流行病學

1.1 疾病特徵與流行病學數據

- **流行病學**。小細胞肺癌 (SCLC) 是一種侵襲性極強的神經內分泌腫瘤。⁽¹⁾根據國民健康署所公布的 2022 年癌症登記報告統計，在台灣約占所有肺癌病例的 7%~8%，相較於 1990 年代的 15% 已有明顯下降。SCLC 患者約 90% 為男性，且有高齡化的分布，診斷中位年齡約在 65-70 歲之間。⁽²⁾
- **SCLC 的病理特徵**。其倍增時間極短、生長分數高以及早期發生廣泛轉移。在台灣約 75%~85% 的 SCLC 患者初次診斷時已是廣泛期 (extensive stage)，僅約四分之一的患者處於局限期 (Limited Stage)，即疾病侷限於胸腔內。儘管 95% 的小細胞癌起源於肺部，但它也可發生於肺外部位，如鼻咽、胃腸道及泌尿生殖道。肺外小細胞癌與肺小細胞癌具有相似的臨床表徵，同樣具有廣泛轉移的高潛力。⁽²⁾

1.2 吸菸與預後關聯

- 大多 SCLC 病例與吸菸有強烈關聯。確診後持續吸菸的 SCLC 患者，其治療毒性顯著增加且存活期縮短。因此，指引強烈建議對所有 SCLC 及其他高惡性度神經內分泌癌患者進行戒菸諮詢與介入措施。對於既往吸菸者，應強烈鼓勵保持戒菸狀態。⁽¹⁾

1.3 篩檢的侷限性

- 雖然低劑量電腦斷層 (LDCT) 篩檢已被證實能降低 NSCLC 的高風險族群死亡率，但其對 SCLC 的效益較不明確。由於 SCLC 的侵襲性本質，患者常在年度篩檢的間隔期內發展出有症狀的疾病，限制了篩檢降低死亡率的潛力。然而，符合肺癌篩檢資格的高風險族群仍應接受篩檢，因其對降低 NSCLC 死亡率仍有益處。⁽¹⁾

第二章、臨床表現、病理診斷與免疫組織化學

2.1 臨床表現與轉移模式

小細胞肺癌 (SCLC) 臨床表現與併發症總覽

腫瘤特徵與肺部表現



腫瘤分布：通常為巨大的肺門腫塊 (Hilar mass) 與縱膈淋巴結腫大 (Mediastinal lymphadenopathy)。周邊單一結節罕見。



持續性咳嗽：腫瘤阻塞支氣管。



喘鳴 (Wheezing) / 阻塞性肺炎：呼吸道阻塞。



呼吸困難 (Dyspnea) / 胸痛：腫瘤侵犯肺門與縱膈。



咳血：腫瘤侵犯。

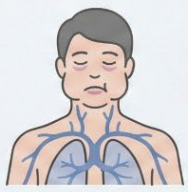


聲音沙啞：喉返神經受壓迫。



吞嚥困難：食道受壓迫。

嚴重併發症：上腔靜脈症候群 (SVCS)



成因：巨大的縱膈腔淋巴結壓迫上腔靜脈。

症狀：面頸部及上肢水腫、發紺、前胸壁靜脈怒張。

處置：緊急放射治療或化學治療介入。

神經內分泌副腫瘤症候群 & 轉移症狀

—— 神經內分泌副腫瘤症候群 (可先於癌症出現) ——



抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) (發生率高)：腫瘤分泌ADH，稀釋性低血鈉。
處置：液體限制，考慮Demeclocycline或血管加壓素受體拮抗劑。



庫欣氏症候群 (Cushing Syndrome)：腫瘤分泌ACTH，高皮質醇血症。
處置：針對SCLC抗腫瘤治療。



Lambert-Eaton 肌無力症候群 (LEMS)：自體抗體攻擊突觸前VGCC，近端肢體無力，活動後短暫改善。
處置：神經科會診，VGCC抗體檢測，考慮Amifampridine。



副腫瘤腦脊髓炎：自體免疫攻擊中樞神經系統。
處置：早期神經科會診及副腫瘤抗體篩檢。

—— 廣泛轉移症狀 ——



全身症狀：體重減輕、衰弱、骨痛、神經系統受損 (頭痛、意識混亂、肢體無力等)。



腹腔轉移：腹痛、黃疸、發燒、大小便失禁等。

- **肺部腫瘤分布。** SCLC 患者通常表現為巨大的肺門腫塊 (Hilar mass) 與縱膈淋巴結腫大 (Mediastinal lymphadenopathy)。周邊單一結節且無中央淋巴結腫大的表現極為罕見。⁽¹⁾
- **肺部症狀。** 腫瘤阻塞支氣管可引起持續性咳嗽、喘鳴 (wheezing) 或阻塞性肺炎。隨著腫瘤侵犯肺門與縱膈腔，患者常出現呼吸困難 (dyspnea)、胸痛及咳血。⁽³⁾
- **周遭器官壓迫。** 若喉返神經受壓迫可導致聲音沙啞，食道受壓迫則引起吞嚥困難。
- **上腔靜脈症候群 (Superior Vena Cava Syndrome, SVCS)。** 巨大的縱膈腔淋巴結轉移可能壓迫上腔靜脈，導致上腔靜脈症候群，表現為面部、頸部及上肢的水腫、發紺，以及前胸壁靜脈怒張。這在 SCLC 患者中較 NSCLC 更為常見，往往需要緊急的放射治療或化學治療介入。
- **轉移症狀。** 患者常伴隨廣泛轉移的症狀，如體重減輕、衰弱、骨痛及神經系統受損。若轉移到腹腔可能有腹痛、眼睛或皮膚發黃、灼熱刺痛感、發燒、肌肉無力、大小便失禁等症狀。
若轉移到腦部則可能有頭痛、意識混亂、言語不清、協調性差或肢體無力等症狀。

2.2 神經內分泌副腫瘤症候群 (Paraneoplastic Syndromes)

- SCLC 以伴隨多種神經與內分泌副腫瘤症候群而聞名，這些症狀有時先於癌症確診出現，且與腫瘤負荷量未必成正比。⁽¹⁾
- **內分泌症狀病因：**癌細胞所分泌的異位性胜肽激素 (Ectopic peptide hormone)，如荷爾蒙一樣作用於遠端器官，造成如抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 或是庫欣氏症候群 (Cushing Syndrome)。若抗腫瘤治療成功，相關症狀通常具可逆性，可隨之緩解。⁽⁴⁾
- **神經學症狀病因：**由針對癌細胞所表現之神經蛋白，進而觸發的抗體或細胞中介免疫反應。這些自體免疫反映可能導致 Lambert-Eaton 肌無力症候群或是腦脊髓發炎。

