



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.021

· 临床诊疗指南(解读) ·

《2020 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南》解读

张新

[关键词] 小细胞肺癌; 指南; 免疫治疗; 放疗

《2020 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南》(以下简称本指南)于 2020 年 6 月 7 日发布,这是中国临床肿瘤学会(CSCO)首次将小细胞肺癌(SCLC)作为独立瘤种编写的指南,也是目前我国国家级别的权威学会编写的最权威、最专业的 SCLC 指南。指南发布以来,获得广泛关注,它有利于规范我国各级医疗机构 SCLC 诊疗行为,有利于基层和年轻医生更深入掌握 SCLC 相关知识。由于其涉及内容广,难免让一些医生不易完整把握其要点及难点,本文拟对该指南作一解读与评述,供大家参考。

一、体例和内容的特色

相对于非小细胞肺癌(NSCLC)近十余年来在诊断与治疗方面的进展较多,SCLC 诊疗方面的研究进展则较为缓慢。既往国家卫生健康委员会颁布的《原发性肺癌诊疗规范(2015 年版/2018 年版)》、CSCO 发布的多版《原发性肺癌诊疗指南》,主要内容都着重在 NSCLC,有关 SCLC 的篇幅很小。本指南将 SCLC 独立成篇,无疑会将 SCLC 有关内容表述得更全面和具体;由于局限期 SCLC 放疗的治疗关键作用、预防性脑放疗(PCI)的独特价值,本指南专列了“小细胞肺癌的多学科诊疗(MDT)模式”、“放疗并发症的处理”两个章节;由于 SCLC 的细胞神经内分泌特征,本指南用两个章节描述“副瘤综合征”、“支气管肺、胸腺神经内分泌肿瘤的治疗”;针对特殊类型,本指南也单列了“复合型 SCLC 的治疗”、“转化性 SCLC 的治疗”。

美国《NCCN 小细胞肺癌诊疗指南》很有影响和权威性,且每年更新,本指南较多参考了其内容,但也力求体现中国特色,包括将中国学者的研究结果列入本指南中,如基于 II 期临床试验结果^[1-2],洛铂联合依托泊苷 II 级推荐用于广泛期 SCLC 的一线治疗,安罗替尼 I 级推荐用于 SCLC 三线治疗。而前述本指南中单列的数个特殊章节,NCCN 指南多未涉及。另外,NCCN 指南的主要内容编排为流程图形式,过多的参见指示并不方便阅读,而本指南采用表格形式,各级强度推荐分列显示,具体明了,便于阅读;循证医学依据和解释以注释的方式呈现,这和 NCCN 指南类似,显得有理有据、条理清晰。

二、广泛期 SCLC 一线治疗

依托泊苷联合顺铂/卡铂(EP/EC)方案作为广泛期 SCLC 的标准治疗方案已有 30 年,其后出现的多种治疗方案均未超

越该标准方案,直到免疫治疗取得突破性进展,才开创了 SCLC 一线治疗的新格局。本指南对广泛期 SCLC 一线治疗有两处值得强调,即免疫治疗的加入和将顺铂+伊立替康(IP 方案)纳入一线治疗。

IMpower133 研究^[3]是第一项广泛期 SCLC 采用一线免疫治疗获得无进展生存(PFS)期和总生存(OS)期双终点阳性结果的 III 期研究:将 403 例初治的广泛期 SCLC 患者随机等比分组,分别给予阿替利珠单抗+EC 方案 4 个周期,序贯阿替利珠单抗维持治疗(201 例)或 EC 方案+安慰剂治疗(202 例),直至疾病进展或出现不可耐受不良反应或不再临床获益。阿替利珠单抗组与对照组相比,中位 OS 时间分别为 12.3 个月与 10.3 个月($HR=0.70, 95\% CI 0.54 \sim 0.91, P=0.007$),中位 PFS 时间分别为 5.2 个月和 4.3 个月($HR=0.77, 95\% CI 0.62 \sim 0.96, P=0.02$)。阿替利珠单抗组患者死亡风险下降 30%,免疫治疗带来长生存获益,34.0% 的患者存活时间超过 18 个月,而对照组只有 21.0% 患者存活超过 18 个月。安全性分析结果显示,两组不良反应发生率无显著差异。因此,我国国家药品监督管理局(NMPA)和其他多国家都批准阿替利珠单抗联合化疗用于广泛期 SCLC 一线治疗。

