

广泛期 SCLC 化疗后 IMRT 的疗效分析

张文珏 周宗玫 陈东福 肖泽芬 冯勤付 吕纪马 梁军 董昕 惠周光

王小震 张红星 王绿化 殷蔚伯

100021 北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院放疗科

通信作者:周宗玫,Email:zhouzongmei2013@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.000

【摘要】 目的 回顾研究广泛期 SCLC 化疗后 IMRT 的疗效及预后。**方法** 回顾分析 2007—2012 年在本院放疗科接受化疗+IMRT 的 130 例初治广泛期 SCLC 患者,化疗方案以 EP、CE 方案为主,放疗剂量 32 Gy ~63 Gy,35 例患者进行了 PCI。*Kaplan-Meier* 法计算生存率,*Logrank* 法单因素预后分析,*Cox* 模型多因素预后分析。**结果** 随访率 96.1%。全组治疗毒性轻微, ≥ 2 级血液学毒性及放射性食管炎发生率分别为 22.3%、12.2%, ≥ 2 级 RP 发生率 7.7%。放疗后达 CR、PR、SD、PD 者分别占 4.6%、72.3%、6.2%、13.1%,疗效未能评价 5 例,客观有效率 76.9%。中位生存期 18 个月(4~66 个月),1、2 年 OS 率分别为 72.3%、38.3%。30 例(23.1%)患者放疗后发生局部区域失败,83 例(63.8%)发生远处失败。26 例放疗计划可恢复的局部区域失败患者中,22 例单纯照射野内失败,2 例单纯野外失败,2 例野内野外同时失败。单因素分析中年龄、LDH 水平、放疗剂量、PCI 是影响预后因素($P=0.014, 0.049, 0.043, 0.003$),多因素分析中放疗剂量、PCI 是影响预后因素($P=0.021, 0.007$)。初诊无脑转移患者 PCI 明显改善生存($HR=2.318, 95\% CI$ 为 1.388~3.871; $P=0.003$)并降低累积脑转移率(18.4%:37.2%, $P=0.038$)。胸部放疗 EQD₂ 剂量达 54 Gy 可改善 OS ($HR=1.615, 95\% CI$ 为 1.016~2.567; $P=0.043$),并有改善 DFS 趋势($HR=1.49, 95\% CI$ 为 0.965~2.299, $P=0.072$)。**结论** 化疗有效的广泛期 SCLC 行胸部放疗可提高 LC 率及 OS 率,适当提高胸部剂量可改善患者预后。PCI 可显著改善 OS 并降低脑转移发生率。

【关键词】 癌,小细胞肺/化学疗法; 小细胞肺/放射疗法; 预后

Clinical outcomes of extensive stage small cell lung cancer patients treated with intensive modified radiotherapy Zhang Wenjue, Zhou Zongmei, Chen Dongfu, Xiao Zefen, Feng Qinfu, Lyu Jima, Liang Jun, Dong Xin, Hui Zhouguang, Wang Xiaozhen, Zhang Hongxing, Wang Lyuhua, Yin Weibo

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Pecking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zhou Zongmei, Email: zhouzongmei2013@163.com

【Abstract】 Objective To determine the effect and the patterns of failure in extensive small cell lung cancer (SCLC) patients treated with thoracic intensive modified radiotherapy (IMRT). **Methods** A retrospective review was conducted on 130 extensive stage SCLC patients received thoracic IMRT from January 2007 to December 2012. Most patients received initial chemotherapy with carboplatin plus etoposide or chemotherapy with cisplatin plus etoposide and 35 patients received PCI. The median thoracic radiation dose was 56 Gy (32-67 Gy) with 1.8-2.3 Gy per fractions. The Kaplan-Meier and log-rank test, *Cox* regression were used for survival analysis and to identify prognostic factors. **Results** The median follow-up duration was 37 months (range, 4-66) in all patients and follow-up rate was 96.1% (5 patients lost). The acute toxicity was relatively mild. Hematological toxicity of \geq grade 2 occurred in 22.3% and acute esophagitis of \geq Grade 2 occurred in 12.2% of the patients. 7.7% of patients developed \geq Grade 2 radiation pneumonitis after radiation. The rates of CR, PR, SD, PD after thoracic radiation were 4.6%, 72.3%, 6.2%, 13.1%, respectively. response information of 5 patients lost and objective response rate was 76.9%. The median survival time was 18 months (range, 4-66) and 1-year, 2-year overall survival rate were 72.3%, 38.3%, respectively. Eighty-three patients had distant metastatic and 30 patients had local-regional failure (LRF). There were 26 patients experienced LRF with electronically archived treatment plans available for analysis, 22 patients only experienced in-filed failures, 2 patients only developed out-filed failures and 2 patients developed simultaneous in-field and out-filed failures. By univariate analysis, age, LDH level,