表 2：常見的神經內分泌副腫瘤症候群

症候群	機制與病理生理	臨床特徵與處置建議
抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH)	腫瘤異位分泌血管加壓素 (Vasopressin/ADH)，導致腎臟水分再吸收增加，引起稀釋性低血鈉。	發生率高於庫欣氏症候群。首選治療為液體限制。若低血鈉難治，可考慮使用 Demeclocycline 或血管加壓素受體拮抗劑 (如 Tolvaptan, Conivaptan)。需注意化療 (如 Cisplatin) 本身也可能加重低血鈉。
庫欣氏症候群 (Cushing Syndrome)	腫瘤異位分泌促腎上腺皮質激素 (ACTH)。	表現為高皮質醇血症相關症狀。主要治療為針對 SCLC 的抗腫瘤治療。
Lambert-Eaton 肌無力症候群 (LEMS)	針對突觸前神經末梢電壓閘控鈣離子通道的自體抗體阻礙乙醯膽鹼釋放。	表現為近端肢體無力 (尤其是下肢)，活動後可能短暫改善。診斷需結合神經科會診及 VGCC 抗體檢測。治療可考慮使用 Amifampridine。
副腫瘤腦脊髓炎 (Paraneoplastic Encephalomyelitis)	自體免疫反應攻擊中樞神經系統。	可能在 SCLC 確診前出現。建議早期進行神經科專科會診及全面的副腫瘤抗體篩檢 (Paraneoplastic antibody)。

2.3 病理學診斷與鑑別

- **SCLC 屬於高惡性度神經內分泌癌 (High-grade neuroendocrine carcinoma)**。其典型的組織學特徵 (H&E 染色) 包括：小藍圓細胞、細胞質稀少、核質比高 (high N/C ratio)、染色質呈細顆粒狀且核仁不明顯或缺失。⁽¹⁾

2.3.1 免疫組織化學 (IHC) 的關鍵角色

由於 SCLC 的活檢樣本常遭受擠壓 (Crush artifact) 或出現大片壞死，單靠 H&E 染色有時難以與其他小藍圓細胞腫瘤區分，因此 IHC 染色至關重要。⁽¹⁾

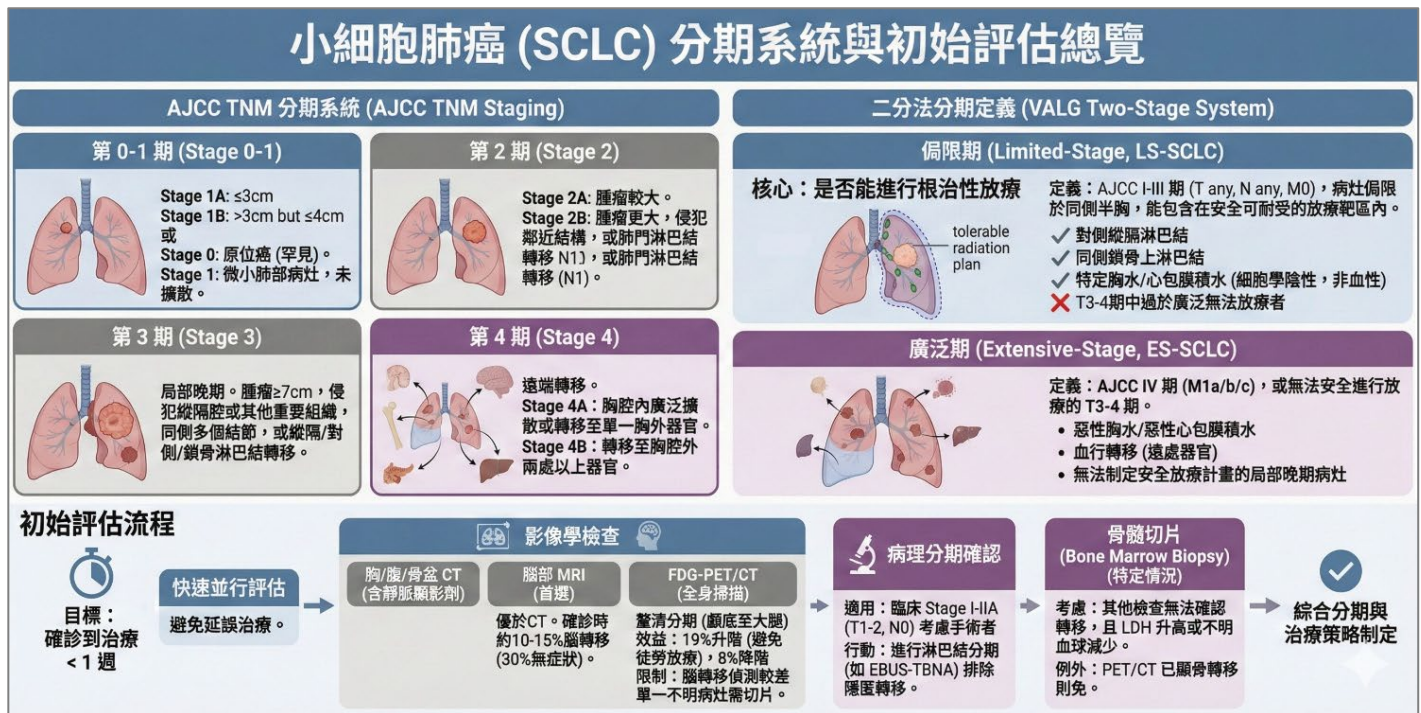
- **神經內分泌標記 (Neuroendocrine Markers)：**
 - **INSM1 (Insulinoma-associated protein 1)**：最標誌性的標記，其在 SCLC 中的敏感性與特異性極高 (約 95% SCLC 陽性)。
 - **CD56 (NCAM)、Chromogranin A、Synaptophysin**：傳統神經內分泌標記。需注意約 10% 的 NSCLC 也可能表達這些標記，因此不能單獨依賴這些標記進行診斷。
- **上皮標記：**
 - **Cytokeratin (AE1/AE3, CAM5.2)**：幾乎所有 SCLC 均呈陽性，通常呈現核旁點狀分佈。
 - **TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1)**：約 85-90% 的 SCLC 為陽性。
- **鑑別診斷標記：**
 - **Ki-67 (Proliferation index)**：SCLC 的 Ki-67 指數極高 (通常 >50-80%)，這有助於與典型類癌 (Typical Carcinoid) 及非典型類癌 (Atypical Carcinoid) 區分，後者的增殖指數顯著較低。(註：Carcinoid 為生長緩慢的神經內分泌腫瘤)
 - **p63 / p40**：通常為陰性，用於排除鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma)。但在 SCLC 中可能呈侷灶性陽性。
 - **Napsin A**：通常為陰性，用於排除腺癌 (Adenocarcinoma)。

2.3.2 困難診斷與分子檢測

- 對於形態學高度疑似 SCLC 但傳統神經內分泌標記全陰性的病例，NCCN 建議可考慮檢測 **POU2F3**。此外，雖然 SCLC 的治療通常不依賴驅動基因，但對於**無吸菸史或輕度吸菸者**，NCCN 專家小組強烈建議考慮進行全面的分子基因檢測，以排除轉化型 SCLC (如 EGFR 突變肺癌經 TKI 治療後轉化) 或其他罕見亞型，因為這可能改變治療策略。⁽¹⁾

