

局限性小细胞肺癌放射治疗研究进展

许锦彪¹, 邱峰²

(1. 赣州市肿瘤医院, 江西 赣州 341000; 2. 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要:手术、全身化疗、胸部放疗及预防性脑照射的综合治疗已成为局限性小细胞肺癌的治疗共识。近几十年,药物治疗没有明显突破。在放射治疗方面,放射治疗加入的时机、靶区范围、剂量分割方式以及预防性脑照射等是研究热点问题。全文对局限性小细胞肺癌放疗方面的相关争议及研究进展作一分析。

关键词:局限性;小细胞肺癌;放射治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)05-0398-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B003

Advances of Radiotherapy for Limited-stage Small Cell Lung Cancer

XU Jin-biao¹, QIU Feng²

(1. Ganzhou Cancer Hospital, Ganzhou 341000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: At present, surgery, systemic chemotherapy, thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation are commonly used for the treatment of limited-stage small cell lung cancer, and there has been no significant breakthrough in drug therapy. In the field of radiation therapy, the timing, target volume, dose division mode and prophylactic cranial irradiation are the hot issues. This article summarizes the research progress as well as controversy in radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer.

Subject words: limited-stage; small cell lung cancer; radiotherapy

肺癌可分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 其中小细胞肺癌约占 14%。SCLC 根据美国退伍军人肺癌协会的两分类法分为局限性 (limited-stage disease, LD) 和广泛期 (extensive-stage disease, ED), LD-SCLC 占 SCLC 的 1/3^[1]。手术是早期 LD-SCLC(T1~2N0M0) 综合治疗中的重要组成部分, 但可手术患者只占 5%。大部分患者需要进行放化疗综合治疗, 但放射治疗加入的时机、靶区范围、剂量分割方式以及预防性脑照射等存在很多争议。本文将对局限性小细胞肺癌放射治疗的争议和研究进展进行阐述。

通信作者:邱峰, 科副主任, 主任医师, 博士; 南昌大学第一附属医院肿瘤科, 江西省南昌市东湖区永外正街 17 号 (330006); E-mail: lukeqiubmu@163.com

收稿日期:2018-07-18; **修回日期:**2018-09-06

1 化学治疗和放射治疗联合使用

1.1 化疗方案选择

Sundstorm 等^[2]发表的一项 III 期临床研究结果使 EP 取代 CAV 成为 LD-SCLC 的标准治疗方案。为进一步优化化疗方案, 提高生存率, 进行了大量研究。这些临床研究和 Meta 分析, 笔者归纳总结为以下几点: ①新药研究在广泛期中居多, 在局限期中相对较少, 且结果不尽人意。②大量关于 IP 和 EP 方案头对头比较研究和 Meta 分析, 在改善患者生存方面结果不尽相同。③关于卡铂、洛铂等第三代铂类, 临床上可根据患者具体情况做出个体化用药选择。④新的治疗模式, 如交替化疗、提高化疗剂量强度及维持化疗等, 没有显示明显的生存优势。考虑 EP 方案易于联合胸部放疗, 因此 EP 方案联合胸部

放疗是 LD-SCLC 患者的首选治疗方案。

1.2 放疗介入的时机

放疗介入的最佳时机存在争议,临床研究中化疗方案、早放疗及晚放疗的定义及放疗方式的不同,都会影响研究结果。Wong 等^[3]回顾性分析 8391 例 LD-SCLC 患者,早放疗和晚放疗患者的 5 年生存率分别为 21.9% 和 19.1% ($P=0.01$),进一步亚组分析显示超分割组对生存率提高更明显。最近的两项 meta 分析显示早放疗能明显提高 5 年生存率^[4,5]。Bayman 等^[6]回顾性研究得出不一样的结果,晚期与早期放疗组的 3 年总生存率分别为 31% 和 17% ($P=0.03$)。一项 meta 分析也显示早放疗在改善生存方面并未优于晚放疗^[7]。临床上倾向于早期进行,但很多 LD-SCLC 患者确诊时肿瘤体积较大,临床研究显示可以考虑先行 2~3 程诱导化疗^[8,9]。

1.3 化疗与放疗联合方式

化疗和放疗联合方式有三种:同步治疗、序贯治疗和交替治疗。同步放化疗治疗 SCLC 的价值已经被证实。陈华林等^[10]临床研究显示,同步化放疗 1 年、3 年生存率 (79.4%、41.2%) 明显高于序贯化放疗 (61.8%、23.5%); 同步化放疗 1 年、3 年局部控制率 (76.5%、64.7%) 明显高于序贯化放疗 (61.8%、50%), 差异均有统计学意义。其他研究也得到相似结果^[11,12]。