CASPIAN 研究^[4]是另外一项证明细胞程序死亡-配体 1(PD-L1)单抗联合化疗一线治疗广泛期 SCLC 得到生存获益的研究,与单用 EC/EP 化疗组患者的 OS 时间(10.3 个月)相比,度伐利尤单抗联合化疗组的 OS 时间达到 13.0 个月($HR=0.73, P=0.0047$),这意味着度伐利尤单抗联合化疗能降低 27% 的死亡风险。单纯化疗组的客观缓解率(ORR)为 57.6%,度伐利尤单抗联合化疗组为 67.9%,提高了 10.3%。度伐利尤单抗联合化疗组和单纯化疗组 18 个月患者存活的比例分别 33.9% 和 24.7%。CASPIAN 研究与 IMpower133 研究诸多疗效数据相似,进一步确立了一线免疫联合治疗的里程碑性质。因此,本指南将这两个免疫联合化疗的方案纳入广泛期 SCLC 一线治疗是及时合理的,由于阿替利珠单抗已获 NMPA 相应适应证,故作为 I 级推荐,而度伐利尤单抗尚未获得 NMPA 的 SCLC 一线治疗适应证,故作为 III 级推荐。其他 PD-1 单抗药物帕博利珠单抗与纳武利尤单抗也开展了联合化疗一线治疗广泛期 SCLC 的临床试验,但目前还没取得令人信服的结果^[5],所以本指南尚不作推荐。

与 NCCN 指南不同,本指南将 IP 方案纳入一线治疗。日本 JCOG 试验^[6]及两项 Meta 分析结果显示,伊立替康较 EP 方案可改善 OS 期,因此在日本 IP 方案被用于广泛期 SCLC 的一线

治疗,但德国和美国开展的类似试验却未能证实 IP 方案能明显改善患者的 OS 期^[7]。考虑到人种可能导致的疗效差异,本指南的这种安排有其合理性。另外,IP 对脑转移病灶更有治疗优势,这也是 IP 方案被纳入一线推荐的理由。

三、放疗在 SCLC 治疗中的应用

SCLC 肺癌恶性程度高、易转移,但对化疗、放疗较敏感,所以无论局限期或广泛期 SCLC,这两种治疗模式应用最广,特别是对局限期 SCLC,放疗的介入起着举足轻重的作用,PCI、姑息性放疗应用得当,也能延长生存期、提高生存质量。

本指南和 NCCN 指南均建议临床使用美国退伍军人肺癌协会 (VALG) 分期法和 TNM 分期系统两者相结合的方法对 SCLC 进行分期。VALG 将 SCLC 简单地分为局限期与广泛期,这主要基于局限期可采用根治性放疗并取得更长的生存期,也充分表明放疗在 SCLC 治疗中的重要地位。

对于局限期 SCLC 患者,同步放化疗是标准治疗。若患者不能耐受,也可行序贯放化疗。一项Ⅲ期随机对照研究显示,同步放化疗优于序贯放化疗^[8]。加拿大一项研究比较在化疗第 2 与第 6 周期开始放疗的疗效,发现早期放疗可提高局部和全身控制率,获得更长的生存期^[9]。因此胸部放疗应在化疗的第 1~2 个周期尽早介入。对于特殊的临床情况,如肿瘤巨大、肺功能显著降低、阻塞性肺不张、高龄等,可考虑序贯放化疗。同步化疗时推荐使用 EP/EC 方案,目前尚无新化疗方案可挑战 EP/EC 在 SCLC 同步放化疗中的地位。

让人困扰的是,对于 T1~T2N0M0 期(I~IIA 期)的 SCLC,本指南唯一 I 级推荐手术治疗,这就意味着这个期别的局限期 SCLC 并不推荐同步放化疗,除非患者不适合手术或不希望手术治疗。但目前尚无前瞻性、随机对照的Ⅲ期临床试验来支持这种推荐,一些回顾性研究显示手术较同步放化疗可带来更好的 5 年生存率,从 SEER 数据库选取病例的回顾性分析结果是其主要依据^[10-11]。但回顾性分析并不是 I 类循证医学依据,基于 SCLC 的特点,如下偏倚均有可能严重影响研究结果,从而影响循证证据的可靠性:第一,手术组的淋巴结分期更准确、更早,而同步放化疗组难以做到准确分期,很可能混入有淋巴结转移的患者,从而导致后者生存期更短。一项对 SEER 数据库 I 期 SCLC 生存因素分析的研究^[12]显示,手术组中位 OS 时间确实优于同步放化疗组,但深入研究也显示手术切除淋巴结数目 >7 个组显著优于淋巴结 ≤7 个组(中位 OS 时间为 91 个月比 49 个月, $P=0.038$),这间接显示了淋巴结转移与否对预后有极大影响。第二,手术组后续治疗的混杂可能影响整体治疗效果,同样是这项 SEER 数据库分析,后续治疗包括同步放化疗、化疗或放疗,而后续同步放化疗组中位 OS 时间最长,用包含同步放化疗贡献的手术组去否定同步放化疗的效果,显然是不合适的。第三,一些肺结节手术后才诊断的 SCLC,相较于病理活检明确诊断才接受放化疗的 SCLC,虽均属 I~IIA 期,但其基线水平可能还是不同。另外,从临床实践而言,考虑到 SCLC 转移早,国内正电子发射计算机断层显像(PET-CT)、超声内镜引导下的经支气管镜活检(EBUS-TBNA)、纵隔镜分期的不普遍,T1~T2 N0M0 期 SCLC 唯一推荐手术是值得商榷的,同