第三章、分期系統與初始評估

- NCCN 指引採用 AJCC TNM 分期系統 (第 8 版) 與傳統的 退伍軍人管理局肺癌研究小組 (VALG) 二分法 相結合的方式進行臨床決策。⁽¹⁾



3.1 AJCC TNM 分期系統

SCLC 的 TNM 分期範圍從第 0 期到第 4 期。癌症生長與擴散的情況越嚴重，期別就越高。

- **第 0 期 (Stage 0)**：癌症僅侷限於氣道內 (原位癌)，臨床上極為罕見。
- **第 1 期 (Stage 1)**：腫瘤包含一個微小的肺部病灶，且尚未擴散至身體其他部位。
 - **第 1A 期**：腫瘤最大徑為 3 公分或更小 (約葡萄大小)。
 - **第 1B 期**：腫瘤較大，但最大徑不超過 4 公分 (約核桃大小)。
- **第 2 期 (Stage 2)**：
 - **第 2A 期**：特徵與第 1 期相似，但腫瘤較大，最大徑可達 5 公分 (約檸檬大小)。
 - **第 2B 期**：腫瘤更大 (最大徑可達 7 公分，約桃子大小)，或者腫瘤已開始侵犯鄰近結構，或在同一肺葉內出現多個腫瘤結節。此外，若單一肺部腫瘤不超過 5 公分且已擴散至肺門內淋巴結 (N1)，亦歸類為第 2B 期。
- **第 3 期 (Stage 3)**：此期別局部晚期 (Locally advanced) 癌症，進一步細分為 3A、3B

或 3C 期。其臨床特徵多包含以下狀況：

- 腫瘤最大徑達 7 公分或更大。
- 已明顯侵犯縱隔腔或其他重要組織。
- 同一側不同肺葉內出現多個腫瘤結節。
- 已擴散至縱隔淋巴結 (位於兩肺之間)、對側肺門或鎖骨附近之淋巴結。
- **第 4 期 (Stage 4)：**癌細胞已發生遠端轉移，擴散至主腫瘤之外的遠端部位。
 - **第 4A 期：**已在胸腔內廣泛擴散 (如惡性肋膜積液)，或僅轉移至胸腔外的一處器官。
 - **第 4B 期：**已轉移至胸腔外至少兩處以上的器官或部位。

3.3 二分法分期定義 (The Two-Stage System)

這是決定 SCLC 治療策略的最核心分類，將決定病人是否能進行根治性放療合併化療。若病人為廣泛期 SCLC 則預後相當差，5 年存活率在 5~10% 之間。

1. 侷限期 (Limited-Stage, LS-SCLC)：⁽¹⁾

- **定義：**AJCC 第 I 至 III 期 (T any, N any, M0)，且病灶侷限於同側半胸，能被包含在一個安全且可耐受的放射治療計畫靶區 (Tolerable radiation plan) 內。
- **關鍵細節：**
 - 排除 T3-4 期中由於多發性肺結節過於廣泛，或腫瘤/淋巴結體積過大導致無法制定安全放療計畫的病例。
 - 對側縱膈淋巴結 (Contralateral mediastinal nodes)：通常歸類為侷限期。
 - 同側鎖骨上淋巴結 (Ipsilateral supraclavicular nodes)：通常歸類為侷限期。
 - 對側肺門與鎖骨上淋巴結：歸類具爭議，需評估其是否能被包含在安全放療野內。
 - **胸水/心包膜積水：**若細胞學檢查為陰性，且非血性、非滲出液，臨床判斷與腫瘤無關，則不影響分期。若細胞學陰性但屬滲出液 (Exudate)，臨床上仍應極度小心，必要時需進行胸腔鏡檢查以確保不漏掉擴散期 (ES) 的證據。

2. 廣泛期 (Extensive-Stage, ES-SCLC)：

- **定義：**AJCC 第 IV 期 (M1a/b/c)，或無法安全進行放療的 T3-4 期。
- 包括惡性胸水、惡性心包膜積水或血行轉移。

3.3 初始評估流程

由於 SCLC 惡化極快，評估與檢查應快速進行，並盡可能**並行**以避免因病情惡化而延誤治療(確診到治療應小於 1 週)。(1)

- 影像學檢查：
 - 胸部/腹部/骨盆 CT：需含靜脈顯影劑。
 - **腦部 MRI**：優於 CT。SCLC 確診時約 10-15% 患者有腦轉移，且其中 30% 無症狀。NCCN 指引建議 MRI 為首選腦部評估工具。(1)
 - **FDG-PET/CT**：建議用於釐清分期(全身掃描，從顱底至大腿中段)。
 - **效益**：PET/CT 可使約 19% 的患者從侷限期「升階」為廣泛期，從而避免了徒勞的局部根治性放療；另有 8% 患者可能「降階」。
 - **限制**：對於腦轉移的偵測，PET 不如 MRI。對於 PET 顯示的單一或不明確轉移病灶，若其存在會改變治療策略，建議進行病理切片確認。
- 病理分期確認：
 - 對於臨床評估為 **Stage I-IIA (T1-2, N0)** 的患者，若考慮手術，必須進行病理淋巴結分期(如 EBUS-TBNA 或縱膈腔鏡)以排除隱匿性淋巴結轉移。
 - **骨髓切片**：現代影像學下，僅在其他檢查無法確認轉移、且 LDH 升高或出現未明原因的血球減少(如有核紅血球出現)時才考慮進行。若 PET/CT 已顯示骨轉移，則無需骨髓切片。

第四章、侷限期 (Limited-Stage) SCLC 之治療指引

- LS-SCLC 的治療目標為治癒。主要手段為化療結合放射治療 (Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT)。僅有極少數真正的 Stage I-IIA 病人接受手術才具效益。(1)

小細胞肺癌侷限期 (Limited-Stage SCLC, LS-SCLC) 治療總覽

標準治療基石：同步放化療 (cCRT) (Category 1)

治療目標：治癒 (Curative Intent)

全身性化療 (Systemic Chemotherapy)



首選：Cisplatin/Carboplatin + Etoposide (EP療法)

關鍵試驗結果

NLCSG試驗：EP組2年存活率14% > CEV組6% (EP為首選)
統合分析：Cisplatin與Carboplatin療效相當 (mOS約9.5個月)

胸腔放射治療 (Thoracic RT)



加速超分割 (Hyperfractionated Accelerated):
45 Gy, BID, 3週 (Category 1)

常規分割 (Conventionally Fractionated RT):
60-70 Gy, QD, 6-7週 (替代標準)

關鍵試驗結果

INT 0096試驗 (BID vs QD)：45 Gy BID組5年存活率26% > 45 Gy QD組16% (但食道炎較高)
CONVERT/CALGB 30610試驗 (QD高劑量 vs BID)：mOS無顯著差異，60-70 Gy QD為替代標準