2 局限期小细胞肺癌的放射治疗

2.1 放疗靶区

理论上, 传统的选择性淋巴结照射 (elective nodal irradiation, ENI) 似乎更安全, 而累及野照射 (involved field radiation therapy, IFRT) 可能会出现较多的淋巴结照射野外失败。但 ENI 大范围照射, 患者对治疗的耐受性受到挑战的同时, 也限制了治疗剂量的提高。最近的一些临床研究显示, IFRT 的照射野外复发率低^[13]。另外基于 PET-CT 靶区勾画时显示出更低的照射野外失败率, 约 1.7%~3%^[14]。ENI 相对于 IFRT 也未显示出生存方面的优势^[15,16]。NCCN 指南推荐大体肿瘤体积可被限制在诱导化疗后的肿瘤大小, 最初累及的淋巴结区域应被覆盖。

2.2 放疗剂量

Zhu 等^[17]使用生物等效剂量 (biological equiva-

lent dose, BED) 研究高剂量范围内的剂量效应关系, 发现 BED 每提高 10Gy, 患者 1、3 和 5 年生存率分别提高 6.3%、5.1% 和 3.7%, 且局部复发率降低 5.5%, 为更高分割剂量的临床研究提供了证据。Zahra 等^[18]临床研究中, 患者接受 ≥ 60 Gy 的常规分割放疗, 中位无进展生存时间 (progress free survival, PFS) 和总生存时间 (overall survival, OS) 分别为 11.9 个月和 23.1 个月, 2 年和 5 年生存率分别为 47% 和 21%, 3 级和 4 级食管炎分别为 10.5% 和 2.6%, 未发生 3 级以上肺炎。另外两项临床试验中常规分割剂量在 60~70Gy 区间, 也显示出良好的安全性及有效性^[19,20]。近年来, 也有学者探讨能否增加超分割的放疗剂量。You 等^[21]的一项临床研究, LD-SCLC 患者在超分割的基础上通过同步推量调强放疗 (simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy, SIB-IMRT) 将大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 从 45Gy 提升到 54Gy, 1 年 OS、PFS 和 LRFFS 分别为 89.0%、51.0% 和 85.0%; 1 例出现 3 级放射性食管炎, 无 3 级及以上放射性肺炎。Han 等^[22]也发现在超分割的基础上通过 SIB-IMRT 将 GTV 从 45 Gy 提升到 59.16 Gy 是安全有效的。

2.3 放疗的分割方式

放疗的效应除受单次剂量、治疗总时间、总剂量等物理学因素外, 还受肿瘤细胞再群体化、加速再增殖等生物学因素影响, 临床上应用时还应考虑伴随的放射性损伤。常规分割、超分割、低分割 (大分割) 在以上方面各有优缺点。国内外学者开展了很多关于三大分割方式比较的临床研究以寻找最佳的分割方式。Faivre-Finn 等^[16]公布的研究结果, 超分割组 (45Gy, 1.5Gy/F, bid) 和常规分割组 (66Gy, 2Gy/F, qd) 的中位生存时间分别为 30 个月和 25 个月 ($P=0.14$), 2 年生存率分别为 56% 和 51%, 差异均无统计学意义; 3 级以上食管炎发生率分别为 19% 和 19% ($P=0.85$); 3 级以上放射性肺炎发生率分别为 3% 和 2% ($P=0.70$)。另外两项研究^[23,24]发现常规分割高剂量 (60~70Gy) 放疗与超分割放疗生存获益相当, 但超分割组的放射性食管炎发生率是常规分割组的两倍多。低分割放疗是另外一种分割模式, 有研究证实低分割放疗具有良好疗效和安全性^[25,26]。Zhang 等^[27]的一项低分割和常规分割的比较研究, 低分割组 (55Gy, 2.5Gy/F, qd) 和常规分割组 (DT \geq

56Gy, 2Gy/F, qd)的中位 PFS 分别为 182 个月和 137 个月($P=0.991$), 中位 OS 分别为 27.2 个月和 25.3 个月($P=0.698$), 3 级以上食管炎分别为 11.6%和 9.9%, 3 级以上肺炎分别为 10.0%和 11.9%, 差异无统计学意义。Socha^[28]和夏冰^[29]的研究得出不一样的结果, 低分割比常规分割有更好的生存, 毒性差异无统计学意义。低分割和超分割的比较研究目前较少, 仍需进一步研究。