thoracic radiation dose and PCI were statistically significant prognostic factor for OS ($P=0.014, 0.049, 0.043, 0.003$). Thoracic radiation dose and PCI show statistically significant difference in multivariate analysis ($P=0.021, 0.007$). PCI reduces cumulative brain metastases rates (18.4% vs. 37.2%, $P=0.038$) and prolongs overall survival ($HR=2.318, 95\% CI=1.388-3.871, P=0.003$). Patients received thoracic radiation EQD₂ ≥ 54 Gy improved overall survival ($HR=1.615, 95\% CI=1.016-2.567, P=0.043$) and tended to improved progression free survival ($HR=1.49, 95\% CI=0.965-2.299, P=0.072$). **Conclusions** Definitive thoracic radiation by IMRT in ED-SCLC responsive to chemotherapy may improve local-regional control and overall survival. Relatively high BED radiation seems to be favorable. Prophylactic cranial irradiation can notably prolong survival and reduce brain metastases.

【Key words】 Carcinoma, small cell lung/chemotherapy; Carcinoma, small cell lung/radiotherapy; Prognosis

SCLC 在所有肺癌中约占 13%~20%, 60%~70% 患者初诊时即为广泛期病变。广泛期患者目前以 4~6 周期含铂类药物化疗为主要治疗模式, 预后差, 中位生存期仅 9~10 月^[1]。近年来国内外研究表明, 胸部放疗以及 PCI 可能改善预后^[2-3]。先前已有 II 期小样本前瞻性研究表明化疗有效的 SCLC 行 PCI 和胸部放疗预后较好^[4], 此次进一步回顾分析 IMRT 在广泛期 SCLC 治疗中的疗效及预后影响因素。

材料与方法

1. 入组标准: 病理或细胞学诊断的广泛期 SCLC (定义为 AJCC 分期第 7 版^[5] IV 期); 首程治疗经至少 4 周期含铂类方案化疗; 我中心行胸部 IMRT。

2. 一般临床资料: 2007 年 1 月至 2012 年 12 月在我院接受放疗资料可查的 SCLC 患者共 893 例, 符合入组标准 130 例。其中男 94 例、女 36 例, 年龄 31~81 岁 (中位数 60 岁)。KPS ≥ 80 分 119 例, <80 分 11 例。有吸烟史者 90 例, 无吸烟史者 40 例。其中远转灶累及 1 处器官远地器官转移的 115 例, 累及 2 处器官 13 例, 累及 3 处 2 例。

3. 治疗情况: 全组患者均为化疗后有效的患者行胸部放疗。

(1) 胸部放疗: 所有患者均接受化疗 4~6 周期后行胸部放疗。靶区勾画综合化疗前、后影像学资料, GTV 为化疗后影像学可见的原发灶, GTV_{nd} 为化疗前影像学可见转移淋巴结。CTV 为 GTV 外扩 5 mm 并包括化疗前转移淋巴结的受侵范围。中心型肺癌 CTV 需包括原发灶术前生长部位的支气管。剂量分割 1.8~2.3 Gy/次, 1 次/d, 总剂量 32~63 Gy。