合併治療時程 (Timing)

建議化療第一或第二週期內
同時開始放療

極早期 (Stage I-IIA, T1-2 N0) 手術治療角色 (Category 2A)

僅適用於少數 (<5%) 經病理確認淋巴結陰性、無吸菸史小病灶患者。

術式：肺葉切除 + 縱膈淋巴結清掃 (不建議全肺切除)

術後輔助治療：R0切除/N0 -> 輔助化療 (Cis/Eto)；
R0切除/N+ -> 輔助化療 + 縱膈放療；
R1/R2切除 -> 術後同步放化療。
不適合手術者：
SABR + 輔助化療

鞏固免疫治療 (Consolidation Immunotherapy) (Category 1)



對於cCRT後未惡化患者：
Durvalumab 鞏固治療 (持續至疾病惡化或2年)

關鍵試驗結果 (ADRIATIC試驗)

Durvalumab組 mOS 55.9個月 > 安慰劑組 33.4個月 (HR 0.73)
Durvalumab組 mPFS 16.6個月 > 安慰劑組 9.2個月 (HR 0.76)
首次確立免疫治療在LS-SCLC鞏固期的價值

4.1 極早期 (Stage I-IIA) 的手術治療角色

僅有少數 (<5%) SCLC 患者在確診時為真正的 Stage I-IIA (T1-2, N0)。

- **手術適應症**：經病理確認淋巴結陰性 (N0) 的 T1-2 期患者，對於無吸菸史且活檢提示 SCLC 的小病灶，應積極考慮手術切除，因為這可能是被誤診的類癌 (Carcinoid)。
- **術式建議**：肺葉切除術 (Lobectomy) 合併縱膈淋巴結清掃。不建議全肺切除 (Pneumonectomy)，若需全肺切除則應轉向放化療。
- **術後輔助治療**：
 - R0 切除且病理 N0：輔助化療 (Cisplatin + Etoposide)。
 - 病理 N+ (淋巴結陽性)：輔助化療 + 縱膈放射治療 (Concurrent 或 Sequential)。
 - R1/R2 切除：術後同步放化療 (Chemoradiation)。
- **SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy) 的角色**：對於不適合手術或拒絕手術的 Stage I-IIA 患者，立體定位消融放療 (SABR) 接續輔助化療是合理的選擇 (Category 2A)。

4.2 侷限期標準治療-同步放化療 (Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT)

- **首選**：對於絕大多數侷限期患者 (非手術候選者)，同步放化療是治療基石 (Category 1)。
- **化療合併胸腔放療的早期研究實證**：Pignon 等人的早期統合分析，研究了 13 項隨機

試驗共 2,103 名局限期小細胞肺癌 (LS-SCLC) 患者接受胸腔放射治療之差異。結果顯示化療合併胸腔放射治療，相較於單純接受化療，相對死亡風險為 0.86 ($p < 0.001$)，3 年存活率的絕對差異為 5.4%。此統合分析證實了化療合併胸腔放療在局限期 SCLC 的標準地位。⁽⁵⁾

4.2.1 CCRT 中的化療方案

- 首選 (Preferred)：Cisplatin + Etoposide (EP 療法)。
 - **早期研究實證**：由挪威肺癌研究小組 (NLCSG) 執行的一項隨機分派試驗，探討了局限期 SCLC 治療中的化療方案。436 名患者被隨機分配至 EP (Etoposide + Cisplatin) 或是 CEV (Cyclophosphamide + Epirubicin + Vincristine) 療法共五個療程，兩組都於第 3 週期同步接受胸部放射治療 (TRT)。⁽⁶⁾
 - 結果顯示，EP 組的 2 年與 5 年存活率 (14%與 5%) 均顯著高於 CEV 組 (6% 與 2%)。此試驗奠定了 EP 療法在 CCRT 的地位。
- Cisplatin 與 Carboplatin 療效相當，可依副作用考量互相替換。
 - 在一項納入 663 名 SCLC 患者的統合分析中 (其中 32% 為局限期 SCLC，68% 為廣泛期 SCLC，含 cisplatin 化療與含 Carboplatin 化療在下列指標上均無顯著差異：客觀反應率 (ORR): 67% vs. 66%；無惡化存活期中位數 (mPFS): 5.5 vs. 5.3 個月；整體存活期中位數 (mOS): 9.6 個月 vs. 9.4 個月。兩種鉑類藥物在 SCLC 可視為等效。⁽⁷⁾
 - **副作用差異**：Cisplatin 神經與腎毒性較高，而 Carboplatin 則是血液毒性高。
- **合併治療時程**。建議在化療的第一或第二週期內同時開始放射治療。
- **G-CSF/GM-CSF 之使用**。G-CSF/GM-CSF 在同步放化療期間通常不推薦使用 (Category 1 不推薦 GM-CSF)，以避免加重血小板低下或肺毒性風險。⁽¹⁾

4.2.2 CCRT 中的放射治療方案 (Thoracic RT)

放射治療的劑量與分割方式是爭論焦點，NCCN 指引提供了兩種標準選項。目前以**常規分割**為主：

1. **加速超分割 (Hyperfractionated Accelerated RT)**：
 - 加速實驗組 (BID): 總劑量 45 Gy，分 30 次照射 (1.5 Gy/次，每日兩次)，為期 3 週。
 - **對照組 (QD)**: 總劑量 45 Gy，分 25 次照射 (1.8 Gy/次，每日一次)，為期 5 週。
 - **實證**：基於 INT 0096 試驗，此加速方案與對照相比，其 5 年存活率顯著優於對照組 (26% vs 16%)，雖然加速組別的 3 級以上食道炎發生率較高，但仍被視為 Category

1 的標準。

- **缺點**：每日兩次的放射治療在實務操作上相當困難，病人較難以配合。⁽⁸⁾

2. 常規分割 (Conventionally Fractionated RT)：

- 放射療程：60-70 Gy，每日一次 (QD)，6-7 週完成 (2.0 Gy/fraction)。
- **實證**：基於 **CONVERT 試驗**。該試驗比較了 66 Gy QD 與 45 Gy BID。結果顯示兩者的整體存活其中位數無顯著差異 (mOS: 25 個月 vs 30 個月; $P=0.38$)，但 QD 的四級以上嗜中性白血球低下顯著低於 BID 組別 (49% vs 38%, $p=0.05$)。雖然未能證明 66 Gy QD 療效優於 45 Gy BID，但 66 Gy QD 的毒性特徵是更可以接受的。⁽⁹⁾
- **CALGB 30610 (RTOG 0538) 試驗**：比較 70 Gy QD 與 45 Gy BID，結果同樣顯示整體存活中位數相當 (mOS: 30.5 個月 vs 28.5 個月)。⁽¹⁰⁾
- **結論**：由於每日兩次放療在後勤操作上的困難，每日一次的高劑量方案 (60-70 Gy) 在美國廣泛被接受作為替代標準。