步放化疗也应是可选治疗方案,而不仅仅限于不适合手术或不希望手术治疗者,制定方案的医生应该有更大的决定权,这也利于广大内外科医生免受违反医疗常规的指控。查看 NCCN 指南相关内容的措辞,并不如本指南那么绝对。

SCLC 脑转移发生率高,治疗效果差,预防性脑放疗早已成为局限期 SCLC 放化疗后获得较好缓解患者的推荐,它可以降低颅内转移的概率并提高整体生存率^[13]。接受根治性手术和系统化疗的 I~IIA 期 SCLC 患者,因为后期发生的脑转移率较低(<10%),可能不能从 PCI 中获益^[14]。对全身治疗有效的广泛期 SCLC 患者,是否需行 PCI 尚存在争议:EORTC 进行的一项随机试验发现 PCI 可以提高总体生存率^[15];然而,日本的一项随机试验的初步结果发现,通过 MRI 确定无症状脑转移存在的患者,PCI 的总体生存率并没有提高^[16]。因此,NCCN 指南推荐对全身治疗有效的广泛期 SCLC 可以进行 PCI,而且要进行头颅 MRI 检查,本指南未涉及是否需行 MRI,II 级推荐行 PCI。

对广泛期 SCLC 的姑息放疗也不要忽视,本指南推荐有脑转移、脊髓压迫、上腔静脉阻塞等重要脏器受累的患者可行姑息性放疗,骨转移也可行放疗。对某些化疗有缓解的广泛期 SCLC 患者,联合胸部放疗是有益的,尤其对于胸部残留和胸外转移体积较小的肿瘤。研究表明联合胸部放疗具有很好的耐受性,可减少胸部症状的复发,某些患者还可获得长期生存。荷兰 CREST 随机试验^[17]显示,对化疗有缓解的广泛期 SCLC 患者,接受中等剂量的胸部放疗,可降低 50% 胸部复发风险,提高 2 年总体生存率(13% 比 3%, $P=0.004$)。

四、SCLC 二线或二线后治疗

SCLC 二线或二线后的系统治疗效果远不如一线治疗,对于复发时间超过 6 个月者,本指南推荐再用初始系统治疗方案,6 个月之内复发者则推荐拓扑替康、伊立替康、紫杉醇等多种药物单药治疗,而大多循证医学证据只有 2A 类。这些药物中,鲜有证据区别各种二线方案的优劣,临床选择有时取决于药物可及性与用药习惯。对比研究结果显示,拓扑替康单药与继往常用的环磷酰胺+阿霉素+长春新碱(CAV)三药联合方案疗效相似^[18]。单药能达到三药的效果难能可贵,因此 NCCN 指南将拓扑替康作为优选,CAV 方案仍作为备选;而本指南未将 CVA 方案列入推荐名单,拓扑替康被 I 级优先推荐,而其可及性常存问题。近几年,免疫治疗与安罗替尼对后线治疗带来一些进步,本指南也作了较积极推荐。

安罗替尼是我国自主研发的一种新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用。我国研究者开展的安罗替尼对比安慰剂三线及以上治疗 SCLC 的Ⅱ期研究(ALTER1202)结果显示,安罗替尼将 SCLC 患者的 PFS 时间延长了 3.4 个月(4.1 个月比 0.7 个月),疾病进展风险降低了 81%,OS 时间亦有显著获益($HR=0.53$)^[2]。2019 年 9 月 NMPA 批准了安罗替尼三线及以上治疗 SCLC 的适应证,本指南将该适应证作了 I 级推荐。

NCCN 将纳武利尤单抗、帕博利珠单抗推荐用于 SCLC 二线或二线后治疗,而本指南将免疫治疗推荐用于三线或三线后,考虑到三线安罗替尼有更好的可及性、用药便利性及更优