(2) 化疗: 研究中绝大部分患者采用 EP、CE 方案, 其中 60 例采用 EP 方案 (顺铂 30 mg/m², 第 1~3 天; 依托泊甙 100 mg, 第 1~5 天)、62 例采用 CE 方案 (卡铂 500 mg, 第 1 天; 依托泊甙 100 mg, 第 1~5

天), 其余 8 例患者采用 CAO、TP、IP、拓扑替康+顺铂、CAV、单药 VP-16 等化疗方案。

(3) PCI: 全组共 35 例患者行 PCI, 均采用 2DRT 技术, 左右对穿野行全脑放疗, 处方剂量 25 Gy 分 10 次, 2.5 Gy/次。

4. 疗效及不良反应评价标准: 近期疗效评价按 RECIST1.1 标准^[6], 分为 CR、PR、SD、PD。对患者不可测量病灶 (如骨转移、恶性胸腔或心包积液等) 疗效评价时一般不作为靶病灶参与评价, 仅提示明确的病灶病情进展时参与疗效评价 (如骨转移骨痛明显加重、发生压缩骨折, 心包积液或胸腔积液明显增多)。急性不良反应评价根据 CTC3.0AE 标准, 主要记录血液学改变、急性 RP、急性放射性食管炎等; 晚期不良反应评价根据 RTOG 晚期放射损伤分级标准评价。

5. 统计方法: 采用 SPSS 19.0 软件行 Kaplan-Meier 法生存分析, Logrank 法单因素预后分析, Cox 模型多因素预后分析, 余用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效评价: 5 例 (3.8%) 患者放疗后未随访到有效的影像学资料, 无法进行疗效评价。125 例患者 (96.2%) 放疗结束后疗效达 CR、PR、SD、PD 者分别占 4.6%、72.3%、6.2%、13.1%, 客观有效率 76.9%。

2. 远期疗效评价: 截至 2014 年 12 月 17 日, 全组中位随访时间 37 个月 (4~66 个月), 5 例失随, 随访率为 96.1%。89 例患者死亡, 36 例存活。1、2 年 OS 率分别为 72.3%、38.3%, 中位生存期 18 个月。

3. 不良反应: 放疗相关不良反应主要表现为血液学反应、RP 和放射性食管炎。 ≥ 2 级血液学反应及放射性食管炎发生率分别为 22.3%、12.2%, ≥ 2 级 RP 发生率为 7.7%, 未发现明确治疗相关死亡病例。余见表 1。

表 1 130 例广泛期 SCLC 化疗有效者 IMRT 的不良反应(例)					
项目	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
骨髓抑制	61	23	4	3	0
放射性食管炎	48	13	1	0	0
放射性肺炎	-	8	2	0	0

4.失败模式:共 84 例患者治疗有效后失败,31 例(22.3%)疗后局部区域失败,72 例(56.1%)远处失败。进一步分析其中 26 例放疗计划可查者的局部区域失败模式,22 例患者仅发生照射野内局部区域复发,2 例仅发生野外复发,2 例同时发生照射野内外失败。

5.预后因素分析:根据既往文献报道,对本组患者多项临床因素包括性别、年龄、KPS、体重减轻、吸烟史、肿瘤标记物、LDH、是否合并上腔静脉压迫综合征、放疗剂量、是否进行 PCI 对 OS 产生影响进行单因素分析,结果显示年龄≥65 岁、LDH 升高、放疗剂量<54 Gy、未行 PCI 是局限期 SCLC 患者 OS 显著预后不良因素,性别对 OS 有显著影响趋势($P=0.073$),余详见表 2。

表 2 130 例广泛期 SCLC 化疗有效者 IMRT 的 logrank 法单因素预后分析				
临床因素		例数	中位生存(月)	<i>P</i> 值
性别	男	94	16.2	0.073
	女	36	21.5	
年龄	<65 岁	97	19.2	0.014
	≥65 岁	33	13.9	
KPS 评分	<80	119	18.8	0.512
	≥80	11	9.2	
吸烟	是	88	17.3	0.362
	否	40	19.2	
体重减轻	<5%	114	18.1	0.405
	≥5%	16	18.5	
SCVS	无	112	18.7	0.464
	有	11	16.2	
NSE	正常	6	24.9	0.987
	升高	81	17.8	
癌胚抗原	正常	56	17.9	0.583
	升高	30	17.3	
乳酸脱氢酶	正常	84	20.0	0.049
	升高	25	13.9	
脑预防性照射	是	35	38.0	0.003
	否	80	14.0	
放疗剂量	≥54 Gy	89	20.0	0.043
	<54 Gy	41	14.0	