4.3 鞏固免疫治療 (Consolidation Immunotherapy)

- **CCRT 後的 Durvalumab 鞏固療法**。NCCN 指引建議，對於在完成同步放化療 (CCRT) 後未出現疾病惡化的侷限期 SCLC 患者，應給予 **Durvalumab** 作為鞏固治療。(Category 1)⁽¹⁾

4.3.1 Durvalumab 鞏固療法-ADRIATIC 試驗深度解析

- **背景與臨床意義**：過去數十年，LS-SCLC 的標準治療僅為 CCRT，且後續的免疫鞏固治療試驗 (如 STIMULI) 均以失敗告終。而 **ADRIATIC 試驗** 是一項里程碑式的第三期試驗，其結果首次確立了免疫治療在 LS-SCLC 於鞏固期的價值。⁽¹¹⁾
- **試驗設計**：納入 730 名 Stage I-III 侷限期 SCLC 患者 (PS 0-1)，患者已完成 CCRT (含鉑類+Etoposide 及胸部放療)，且影像學確認無疾病惡化。
 - 隨機分配 (1:1:1) 至三組 (1) Durvalumab 單藥組 (1500 mg Q4W)、(2) 安慰劑組、(3) Durvalumab + Tremelimumab 組 (此組數據尚未完全成熟，非本指引主要分析對象)。並持續治療至疾病惡化或最長 24 個月。
 - 預防性腦部照射 (PCI) 為選用，需在隨機分組前完成。
- **關鍵療效數據**：
 - **整體存活期中位數 (mOS)**：Durvalumab 組為 55.9 個月，顯著優於對照組的 33.4 個月 (HR: 0.73 ; $P=0.0104$)。

- 無惡化存活期中位數 (mPFS) 16.6 個月，顯著優於對照組 9.2 個月(HR: 0.76; P=0.0161)。
- 3 年存活率：Durvalumab 組約為 56.5%，安慰劑組為 47.6%。
- PCI 與 durvalumab 的施打順序：NCCN 指引建議，若臨床決定進行 PCI，應在開始 Durvalumab 鞏固治療之前完成，以避免潛在的神經毒性疊加或治療延遲。

4.3.2 Atezolizumab 鞏固療法的失敗-Alliance LU005 試驗

- 試驗設計：納入 730 名 Stage I-III 侷限期 SCLC 患者，並於分組前先接受一個週期的化學治療(含鉑類/Etoposide)，隨後以 1:1 隨機分配至單純 CCRT 或 CCRT 合併 Atezolizumab (1200 mg IV Q3W)，最高給藥 17 個週期。(28)
- 關鍵療效數據-整體存活期中位數 (mOS)：CCRT 組為 39.5 個月；Atezolizumab + CCRT 組為 33.1 個月 (HR: 1.11, 95% CI: 0.85–1.45)，未達到統計顯著差異。
- 結論：Alliance LU005 試驗證實於 CCRT 中加入 atezolizumab 並加上期鞏固療法，無法延長整體存活期。

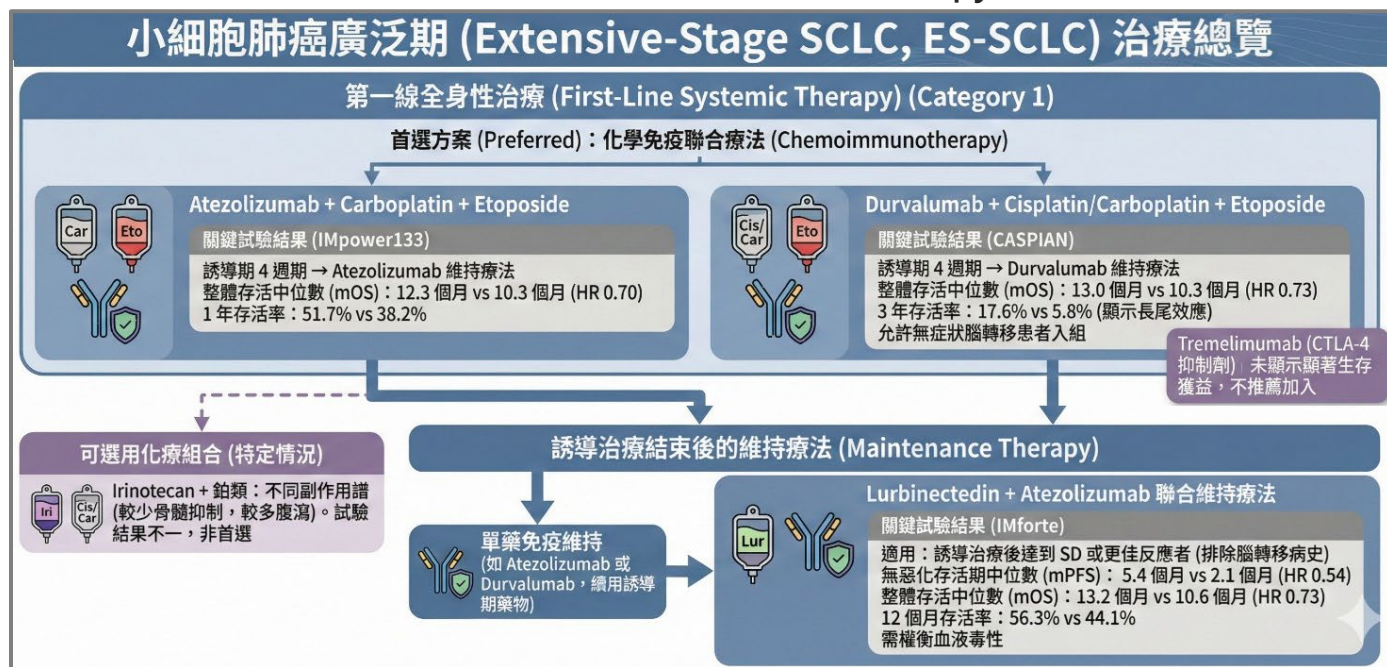
表 4: NCCN 指引侷限期 SCLC 進行 CCRT 時/以後建議的全身性療法

時機	全身性療法	關鍵研究	存活率/時間
CCRT 中含併胸腔放射治療	Cisplatin 75 mg/m ² D1; Q21~28D*4 療程 Etoposide 100 mg/m ² D1, 2, 3;	Sundstrøm et al. trial ⁽⁶⁾	2 年: 14% 5 年: 5%
	Cisplatin 60 mg/m ² D1 ; Q21~28D*4 療程 Etoposide 120 mg/m ² D1, 2, 3	INT 0096 ⁽⁸⁾	5 年: 26% (加速 RT) vs 16%
	Carboplatin (AUC) 5~6 D1 ; Q21~28D*4 療程 Etoposide 100 mg/m ² D1, 2, 3	Rossi et al. MA ⁽⁷⁾	mOS: 9.4 個月
CCRT 後且無疾病惡化	Durvalumab 1500 mg D1 Q28D (持續 2 年或直到復發)	ADRIATIC ⁽¹¹⁾	mOS: 55.9 個月

