

局限性小细胞肺癌预防性全脑照射： 争议与研究进展

胡晓 陈明

Prophylactic Cranial Irradiation for Limited-stage Small Cell Lung Cancer: Controversies and Advances

Xiao HU, Ming CHEN

Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Ming CHEN, E-mail: gzcm@263.net

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 恶性度高, 易远处转移, 脑是最常见转移部位。由于常规化疗药难以有效进入脑组织, 脑也就成了潜在转移灶的“庇护所”。因此, 预防性脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI) 并非起“预防”转移发生的作用, 而是消灭尚不能被发现的潜在转移灶。

随着综合治疗的进步, SCLC患者生存率提高, 存活患者增多, 发生脑转移的几率也相应增高。Arrigada等^[1]指出经治疗后疾病达到完全缓解 (complete response, CR) 的SCLC患者, 2年内脑转移率为67%。发生脑转移的患者预后较差, 中位生存时间仅约4个月-5个月^[2], 且受损的神经功能难以恢复, 生活质量受负面影响。另一方面, 消灭亚临床转移灶所需放射剂量远低于消灭肉眼可见肿瘤所需剂量, 而后者则可能已超出正常脑组织的耐受范围。

因此, 对疾病得到控制的SCLC患者有必要积极行PCI, 不应等到脑转移发生后再被动姑息放疗。但目前具体实施过程中在以下几方面尚存争议。

1 哪些患者需要接受PCI

早在20世纪70年代初, 人们就已认识到了PCI对控制脑转移的重要性。但在一些早期研究中, 由于入组患者临床异质性较大而未能得出PCI可以提高生存的结论。1983年, Rosen等^[3]提出治疗后达到CR的患者才可能从PCI中

获益。Auperin等^[4]的荟萃分析纳入987例患者, 显示对治疗后CR的患者行PCI较对照组3年生存率提高5.4% (20.7% vs 15.3%, $P=0.01$), 并且降低16% ($\pm 6\%$) 的死亡风险, 且能降低累计脑转移发生率25.3% (33.3% vs 58.6%, $P<0.001$)。对该研究随访更新后的结果仍得出PCI有利于提高生存率的结论: 3年生存率PCI组较对照组提高6% (21% vs 15%, $P=0.01$)。而Meert等^[5]随后的荟萃分析纳入了12项随机对照研究, 共1,547例患者, 与Auperin等^[4]的研究不同, 所纳入的12项研究中仅5项针对治疗后CR的患者, 结果表明接受PCI的患者发生脑转移的危险系数为0.48, 但仅CR的患者有生存获益 [危险比 (hazard ratio, HR) = 0.82, 95%CI: 0.71-0.96]。

尽管这些研究发现治疗后CR的患者行PCI才有生存获益, 但其纳入的研究有局限性, 即疗效评价均采用胸部X光检查。因此这两项荟萃分析中部分CR患者实际疗效可能并非如此。而Slotman等^[6]的研究表明, 对广泛期SCLC治疗后有效的患者行PCI也有生存获益。

基于以上分析, 人们推测在预后更好的局限性SCLC患者中, 不仅对治疗后CR的患者, 而且很可能对治疗后疗效评价部分缓解 (partial response, PR) 的患者行PCI也有生存获益。美国癌症与白血病研究组B (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) 正在进行的一项对比3种不同放疗剂量分割方式治疗局限性SCLC的III期临床研究 (CALGB30610/NCT00632853) 中, 将PCI的适应症定为对治疗有效的患者。

美国中北癌症治疗组^[7]回顾性分析了化疗±胸部放疗后疗效稳定以上的739例SCLC患者, 其中459例接受PCI,

作者单位: 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院放疗科 (通讯作者: 陈明, E-mail: gzcm@263.net)

其生存时间明显长于未接受者 (HR=0.61, 95%CI: 0.52-0.72, $P<0.000,1$)。且对年龄、PS状态、性别、分期、CR以及转移灶数目做调整后仍得出PCI有益的结论。