3 预防性脑照射

放化疗后达疾病稳定以上的 LD-SCLC 患者推荐行预防性脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI)。术后 PT1~2N0M0 患是否需要行 PCI 仍存在争议, 赞成者认为 R0 切除是一种特殊的完全缓解, PCI 也适用于这些患者^[30]。反对者认为 PT1~2N0M0 患者的脑转移发病率很低, PCI 所带来的神经毒性可能超过其可能益处^[31]。Xu 等^[32]的研究中, I 期患者行 PCI 和不行 PCI 治疗者, 总体生存率($P=0.282$)和脑复发风险($P=0.389$)均无统计学差异。Yang 等^[33] meta 分析结果显示病理分期 I 期患者 PCI 无生存效益(HR=0.87, 95%CI: 0.34~2.24), 而且未行 PCI 治疗的 I 期患者 5 年脑转移风险相对较低 (12%, 95%CI: 8%~17%)。有学者提出海马保护的预防性全脑照射的概念, 初步安全性研究发现脑转移患者中, 海马区的脑转移很少, 海马保护的预防性全脑照射后的脑复发风险也较小^[34, 35]。一项前瞻性研究也表明, 在减少脑辐射后的神经心理后遗症方面, 海马的保护有潜在好处^[36]。

4 小结与展望

目前, 手术、全身化疗、胸部放疗及 PCI 的综合治疗已成为 LD-SCLC 的治疗共识^[37]。胸部放疗介入时机、靶区勾画、放疗的剂量分割和 PCI 是热点问题。对于胸部同步放疗介入的时机, 建议在 EP 化疗的第 1 或第 2 疗程, 如病灶大, 可以考虑先行 2~3 周期化疗后尽快放疗。累及野照射的安全性和有效性已得到证实。临床工作中由于超分割的副反应和不便性而应用较少, 更多的还是选择较高剂量的常规分割。随着累及野照射和 SIB-IMRT 的应用可

以尝试更高剂量的超分割放疗。目前一些研究已证实大分割的安全性和有效性, 也有研究比较了其与传统分割、超分割在生存和毒性反应方面的区别, 大分割显示出至少不亚于其他分割的生存获益, 而毒性反应也显示出更轻的趋势, 有必要进一步进行更大样本的前瞻性临床研究来验证其临床价值。放化疗后达疾病稳定以上的 LD-SCLC 患者可行 PCI, 术后 PT1~2N0M0 的患是否需要行 PCI 仍存在争议。PCI 神经毒性及海马保护的 PCI 等方面的进一步研究可以增加 PCI 在符合条件的 LD-SCLC 患者中的使用。

参考文献:

- [1] Almquist D, Mosalpuria K, Ganti AK, et al. Multimodality therapy for limited-stage small-cell lung cancer[J]. J Oncol Pract, 2016, 12(2): 111-117.
- [2] Sundstrom S, Bremnes RM, Kaas AS, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vinorelbine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(24): 4665-4672.
- [3] Wong AT, Rineer J, Schwartz D, et al. Effect of thoracic radiotherapy timing and fractionation on survival in non-metastatic small cell lung carcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(2): 207-212.
- [4] De Ruysscher 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[J]. Ann Oncol, 2016, 27(10): 1818-1828.
- [5] Nosaki K, Seto T. The role of radiotherapy in the treatment of small-cell lung cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2015, 16(12): 56-65.
- [6] Bayman E, Etiz D, Akcay M. Timing of thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: results of early versus late irradiation from a single institution in Turkey [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15): 6263-6267.
- [7] Lu H, Fang L, Wang X. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing early and late concurrent thoracic radiotherapy with etoposide and cisplatin/carboplatin chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(5): 805-810.
- [8] Lueza B, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25(9): 1865-1866.
- [9] Wang P, Liu W, Zhao L, et al. Does the response to induction chemotherapy impact the timing of thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer? [J]. Thorac Cancer, 2015, 6(5): 605-612.
- [10] Chen HL, Yang DH, Li SJ, et al. Effects of simultaneous chemotherapy and sequential chemotherapy on the short and long term effects of localized small cell lung cancer [J]. Guangdong Medicine, 2017, 38(8): 1222-1225. [陈华