MA: meta-analysis

第五章、廣泛期 (Extensive-Stage) SCLC 之治療指引

- 廣泛期 SCLC 的主要治療目標為緩解症狀、改善生活品質與延長壽命。標準治療已由單純化療轉向化學免疫聯合療法 (Chemoimmunotherapy)。



5.1 第一線全身性治療-化療合併免疫療法 (Chemoimmunotherapy)

- NCCN 推薦的首選方案 (Preferred) 均為含鉑化療合併 PD-L1 抑制劑 (Category 1)。⁽¹⁾
- 可選用的免疫療法包括：Atezolizumab 或是 durvalumab。
- 而化療組合首選：EP 療法 (Etoposide + Cisplatin/Carboplatin)。

5.1.1 Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide

- **IMpower133 試驗**證實於含鉑化療中加上 atezolizumab 並持續維持療法，能顯著延長廣泛期 SCLC 之整體存活率。⁽¹²⁾
 - **試驗設計**：403 例初治 ES-SCLC 患者，隨機接受 Carboplatin + Etoposide 加上 Atezolizumab 或安慰劑，誘導期 4 週期，隨後接受 Atezolizumab 維持療法 (1200 mg Q3W) 直到疾病復發或副作用無法耐受。
 - **整體存活中位數**：12.3 個月 vs 10.3 個月 (HR: 0.70; P=0.007)。

- 1 年存活率：51.7% vs 38.2%。
- 長期追蹤顯示 atezolizumab 組別 5 年存活率為 12%，但由於人數過少無足夠對照組之 5 年存活率資料。

5.1.2 Durvalumab + Cisplatin/Carboplatin + Etoposide

- **CASPIAN 試驗**證實含鉑化療中加上 durvalumab 並持續維持療法，能顯著延長廣泛期 SCLC 之整體存活率。且長期追蹤結果顯示免疫治療組有較佳之長尾效應。⁽¹³⁾
 - **試驗設計**：納入 537 位新診斷廣泛期 SCLC 患者，並隨機分派到 Durvalumab + 鉑類/Etoposide 或是鉑類/Etoposide 單純化療四療程。其中實驗組亦有維持期 durvalumab。
 - 整體存活中位數：13.0 個月 vs 10.3 個月 (HR: 0.73; P=0.0047)。
 - **3 年存活率**: Durvalumab 組顯著較高 (17.6% vs 5.8%, HR: 0.81, P=0.02)，顯示其長尾效應。
 - **適用合併療法更廣**：該試驗允許使用 Cisplatin 或 Carboplatin，且允許無症狀腦轉移患者入組，這使得其結果更具真實世界推廣性。⁽¹⁴⁾
- **Tremelimumab 的角色**：本試驗中還有一組加入了 CTLA-4 抑制劑 Tremelimumab，但並未顯示出顯著優於單獨化療的生存獲益 (10.4 個月 vs 10.3 個月)，療效不如 durvalumab 加化療組別。因此 NCCN 指引**不推薦**在第一線加入 Tremelimumab。

5.1.3 其他化療組合

- **Irinotecan + 鉑類**：雖然日本 JCOG 9511 試驗顯示 Irinotecan 優於 Etoposide，但在美國進行的兩項大型試驗 (SWOG S0124) 未能證實其生存優勢，僅副作用譜不同 (較少骨髓抑制，較多腹瀉)⁽¹⁾。隨後的一項新的三期試驗又證實了 irinotecan 療法，在整體存活時間中位數顯著優於 Etoposide 療法 (8.5 個月 vs 7.1 個月, p=0.02)⁽¹⁵⁾。基於較小存活率優勢與有出入的試驗結果，NCCN 指引將其列為「特定情況下有用」的選項。

5.2 Lurbinectedin 與 Atezolizumab 的合併維持治療：IMforte 試驗

- **IMforte 試驗**證實，在廣泛期 SCLC 誘導治療 (4 週期免疫合併化療) 結束後，除了單藥免疫維持外，NCCN 指引也建議 Lurbinectedin + Atezolizumab 的聯合維持療法。⁽¹⁾⁽¹⁶⁾
 - IMforte 試驗納入 483 位已完成 4 週期 Atezolizumab + Carboplatin + Etoposide

誘導治療，且達到穩定疾病或更佳反應之廣泛期 SCLC 患者。該試驗已排除腦轉移病史之患者。

- 試驗分派設計：比較 Lurbinectedin (3.2 mg/m² IV Q3W with G-CSF prophylaxis) + Atezolizumab 維持療法 或 Atezolizumab 單藥維持療法。
- 主要結果-無惡化存活期中位數 (mPFS)：聯合組顯著延長 (中位 5.4 個月 vs 2.1 個月; HR: 0.54, P<0.0001)，風險降低了 46%。
- OS：聯合組顯著延長 2.6 個月 (中位 13.2 個月 vs 10.6 個月; HR: 0.73, P=0.0174)。
- 12 個月存活率：56.3% vs 44.1%。
- 安全性：三級以上(含)治療相關不良反應：25.6% vs 5.8%，其中聯合組以血液毒性為主；因副作用而停藥比率為 6.2% vs 3.3%。
- 評論：Lurbinectedin 為首個成功於 ES-SCLC 維持階段改善存活率的化療藥物，為預後極差的 SCLC 患者提供了新的治療策略。須注意此合併維持療法僅適用已達穩定疾病且無腦轉移患者。

第六章、後續治療與支持性照護

- SCLC 患者復發率極高，且復發後往往對治療產生抗性。以往會以無化療間隔 (CTFI, Chemotherapy-Free Interval) 小於或大於 3-6 個月來嚴格區分「抗藥性」與「敏感性」復發。最新的 NCCN 指引轉而建議根據臨床專業判斷選擇方案，並強調了新藥的角色。⁽¹⁾
- 若臨床上判斷為一線化療仍具敏感性，或上述 CTFI 大於 6 個月，可考慮再次使用一線療法。

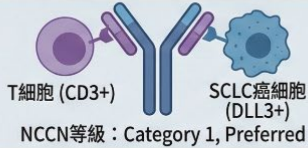
小細胞肺癌廣泛期：後續治療與支持性照護總覽

初始治療後復發 / 抗藥性評估

NCCN新指引：強調臨床專業判斷與新藥角色，取代嚴格的CTFI區分。若CTFI > 6個月或仍具敏感性，可考慮重複一線療法。

關鍵後線治療選擇

首選療法：Tarlatab (雙特異性抗體 BiTE)



DeLLphi-304 第三期試驗數據 (2025更新)

受試者：多線治療後復發 (多數用過免疫治療)