将单因素分析中 $P<0.1$ 的临床因素纳入多因素分析,结果显示放疗剂量及 PCI 是影响预后因素,详见表 3。

表 3 130 例广泛期 SCLC 化疗有效者 IMRT 的 Cox 模型多因素预后分析					
临床因素	B 值	SE 值	<i>P</i> 值	HR 值	95% <i>CI</i>
年龄	0.377	0.261	0.148	1.458	0.875~2.430
体重减轻	0.092	0.365	0.801	1.096	0.536~2.241
放疗剂量	0.613	0.266	0.021	1.847	1.096~3.112
脑预防照射	0.849	0.315	0.007	2.338	1.261~4.334
乳酸脱氢酶	0.453	0.282	0.109	1.573	0.904~2.737

6.放疗剂量预后影响分析:将患者依照放疗剂量进行亚组分析,所有患者胸部放疗剂量均根据 LQ 模型标化为 EQD₂ 剂量,并根据 EQD₂ 剂量分析其对 OS 率、PFS 率的影响。OS 率分析中,胸部剂量≥54 Gy 比<54 Gy 显著获益($HR=1.615$,95% *CI*为 1.016~2.567, $P=0.043$),见图 1。PFS 率分析中,≥54 Gy 比<54 Gy 接近显著获益($HR=1.49$,95% *CI*为 0.965~2.299, $P=0.072$),见图 2。

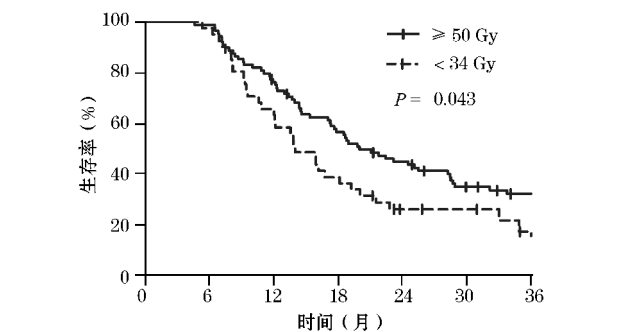


图 1 130 例广泛期 SCLC 化疗有效者 IMRT 不同剂量 OS 曲线比较

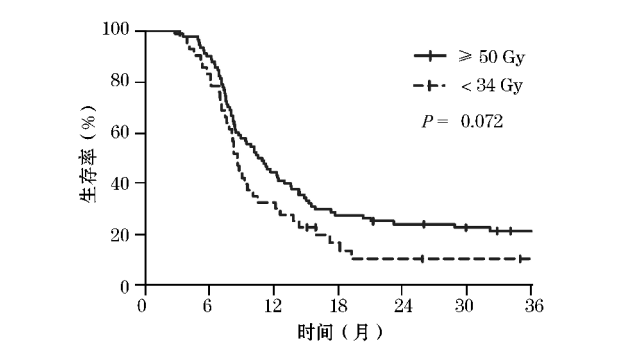


图 2 130 例广泛期 SCLC 化疗有效者 IMRT 不同剂量 PFS 曲线比较

7. PCI: 本组患者初诊时无脑转移患者共 115 例,其中 35 例患者接受 PCI,PCI 组和非 PCI 组 OS 不同($HR=2.318$,95% *CI*为 1.388~3.871, $P=0.003$),PCI 组累积脑转移率为 18.4%,未行 PCI 组累积脑转移发生率为 37.2%,差异有统计学意义