临床实践中,常有患者因肺内结节而手术,术后病理显示为SCLC, AJCC/UICC分期为I期-II期且病理完全切除,这些患者可能长期存活,而出于对PCI所致神经毒性的担心,部分医生对这部分患者是否应接受PCI提出疑问。

两项回顾性研究^[8,9]报道了手术切除的早期SCLC患者的随访结果,病理分期I期的患者脑转移作为首发失败的发生率为7%-11%, II期患者为25%-38%,显示早期SCLC的脑转移发生率仍不可小觑。Bischof等^[10]回顾了39例手术完全切除的Ia期-IIb期SCLC患者,接受PCI的21例,随访结束时未发现脑转移,而未接受PCI的18例,其中4例(22.2%)在随访至8个月-27个月时发生脑转移;无脑转移生存 ($P=0.01$)及总生存 ($P=0.01$)在接受PCI的患者均明显优于未接受者,作者因此建议对手术切除的Ia期-IIb期患者也应该行PCI。Patel等^[11]回顾分析了7,995例局限期SCLC患者,其中670例接受PCI, 2年、5年、10年总生存率在行和未行PCI的患者分别为42%、19%、9%和23%、11%、6% ($P<0.001$)。亚组分析还发现按AJCC(第6版)分期为早期(I期-II期)的患者共2,481例(31%),接受PCI者(188例)总生存率明显高于未接受PCI者 ($P=0.000,8$)。此外研究还发现不同性别、年龄段和种族的患者接受PCI均较未接受者有明显临床获益。但该研究的不足之处在于早期患者并非都接受了手术治疗。

Gong等^[12]回顾分析了手术治疗的I期-III期SCLC患者126例,术后病理分期I期、II期、III期脑转移发生率分别为6.25%(2/32)、28.2%(11/39)和29.1%(16/55) ($P=0.026$)。脑转移的发生与年龄、性别、病理类型、诱导化疗、辅助化疗均无关。研究者因此认为完全切除的病理I期SCLC发生脑转移风险较小,可不予PCI,但II期、III期患者仍应予PCI。

由此可见,对早期SCLC完全手术切除后的患者是否需要接受PCI尚存争议,值得进一步研究。

2 何时开始进行PCI

局限期SCLC开始PCI的最佳时间同样存在争议。Manapov等^[13]回顾了105例局限期SCLC患者中的40例在放化疗后达到CR,但在准备行PCI之前复查MRI,发现13例(32.5%, 95%CI: 18%-47%)发生脑转移,其中11例无症状。

这13例患者中位生存时间为14个月(95%CI: 10.6-17.3), 1年生存率为58.7%±14.2%,而余下未发生脑转移的27例患者中位生存时间为26个月(95%CI: 20.9-31.0), 1年生存率92%±5.4% ($P=0.000,1$)。发生和未发生脑转移的患者其预后差异明显。值得注意的是,该研究中PCI施行的时间为确诊疾病后4个月-10个月。研究表明, SCLC微小脑转移灶的倍增时间为3.5 d-16 d,远快于肉眼可见转移病灶的79 d。因此有观点认为尽量缩短PCI与诱导治疗的间隔有助于减少脑转移发生。

Schild等^[14]的研究中,采用PCI早期介入,于6程化疗中的第3程评价疗效,只要有效便给予25 Gy/10次照射的方法,结果显示61例接受PCI的患者只有1例(1.6%)发生脑转移,但75%患者发生4度血液学毒性。由于颅骨骨髓占人体骨髓的12%, PCI与化疗相叠加必然导致严重血液学毒性。且多数研究^[15,16]报道PCI后神经系统毒性与同期化疗有关。因此, PCI不应与化疗同时进行,建议可以在化疗及胸部放疗结束后4周进行^[17]。前述CALGB30610/NCT00632853研究也将PCI的时间定为胸部放疗及化疗结束后3周-6周开始。