- ▶ mOS (中位總存活期)：13.6個月 (Tarlatab) vs 8.3個月 (化療對照組)
- ▶ mPFS (無惡化存活期)：5.3個月 vs 4.3個月
- ▶ 安全性：三級以上副作用較低 (27% vs 62%)

管理重點 需監測細胞激素釋放症候群 (CRS, ~50%常見, 多輕微) 及神經毒性 (ICANS)

首選單藥：Lurbinectedin (轉錄抑制劑)

NCCN等級：Preferred (單藥作為二線)

Basket Trial 第二期試驗數據

ORR (客觀反應率)：35.2%
mOS：9.3個月
mPFS：3.5個月

鉑類敏感
(CTFI ≥ 90天)：
ORR 45%

鉑類抗藥
(CTFI < 90天)：
ORR 22%

ATLANTIS數據顯示血液學毒性
優於傳統化療

其他後線選擇 (Category 2A)

傳統化療與特殊藥物



TOP
標準二線，毒性較大
(貧血/血小板低下)。
試驗ORR ~24.3%,
mOS 25週



IRI
Preferred選項。
試驗ORR
~18.9-20.2%



PAC/DOC
Paclitaxel二期
ORR 24-29%



Temozolomide
腦轉移且MGMT甲基化者適用
(具血腦屏障穿透力)



**Nivolumab /
Pembrolizumab**
僅針對「初治時未曾使用過
ICI」的復發患者提供機會

支持性照護：骨髓保護劑 Trilaciclib

機轉：CDK 4/6抑制劑，化療前給予，暫時停滯骨髓幹細胞於G1期以抵抗化療毒性

實證效益：顯著降低G-CSF、ESA使用及紅血球輸血比率，改善生活品質。
NCCN建議用於ES-SCLC化療前預防骨髓抑制

6.1 Tarlatamab-雙特異性抗體的新紀元

NCCN 推薦等級：Category 1, Preferred (首選)。

- **藥物機制**：Tarlatab 是一種雙特異性抗體與 T 細胞銜接器 (BiTE)。它的一端結合腫瘤細胞表面的 DLL3 (Delta-like ligand 3)，另一端結合 T 細胞表面的 CD3。DLL3 在 85~94% 的 SCLC 中異常表達，而在正常組織中表達極少，這使得 Tarlatamab 能精準引導 T 細胞毒殺腫瘤。
- **DeLLphi-304 第三期試驗數據 (2025 年更新)**：
 - **受試者**：509 位曾接受過鉑類化療及其他治療後復發的 SCLC 患者 (中位治療線數為 2 線，多數已接受過免疫治療)，並被隨機分配接受 Tarlatamab (10 mg IV Q2W) 或由醫師選擇的化學治療方案 (包括 Topotecan、Lurbinectedin 或 Amrubicin)。(17)
 - **主要結果**：總存活期中位數 (mOS)：實驗組 13.6 個月對比對照組 8.3 個月 (HR: 0.60; P<0.001)。顯示 tarlatamab 相較於二線化療能顯著延長存活率達 5 個月以上。
 - **無惡化存活期 (mPFS) 中位數**：實驗組 5.3 個月對比對照組 4.3 個月 (HR: 0.71; P=0.002)。
 - **副作用**：三級以上 (含) 副作用實驗組 (27%) 低於對照組 (62%)。

- **結論：**DeLLphi-304 試驗顯示 Tarlatamab 單方為更安全且有效之二線療法。
- **安全性與管理：**
 - **細胞激素釋放症候群 (CRS, Cytokine-Release Syndrome)：**常見 (約 50%)，但多為 1-2 級。主要發生在第一次給藥後。首次給藥通常需住院監測，且應確保醫院備有 Tocilizumab 作為 CRS 的解毒劑。
 - **神經毒性 (ICANS, Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)：**發生率較低，但仍需注意。
- **評論：**Tarlatamab 的批准是 SCLC 後線治療的重大突破，特別是在免疫治療失敗後的患者中展現了前所未有的療效，於二線治療的中位存活期超過一年。

6.2 Lurbinectedin—轉錄抑制劑

NCCN 推薦等級：Preferred。

- **藥物機制：**Lurbinectedin 是一種選擇性致癌轉錄因子抑制劑，能結合 DNA 小溝，導致腫瘤細胞凋亡，並調節腫瘤微環境 (抑制腫瘤相關巨噬細胞)。
- **Basket Trial** 試驗納入 105 位已接受過一線療法之廣泛期 SCLC 患者，並給予 Lurbinectedin 3.2 mg/m² IV Q3W 治療。⁽¹⁸⁾
 - **療效結果：**客觀反應率 35.2%，無惡化存活期中位數 3.5 個月，中位總存活期為 9.3 個月。
 - **分群分析：**在「鉑類敏感」(CTFI ≥ 90 天) 患者中，ORR 達 45%；在「鉑類抗藥」(CTFI < 90 天) 患者中，ORR 為 22%。
- **ATLANTIS 第三期試驗：**⁽¹⁹⁾
 - 比較 Lurbinectedin + Doxorubicin 聯合療法 vs. Topotecan 或 CAV (cisplatin/etoposide/irinotecan)。
 - 雖然未能達到 OS 顯著差異的主要終點 (8.6 個月 vs 7.6 個月, HR 0.97)，但在血液學毒性方面，Lurbinectedin 組顯著優於傳統化療 (特別是 4 級中性粒細胞減少症發生率較低)。
- NCCN 指引基於二期數據及 FDA 核准，建議單藥 (3.2 mg/m² Q3W) 作為二線選擇。

6.3 其他後線治療選項

- **Topotecan：**口服或靜脈注射。為傳統標準二線療法，但毒性較大 (貧血、血小板低下、疲勞)。Category 2A。在一項臨床試驗顯示約 24.3%客觀反應率，相較於 CAV 療法的

18.3%，另外中位存活時間為 25 週，相較於 CAV 組別的 24.7 週，且 topotecan 療法四級以上血液毒性較 CAV 療法為低。⁽²⁰⁾

- **Irinotecan (350 mg/m² IV Q3W)**，(Category 2A，Preferred)。在 dinutuximab 的後線 SCLC 三期臨床試驗顯示，其單藥治療的客觀反應率與 topotecan 接近 (18.9% vs 20.2%)。⁽²¹⁾
- **Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)**，(Category 2A)。
Paclitaxel 單藥療法的二期試驗顯示，其 ORR 介於 24~29%。⁽¹⁾
- **Temozolomide**：於二期試驗顯示期 ORR 約 23%。另外，對於有腦轉移且 MGMT 啟動子甲基化的患者特別有用，因其具有良好的血腦屏障穿透能力。⁽¹⁾
- **免疫檢查點抑制劑 (Nivolumab/Pembrolizumab)**：
儘管 FDA 撤回了其在 SCLC 的後線適應症 (因 CheckMate 331 和 KEYNOTE-604 驗證性試驗未達 OS 終點)，NCCN 指引仍保留其作為選項 (Category 2A)。這主要針對初治時未曾使用過 ICI 的復發患者，為他們提供接受免疫治療的機會。⁽¹⁾