($P=0.038$)。

讨 论

文献研究显示广泛期 SCLC 的预后影响因素中 KPS、LDH、性别、体重减轻、年龄等临床因素以及治疗相关因素在多项研究中均是影响因素^[7-10]。本组接受胸部放疗的广泛期患者中 LDH 水平、性别、年龄单因素分析中同样影响预后,但多因素分析中以上因素均不是影响因素,而 PCI 及胸部放疗剂量可影响预后。因此对化疗后有效、一般情况尚好的广泛期 SCLC 患者,积极治疗可显著改善预后。目前,对化疗有效者进行 PCI 已成为目前广泛期 SCLC 的标准治疗,已有多中心随机研究表明 PCI 除可降低累积脑转移率外,还可改善 OS 率^[2]。

既往文献报道广泛期 SCLC 化疗有效后,有超过半数患者发生胸腔内失败^[11],因此行胸部照射从理论上可能提高 LC,同时有可能带来 OS 获益。90 年代进行的几项广泛期 SCLC 胸部放疗随机对照可能受样本量有限、化疗方案为非含铂类药物方案等因素影响,研究结果不尽相同^[12-14],因此胸部放疗并未广泛应用。Jeremic 等^[12]采用目前标准含铂类化疗方案,结果表明对化疗有效者,加入胸部放疗组 OS 及 LC 均优于单纯化疗组。加拿大一项小样本前瞻性研究认为行胸部放疗能改善广泛期患者有症状局部失败率^[15],另一项国外回顾分析认为胸部放疗可改善广泛期患者 LC 率。国内回顾研究表明广泛期患者行胸部放疗除改善 LC 外,还可改善 OS 率^[3]。本中心已有 II 期非对照研究,对化疗有效的广泛期患者行 PCI 和计划性胸部放疗的安全性和有效性研究,共入组 30 例患者,1 年 POS 率 71%^[4]。目前国外正在进行两项随机研究对照研究拟进一步明确胸部放疗在广泛期 SCLC 治疗中的作用。其中荷兰 CREST 研究的中期结果显示胸部放疗可改善化疗有效广泛期 SCLC 的中位无进展生存时间,1 年 OS 率无明显差别(33%比 28%, $P=0.066$),但 2 年 OS 率放疗组显著提高(13%比 3%, $P=0.004$)^[16]。本组患者中位生存期 18 个月,1、2 年 OS 率明显高于荷兰研究,除存在病例选择差异外,放疗剂量差异可能也是本组患者预后较好原因。

局限期 SCLC 近期研究结果倾向于认为胸部放疗剂量提高可改善 LC 及预后^[17-18],NCCN 指南推荐胸部放疗剂量尽可能达到 60~70 Gy。广泛期 SCLC 胸部放疗因研究较少,应用相对较少,尚无针对放疗剂量的研究。部分国外治疗中心建议行短程、稍大

分割放疗,如 CREST 随机对照研究采用 30 Gy 分 10 次;加拿大研究采用 40 Gy 分 15 次^[15]。本中心根据既往临床经验,绝大部分患者采用了安全性较高的常规分割放疗。将全组患者根据 LQ 模型标准化后进行剂量分析,结果提示在一定范围内提升胸部放疗剂量可改善患者 PFS 率,也能提高 OS 率。说明对部分广泛期 SCLC 患者,相对积极的胸部放疗对延缓疾病进展、提高长期生存有积极作用。本组患者中仅有 11 例胸部放疗 EQD₂ 剂量未达 50 Gy,而国外研究采用的剂量分割 EQD₂ 值多 <50 Gy,这可能是本组患者预后较好原因。

广泛期 SCLC 靶区勾画无针对性研究,多依照局限期 SCLC 的靶区制定原则。本研究所有患者 GTV 均依照放疗后影像学资料显示的病灶勾画,并参考放疗前淋巴结侵犯范围勾画 CTV,不做预防性淋巴结区照射。本组患者首次治疗失败及累计治疗失败部位均以远处失败为主,局部失败中 84.6%为单纯靶区内复发,单纯靶区外复发仅占 7.7%,表明无必要对目前的靶区范围进一步扩大。加拿大研究中仅将化疗后残存病灶外扩一定安全界作为照射靶区,而未包括初诊时累及的淋巴结引流区^[15]。该研究发生于靶区外累积局部区域失败率达 21.8%,提示治疗前存在的转移淋巴结在化疗后达到影像学 CR 区域仍可能潜伏亚临床病灶,仅照射残存病灶靶区涵盖不足。但由于研究间放疗剂量及其他临床情况差异,尚不能确定更局限的照射野是否无法起到相同的 LC,以及引入新型诊断手段如 PET-CT 定位是否可帮助缩小照射野。