3 PCI的剂量/分割

局限期SCLC行PCI的最佳放疗剂量尚在探索中。Auperin等^[4]的荟萃分析间接比较了4种不同的放疗剂量(8 Gy、24 Gy-25 Gy、30 Gy及36 Gy-40 Gy),发现剂量越高,脑转移的风险越低 ($P=0.01$)。但各种不同放疗剂量间对生存的影响差异无统计学意义。随后的一项III期研究中^[18], 720例治疗后CR的局限期SCLC患者随机分为接受25 Gy/10次、36 Gy/18次或36 Gy/24次(1.5 Gy, 2次/d)放疗。较高剂量组2年脑转移累积发生率较标准剂量组低,分别为23%(95%CI: 18%-29%)和29%(95%CI: 24%-35%),但差异无统计学意义(HR=0.8, 95%CI: 0.57-1.11, $P=0.18$)。RTOG 0212^[19]研究中对这3种剂量分割方式所造成的慢性神经毒性及对生活质量的影响做了分析,发现在PCI后12个月时36 Gy剂量组发生慢性神经毒性较25 Gy剂量组明显增加 ($P=0.02$)。

前述美国中北癌症治疗组^[7]的研究还发现对局限期SCLC患者而言采用25 Gy/10次放疗较30 Gy/15次可有明显生存获益(HR=0.67, $P=0.018$),但作为回顾性研究,该结果不能作为定论。因此,目前局限期SCLC行PCI标准剂量仍为25 Gy/10次。虽然NCCN治疗指南中也推荐30 Gy/15次,但从方便及经济的角度来说,前者是较好选择。

4 PCI的潜在神经系统毒副作用

虽然目前的研究表明PCI有明确生存获益,但放疗中可能出现的急性毒性及在长期生存的患者中可能引起的放射后期反应,不仅是放疗科医生,也普遍是肿瘤内、外科医生们关注的问题。

由PCI所致的常见急性反应有脱发、皮肤红斑、乏力、头痛、恶心、呕吐及情绪变化,由于放疗时常规予以脱水等对症处理,严重的脑水肿、颅内高压较少见,其它急性反应常也轻微,经对症处理常可以取得良好缓解。文献中所报道的后期放射反应有记忆力下降,智力障碍甚至痴呆以及共济失调等。脑CT/MRI检查可见脑萎缩、脑室扩张、脑室周围及脑皮质下白质异常等,但影像学改变不意味着一定会出现神经认知功能障碍。需指出的是,很多有关PCI神经毒性的报道为小样本量的回顾性研究,没有记录治疗前的基线神经认知功能状态。而影响患者神经认知功能的原因除PCI之外还有如化疗的使用、年龄、脑血管危险因素、糖尿病、长期吸烟、对疾病本身的焦虑及一些副瘤综合症等。因此这些研究中神经毒性与PCI的潜在相关性需谨慎看待^[20-23]。

Arriagada等^[1]的研究是有关PCI的大型前瞻性随机对照研究中最早关注放疗相关神经毒性的。研究入组294例治疗后疗效评价达CR的局限期SCLC患者,随机分为治疗组(24 Gy/8次)或观察组。两组均应用神经心理学测试及脑CT检查在治疗前后对患者进行评价,结果发现两组间神经系统功能受损的发生几率、CT显示脑萎缩和脑室扩张的发生率差异均无统计学意义。

Gregor等^[24]的前瞻性随机研究也关注了患者认知能力及生活质量问题。研究入组314例患者,治疗前及治疗后每半年进行测试。认知功能损害以年龄配对对照的差异来定义。观察发现多达40%的患者在治疗前即存在一定程度的神经认知功能障碍及生活质量受损。而在治疗后的随访中两组差异无统计学意义,未显示出PCI有明显副作用。