- 林, 杨东红, 李姝君, 等. 同步化放疗及序贯化放疗对局限期小细胞肺癌近期及远期效果的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(8): 1222-1225.]
- [11] Rule WG, Foster NR, Meyers JP, et al. Prophylactic cranial irradiation in elderly patients with small cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group pooled analysis [J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6(2): 119-126.
- [12] Lee HS, Lee YG, Koo DH, et al. Efficacy and safety of ifosfamide in combination with carboplatin and etoposide in small cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(5): 933-937.
- [13] Colaco R, Sheikh H, Lorigan P, et al. Omitting elective nodal irradiation during thoracic irradiation in limited-stage small cell lung cancer-evidence from a phase II trial[J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(1): 72-77.
- [14] Reymen B, Van Loon J, van Baardwijk A, et al. Total gross tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated with selective nodal irradiation for stage I to III small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5): 1319-1324.
- [15] Han TJ, Kim HJ, Wu HG, et al. Comparison of treatment outcomes between involved field and elective nodal irradiation in limited stage small cell lung cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(10): 948-954.
- [16] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1116-1125.
- [17] Zhu L, Zhang S, Xu X, et al. Increased biological effective dose of radiation correlates with prolonged survival of patients with limited-stage small cell lung cancer: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156494.
- [18] Zahra A, Chang T, Hejleh TA, et al. Once daily high-dose radiation (≥ 60 Gy) treatment in limited stage small cell lung cancer[J]. *J Oncol Transl Res*, 2016, 2(1): pii: 108.
- [19] Salama JK, Hodgson L, Pang H, et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy: CALGB 30904[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(8): 1043-1049.
- [20] Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Comparison of survival outcomes among standard radiotherapy regimens in limited-stage small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiation [J]. *Lung Cancer*, 2015, 90(2): 243-248.
- [21] You J, Huiming YU, Song M, et al. A phase I/II study of chemotherapy concurrent with twice-daily radiotherapy schedules by intensity modulated radiation therapy using simultaneous integrated boost for limited-stage small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(1): 28-34.
- [22] Han D, Qin Q, Hao S, et al. Feasibility and efficacy of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy in patients with limited-disease small cell lung cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(1): 1-8.
- [23] Han D, Hao S, Tao C, et al. Comparison of once daily radiotherapy to 60 Gy and twice daily radiotherapy to 45 Gy for limited stage small-cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(5): 643-648.
- [24] Wang WL, Zhong W, Liu DW, et al. Correlation between thoracic radiotherapy and the failure mode of limited stage small cell lung cancer [J]. *Modern Oncology*, 2017, 25(2): 216-219. [王伟力, 钟文, 刘大伟, 等. 胸部放疗分割与局限期小细胞肺癌失败模式的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 216-219.]
- [25] Xia B, Hong LZ, Cai XW, et al. Phase 2 study of accelerated hypofractionated thoracic radiation therapy and concurrent chemotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(3): 517-523.
- [26] Turgeon GA, Souhami L, Kopek N, et al. Thoracic irradiation in 3 weeks for limited-stage small cell lung cancer: is twice a day fractionation really needed? [J]. *Cancer Radiother*, 2017, 21(2): 89-98.
- [27] Zhang J, Fan M, Liu D, et al. Hypo- or conventionally fractionated radiotherapy combined with chemotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 51-57.
- [28] Socha J, Guzowska A, Tyc-Szczepaniak D, et al. Accelerated hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer: comparison with the results of conventionally fractionated radiotherapy [J]. *J BUON*, 2015, 20(1): 146-157.
- [29] Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. Analysis of the efficacy of radiotherapy with different dose fractionation mode in local small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of radiation Oncology*, 2010, 19(6): 496-499. [夏冰, 陈桂园, 蔡旭伟, 等. 局限期小细胞肺癌不同剂量分割模式放疗的疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(6): 496-499.]
- [30] Le P C. PCI in resected small-cell lung cancer-Author's reply [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(10): e416.
- [31] Knisely J, Sharma R, Goenka A, et al. PCI in resected small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncology*, 2016, 17(10): e415.
- [32] Xu J, Yang H, Fu X, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with surgically resected small cell lung cancer [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(2): 347-353.
- [33] Yang Y, Zhang D, Zhou X, et al. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(2): 433-439.
- [34] Harth S, Abo-Madyan Y, Zheng L. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 109(1): 152-158.
- [35] Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed S. Risk of hippocampal metastases in small cell lung cancer patients at presentation and after cranial irradiation: a safety profile study for hippocampal sparing during prophylactic or therapeutic cranial irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(4): 781-786.
- [36] Redmond KJ, Hales RK, Anderson-keightly H, et al. Prospective study of hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3): 603-611.
- [37] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 9(10): 1086-1113.