尽管本研究存在回顾性研究难以避免的偏倚,但对广泛期 SCLC 放疗剂量、靶区对预后影响的进一步研究及临床实践提供了依据,有助于进一步明确放疗对广泛期 SCLC 预后影响。总之,化疗有效的广泛期 SCLC 行胸部放疗具较好 LC 率及 OS 率,适当提高胸部剂量可改善患者预后;PCI 可显著改善 OS 并降低脑转移发生率。

参 考 文 献

- [1] van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer [J]. Lancet, 2011, 378 (9804): 1741-1755. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60165-7.
- [2] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer [J]. New Engl J Med, 2007, 357 (7): 664-672. DOI: 10.1056/NEJMoa071780.
- [3] Zhu H, Zhou Z, Wang Y, et al. Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis [J]. Cancer, 2011, 117 (23): 5423-31. DOI: 10.1002/cncr.26206.

- [4] 张文珏,周宗玫,陈东福,等.广泛期小细胞肺癌化疗后 PCI 及颅外病变放疗的 II 期临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志, 2013,22(5):365-368.DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.05.007.
Zhang WJ, Zhou ZM, Chen DF, et al. Clinical effect of thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation in patients with stage I V small cell lung cancer after chemotherapy: a phase II trial [J]. Chin J Radiat Oncol, 2013, 22(5): 365-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2013.05.007.
- [5] Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the tmn stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 706-14. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Euro J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [7] Tas F, Aydinler A, Topuz E, et al. Factors influencing the distribution of metastases and survival in extensive disease small cell lung cancer [J]. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden), 1999, 38(8): 1011-1015.
- [8] Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up [J]. Lung Cancer, 2003, 39(3): 303-313.
- [9] Wolf M, Holle R, Hans K, et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival [J]. Br J Cancer, 1991, 63(6): 986-992.
- [10] Tamura M, Ueoka H, Kiura K, et al. (1998) Prognostic factors of small-cell lung cancer in okayama lung cancer study group trials. Acta Med Okayama, 1998, 52(2): 105-111.
- [11] Allen J, Jahanzeb M. Extensive-stage small-cell lung cancer: evolution of systemic therapy and future directions [J]. Clin Lung Cancer, 2008, 9(5): 262-270. DOI: 10.3816/CLC.2008.n.041.
- [12] 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]. J Clin Oncol, 1999, 17(7): 2092-2099.
- [13] Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small-cell lung cancer [J]. Chest, 1993, 104(3): 726-733.
- [14] Rosenthal MA, Tattersall MHN, Fox RM, et al. Adjuvant thoracic radiotherapy in small cell lung cancer: ten-year follow-up of a randomized study [J]. Lung Cancer, 1991, 7(4): 235-341.
- [15] Yee D, Butts C, Reiman A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer [J]. Radiother Oncol, 2012, 102(2): 234-238. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.08.042.
- [16] Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H, et al. Randomized trial on thoracic radiotherapy (TRT) in extensive-stage small cell lung cancer [C]. Chicago; 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.
- [17] Xia B, Chen GY, Cai XW, et al. The effect of bioequivalent radiation dose on survival of patients with limited-stage small-cell lung cancer [J]. Radiat Oncol, 2011, 6(1): 50. DOI: 10.1186/1748-717X-6-50.
- [18] Tomita N, Kodaira T, Hida T, et al. The impact of radiation dose and fractionation on outcomes for limited-stage small-cell lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4): 1121-1126. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.069.

(收稿日期:2015-09-10)