Grosshans等^[25]的前瞻性研究对局限期SCLC患者行PCI前后神经认知功能检查,发现约47%的患者在接受PCI前已经有认知功能的受损。在接受PCI后,单因素分析发现执行功能及语言功能会发生一过性下降,之后恢复;多因素分析则未发现PCI前后的差别。

Le Pechoux等^[26]的研究的同时也评价了25 Gy和36 Gy两种不同剂量照射对患者神经系统及生活质量的影响。患者在治疗前、治疗后半年、1年及以后每年1次填写生活质量问卷调查表(QLQ-C30/BN20)^[27,28]及接受MRI或CT检

查;同时根据EORTC-RTOG正常组织后期反应等级^[29,30]对患者功能与认知状态进行分级。结果显示两个不同剂量组间各指标差异无统计学意义。但研究发现年龄大于60岁-65岁是发生神经认知功能障碍的危险因素。

RTOG 0212研究^[18]中则发现60岁以上的患者中有83%在接受PCI后1年会发生神经系统毒性反应,而60岁以下的患者发生率为56% ($P=0.009$)。

有研究认为大海马部位的齿状回是神经元干细胞聚集的位置,而全脑放疗后这个位置的损伤是造成神经认知功能障碍的关键。Gondi等^[31]采用断层放疗技术或IMRT技术以期尽量保护海马而不影响大脑其它部位剂量分布。结果显示给予30 Gy/10次放疗时可以降低该部位中位剂量5.5 Gy-7.8 Gy,最多可降低12.8 Gy-15.3 Gy。该作者还回顾了371例患者,1,133个转移病灶中海马区域周围5 mm范围发生转移的几率为3%,占有患者数的8.6%,但海马区本身未观察到转移^[32]。因此这种技术手段被认为是安全的,但仍需要进一步于临床研究中验证。

综上所述,目前已有的研究证据支持对放化疗后达CR及PR的局限期SCLC患者行PCI。放疗可考虑于胸部放化疗结束后4周进行,不宜推迟太久。实施PCI前需再次评估包括脑MRI在内的全身肿瘤状况以排除已有脑或其他器官转移及无明显治疗效果的患者。推荐放疗剂量为25 Gy/10次或30 Gy/15次。对已经有明显神经认知功能障碍及一般状态差(PS评分为3分-4分)的患者不推荐行PCI。由于目前鲜有针对高龄患者的研究,因此对这些患者在决定行PCI之前须仔细了解患者病史、内科合并症情况、评估神经认知功能状态等以及结合患者本人意愿,尽量给予个体化的治疗。

参 考 文 献

- 1 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(3): 183-190.
- 2 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(1): 29-32.
- 3 Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, *et al.* Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small-cell lung cancer: potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med*, 1983, 74(4): 615-624.
- 4 Auperin A, Arriagada R, Pignon J P, *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.