先的推荐,中国临床实践中常将复治 SCLC 的免疫治疗用在更后线,这也有其原因。虽然美国食品药品监督管理局(FDA)批准纳武利尤单抗或帕博利珠单抗单药用于治疗既往接受过含铂方案及至少 1 种其他疗法后疾病进展的转移性 SCLC 患者,但其循证医学证据级别并不高,疗效也差强人意^[19],并且在中国均未获批 SCLC 适应证。

五、思考与展望

由于从基础到临床的 SCLC 研究远没有 NSCLC 深入和全面,缺乏高级别循证医学证据,甚至不少证据来自于二、三十年前的研究,无疑会影响到本指南的制定。而且 CSCO 首次编写独立的 SCLC 诊疗指南,覆盖范围广、一些领域资料缺如、需要权衡的因素多,故很难做到十全十美。以下为个人提出的一些可商榷和改良之处,希望供本指南编写者和读者参考,不当之处,还请海涵。

1. 与其他类似指南不同,本指南特别新增了 SCLC 之外的神经内分泌肿瘤、复合型 SCLC、转化性 SCLC 的治疗等章节,这是其特色,但可惜能有效指导临床实践的内容还较缺乏,循证医学依据也不足。要改变这个现状,既有赖于新的研究的积累,也有赖于对既往研究的深入挖掘。

2. 本指南开始部分展示了“CSCO 诊疗指南证据类别”和“CSCO 诊疗指南推荐等级”,但其中的一些推荐与上述标准不相符,如虽然阿替利珠单抗一线联合治疗是一大进展,但客观地讲,总体疗效差强人意,在医保未覆盖、价格昂贵的状况下,作为 I 级推荐与“可及性好的普适性治疗措施”“基本为国家医保所收录”的标准相抵触,当然我们期待着这类药物早日进入医保目录,让大多数患者能负担得起这类药物。度伐利尤单抗的循证医学级别是 I A 类证据,在国内没有 SCLC 的适应证,按 CSCO 标准更符合 II 级推荐,而本指南给予 III 级推荐;相对应的,纳武利尤单抗或帕博利珠单抗没有中国 SCLC 三线治疗适应证,其循证医学证据级别仅为 II A 类^[20],却超过度伐利尤单抗作为 II 级推荐。再如放化疗后获得良好缓解的患者进行 PCI 有 I 类证据,临床实践中也几乎作为常规,但本指南仅作为 II 级推荐;而对 I ~ II A 期手术后患者,研究显示可能获益少,却同等作为 II 级推荐。类似情形还有几处,不一一赘述。

综上,《2020 年 CSCO 小细胞肺癌诊疗指南》是目前我国专家编写的 SCLC 诊疗最权威的指南,覆盖面广,反映了最新的临床研究成果,具有中国特色,对规范临床实践有重要意义。如 NCCN 指南一样,本指南也需要不断更新与时俱进。

参 考 文 献

- [1] Cheng Y, Fan Y, Liu X, et al. Randomized controlled trial of lobaplatin plus etoposide vs. cisplatin plus etoposide as first-line therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17 (5): 4701-4709.
- [2] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. 17380 Overall survival (OS) update in ALTER 1202: Anlotinib as thirdline or further-line treatment in relapsed SCLC [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (supplement_5).
- [3] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (23): 2220-2229.

- [4] 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 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10212): 1929-1939.
- [5] Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (21): 2369-2379.
- [6] Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (2): 85-91.
- [7] 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 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (13): 2038-2043.
- [8] 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]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (14): 3054-3060.
- [9] 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 [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (2): 336-344.
- [10] Yang CJ, Chan DY, Shah SA, et al. Long-term survival after surgery compared with concurrent chemoradiation for node-negative small cell lung cancer [J]. *Ann Surg*, 2018, 268 (6): 1105-1112.
- [11] Liu T, Chen Z, Dang J, et al. The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (12): e0210001.
- [12] Lin SF, Zheng YZ, Li XQ, et al. Impact of treatment modality on long-term survival of stage IA small-cell lung cancer patients: a cohort study of the U. S. SEER database [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (20): 1292-1302.
- [13] 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 [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (7): 476-484.
- [14] Gong L, Wang QI, Zhao L, et al. Factors affecting the risk of brain metastasis in small cell lung cancer with surgery: Is prophylactic cranial irradiation necessary for stage I-III disease? [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013, 85 (1): 196-200.
- [15] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (7): 664-672.
- [16] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (5): 663-671.
- [17] Slotman BJ, Van Tinteren H, Praag JQ, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9962): 36-42.
- [18] 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]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (2): 658-667.
- [19] Antonia 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7): 883-895.
- [20] Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15 (4): 618-627.

(收稿日期: 2020-10-16)

(本文编辑: 余晓曼)