6.4 支持性療法：血球保護劑 CDK 4/6 抑制劑-Trilaciclib

- **機轉**：Trilaciclib 是一種短效的 CDK4/6 抑制劑，需在化療前 4 小時給藥 240 mg/m² 單劑，可暫時使骨髓造血幹細胞與祖細胞停滯在 G1 期，讓其對細胞週期依賴性的化療藥物 (如 Topotecan 或鉑類/Etoposide) 產生抵抗力，從而達到血球保護的效果。
- **實證**：自三項第二期 SCLC 試驗的統合資料顯示，相較於對照組，Trilaciclib 的使用能顯著降低 G-CSF、ESA 使用或是紅血球輸血比率 (28.5% vs 56.3%, $p < 0.0001$ ；3.3% vs 11.8%, $p = 0.0254$ ；以及 14.6% vs. 26.1%, $p = 0.0252$)，並改善患者的生活品質。⁽²²⁾
- **適應症**：此藥已於 2021 年獲得 FDA 適應症。NCCN 指引建議可作為預防性支持療法，用於 ES-SCLC 患者接受化學治療前，以減少化療引起的骨髓抑制。

第七章、預防性放射線治療

7.1 預防性腦部照射 (Prophylactic Cranial Irradiation, PCI)

SCLC 患者腦轉移風險極高 (2 年內 >50%)。PCI 的應用在近年來引發了關於神經毒性的擔憂，NCCN 對此採取了更為細緻的建議。

- **侷限期 (LS-SCLC)**：

- **建議：**對於初始治療後達到完全或部分緩解的患者，推薦進行 PCI (Category 1)。統合分析顯示，在第 IIB 或第 III 期 SCLC 病人手術後使用 PCI，能顯著降低三年腦轉移發生率 (33.3% vs 58.6%)。且三年存活率也顯著提升 (20.7% vs 15.3%)。(23)
- **例外：**對於極早期 (Stage I, T1-2a N0) 接受手術或立體定位放療 (SABR) 的患者，因腦轉移風險相對較低，PCI 的獲益不明確，NCCN 建議可考慮以密切的 **MRI 監測** 取代 PCI。(1)
- **時機：**若使用 Durvalumab 鞏固治療，PCI 應在免疫治療**開始前**完成。(1)
- **廣泛期 (ES-SCLC)：**
 - **爭議：**Takahashi 等人的第三期試驗顯示，在定期 MRI 監測下，PCI 並未改善中位數存活期 (11.6 個月 vs 13.7 個月, $P=0.094$)，且對照組僅在腦轉移出現時才進行補救性放療。(24)
 - **NCCN 建議：**對於 ES-SCLC 且無腦轉移的患者，可選擇 **MRI 監測**或 **PCI**。不再強制推薦 PCI，需與患者討論神經認知風險與潛在獲益。
 - **劑量：**若進行 PCI，推薦劑量為 **25 Gy 分 10 次**。不建議更高劑量 (如 36 Gy)，因會增加神經毒性與死亡率。
- **神經保護策略：**
 - **Memantine：**NMDA 受體拮抗劑。RTOG 0614 試驗顯示每日服用 20 mg memantine 其可延緩全腦放療後的認知功能下降 (24 週認知功能失調率: 53.8% vs 64.9%, $p=0.01$)。NCCN 建議在 PCI 或 WBRT 期間及之後使用。(25)
 - **海馬迴迴避 (Hippocampal Avoidance, HA)：**NRG CC001 試驗證實 HA-WBRT 能顯著保護認知功能且不影響顱內控制率。NCCN 建議在解剖結構允許的情況下考慮 HA-PCI。(26)

7.2 胸部放射治療 (Thoracic RT) 在廣泛期的角色

對於 ES-SCLC 患者，若化療後胸部殘餘病灶存在但胸外轉移已緩解，是否應進行胸部放療？

- **建議：**可考慮進行鞏固性胸部放療 (Consolidative Thoracic RT)，特別是對於胸外部位腫瘤負荷較低且對化療反應良好的患者。
- **CREST 試驗**顯示，雖然主要終點 (1 年 OS) 未顯著改善 (33% vs 28%, $P=0.066$)，但在次要分析中，**2 年 OS 有顯著獲益** (13% vs 3%, $P=0.004$)，且顯著降低了胸部復發風險。(27)

結論與展望

1. 侷限期不再僅是放化療的戰場，**Durvalumab** 鞏固治療的引入 (ADRIATIC 試驗) 是數十年來最大的突破，確立了免疫治療在早期階段的標準地位，有望進一步提高治癒率。
2. 廣泛期的治療策略更加細膩，除了第一線標準的 Chemoimmunotherapy 外，**Lurbinectedin** 進入一線維持治療 (IMforte 試驗)，為長期控制提供了新工具。
3. 復發治療迎來了 **Tarlatamab** 這一革命性的雙特異性抗體，突破了後線治療缺乏有效藥物的困境，為多線治療失敗的患者帶來了顯著的生存希望。
4. 未來的挑戰在於如何最佳化這些新療法的順序 (例如 **Tarlatamab** 與免疫治療的接續)、二線療法失效後的新療法、以及降低治療帶來的長期毒性。

References:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025. NCCN; 2025. Accessed December 18, 2025. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1462>.
2. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare. 2022 Cancer Registry Report. Published December 19, 2024. Accessed December 18, 2025. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Small Cell Lung Cancer (Version 2024). Published July 25, 2024. Accessed December 18, 2025. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/SCLC-patient-guideline.pdf>.
4. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4(6):631-638.
5. 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(23):1618-1624.
6. Sundström 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(24):4665-4672.
7. 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.
8. 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(4):265-271.
9. 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(8):1116-1125.
10. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. J Clin Oncol. 2023;41(13):2394-2402.
11. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;391(14):1313-1327.
12. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-2229.
13. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.
14. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open. 2022;7(2):100408.
15. 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(26):4261-4267.

16. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10495):2129-2143.
17. Mountzios G, Sun L, Cho BC, et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2025;393(4):349-361.
18. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):645-654.
19. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):74-86.
20. 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(2):658-667.
21. Edelman MJ, Dvorkin M, Laktionov K, et al. Randomized phase 3 study of the anti-disialoganglioside antibody dinutuximab and irinotecan vs irinotecan or topotecan for second-line treatment of small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;166:135-142.
22. Ferrarotto R, Anderson I, Medgyasszay B, et al. Trilaciclib prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: Pooled analysis of three randomized phase 2 trials. *Cancer Med*. 2021;10(17):5748-5756.
23. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476-484.
24. 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(5):663-671.
25. 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(10):1429-1437.
26. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1019-1029.
27. 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(9962):36-42.
28. Concurrent Chemoradiation ± Atezolizumab (atezo) in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC): Results of NRG Oncology/Alliance LU005 Higgins, K. et al. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, Volume 120, Issue 2, S2