- 5 Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*, 2001, 1: 5.
- 6 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007, 357(7): 664-672.
- 7 Schild SE, Foster NR, Meyers JP, *et al.* Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: findings from a North Central Cancer Treatment Group Pooled Analysis. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2919-2924.
- 8 Nakamura H, Kato Y, Kato H. Outcome of surgery for small-cell lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 52(4): 206-210.
- 9 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(5): 977-983.
- 10 Bischof M, Debus J, Herfarth K, *et al.* Surgery and chemotherapy for small-cell lung cancer in stages I-II with or without radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 2007, 183(12): 679-684.
- 11 Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer*, 2009, 115(4): 842-850.
- 12 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? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1): 196-200.
- 13 Manapov F, Klautke G, Fietkau R. Prevalence of brain metastases immediately before prophylactic cranial irradiation in limited disease small-cell lung cancer patients with complete remission to chemoradiotherapy: a single institution experience. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(6): 652-655.
- 14 Schild SE, Bonner JA, Hillman S, *et al.* Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3124-3129.
- 15 Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, *et al.* Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*, 1994, 12(3): 627-642.
- 16 Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, *et al.* Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? *J Clin Oncol*, 1990, 8(2): 209-214.
- 17 Hu 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(1): 278-287.
- 18 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 (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 467-474.
- 19 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(1): 77-84.
- 20 Johnson BE, Patronas N, Hayes W, *et al.* Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up to 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol*, 1990, 8(1): 48-56.
- 21 Lee JS, Umsawadsi T, Lee YY, *et al.* Neurotoxicity in long-term survivors of small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986, 12(3): 313-321.
- 22 Craig J, Jackson D, Moody D, *et al.* Prospective evaluation of changes in computerized cranial tomography (CCT) in patients with small-cell carcinoma (SCLC) treated with chemotherapy and cranial irradiation. *J Clin Oncol*, 1984, 2(10): 1151-1156.
- 23 Fonseca R, O'Neill BP, Foote RL, *et al.* Cerebral toxicity in patients treated for small-cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc*, 1999, 74(5): 461-465.
- 24 Gregor A, Cull A, Stephens RJ, *et al.* Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer*, 1997, 33(11): 1752-1758.
- 25 Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, *et al.* Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer*, 2008, 112(3): 589-595.
- 26 Le Péchoux 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(5): 1154-1163.
- 27 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5): 365-376.
- 28 Osoba D, Aaronson NK, Muller M, *et al.* The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Qual Life Res*, 1996, 5(1): 139-150.
- 29 Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346.
- 30 LENT-SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1049-1091.

- 31 Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, *et al.* Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a 'how-to' technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(4): 1244-1252. (收稿: 2013-03-13 修回: 2013-4-26)
- 32 Gondi V, Tome WA, Marsh J, *et al.* Estimated risk for perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol*, 2010, 95(3): 327-331. (本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Hu X, Chen M. Prophylactic cranial irradiation for limited-stage small cell lung cancer: controversies and advances. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(7): 373-377. [胡晓, 陈明. 局限期小细胞肺癌预防性全脑照射: 争议与研究进展. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(7): 373-377.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.07.08.

• 消息 •

第四届“肿瘤多学科综合诊治新进展学术研讨会” 第一轮会议通知暨征文启事

在随着对肿瘤疾病认识的深化、各种诊治方法的创新和改进,肿瘤诊治的理念、策略和模式也在不断地演变,恶性肿瘤的诊治正在经历从多元化治疗模式向多学科综合诊治模式的发展。为了推动肿瘤的临床研究,总结并普及临床所取得的经验及新的诊断技术和治疗方法,促进学术交流,提高肿瘤专业医师整体的临床诊治水平,由中华医学会《国际肿瘤学杂志》、《中国肿瘤临床与康复》编辑部和肿瘤学杂志社联合举办的第四届“肿瘤多学科综合诊治新进展学术研讨会”将于2013年10月18日-21日在浙江杭州召开。

会议特别邀请我国著名专家孙燕、于金明、顾晋、石远凯、吴一龙、毛伟敏、罗荣城、王杰军等作专题学术报告,同时进行优秀论文交流及病例讨论,为肿瘤相关专业医师提供一个学术交流的平台。会议将邀请专家做“SCI期刊选刊、投稿及文章评审流程”精彩报告。

本会议已申报国家继续教育项目,凡参会代表将获得2013年中华医学会继续医学教育I类学分。在此,诚挚的邀请您投稿并参加本次会议。

征文要求:

1. 论文摘要400-600字,包括“目的、方法、结果、结论”,论文内容5000字以内;
2. 稿件要写明作者的通讯地址、单位、邮编及联系电话;
3. 请于2013年8月20日前投稿至邮箱wetogether@126.com。

会务组联系方式

地址:北京市海淀区复兴路83号行政楼307号 邮编: 100856

联系人: 胡云晓 (13051559919)

电话: 010-68218238 68233095 传真: 010-68233095

电子邮箱: wetogether@126.com zhongliuhuiyi@sina.com

会议网站: <http://www.51med-meeting.com>