

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.070

· 临床研究 ·

小细胞肺癌全脑放疗后再发病灶立体定向放疗的临床分析

田智峰^{1,2}, 杜德希², 朱明琪², 周亿哲², 叶永来², 王永辉², 卜丽娜³, 魏启春¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院放疗科, 浙江 杭州 310009; 2. 丽水市中心医院放疗科, 浙江 丽水 323000; 3. 西安市第三医院呼吸科, 陕西 西安 710018

通信作者: 魏启春, E-mail: qichun_wei@zju.edu.cn

摘要: **目的** 评价小细胞肺癌全脑放疗后再发病灶立体定向放疗的疗效及安全性。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2019 年 12 月于丽水市中心医院经全脑放疗后的再发脑转移病灶 (18 个病灶) 给予再程立体定向放疗的 13 例小细胞肺癌患者, 对再程放疗的疗效及不良反应进行回顾性分析。**结果** 治疗 3 个月后影像学评估 18 个病灶, 完全缓解 3 个 (16.7%), 病灶最大径 ≤ 20 mm; 部分缓解 12 个 (66.7%), 其中病灶最大径 ≤ 20 mm 3 个, 21~30 mm 4 个, >30 mm 5 个; 疾病稳定 2 个 (11.1%), 病灶最大径 21~30 mm; 疾病进展 1 个 (5.6%), 病灶最大径 >30 mm。再程立体定向放疗后 3 个月的客观缓解率为 83.3%。按照美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 放疗毒性分级标准 (中枢神经系统) 评估, 13 例患者中, 0 级 2 例, 1~2 级 7 例, 3 级 4 例。11 例有相应症状, 主要表现为头晕、头痛和恶心呕吐。再程放疗前后 1 个月内接受化疗 6 例, 其中中枢神经系统毒性反应 3 级 3 例 (50.0%); 未行化疗的 7 例中, 中枢神经系统毒性反应 3 级 1 例 (14.3%)。13 例中影像学提示脑放射性坏死 3 例。**结论** 经过全脑放疗的小细胞肺癌患者, 再发脑转移病灶挽救性立体定向放疗安全可行。放射性脑坏死作为严重并发症发生率较低, 可能与病灶最大径以及放疗剂量高低相关, ≥ 3 级的中枢神经系统毒性反应在 1 个月内接受全身化疗患者中更多见。

关键词: 小细胞肺癌; 脑转移; 再程放疗; 立体定向放疗

Clinical analysis of stereotactic radiotherapy for recurrent lesions of small cell lung cancer after whole brain radiotherapy

Tian Zhifeng^{1,2}, Du Dexi², Zhu Mingqi², Zhou Yizhe², Ye Yonglai², Wang Yonghui², Bu Lina³, Wei Qichun¹

1. Radiotherapy Department, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Radiotherapy Department, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui 323000, China; 3. Respiratory Department, Xi'an No.3 Hospital, Xi'an 710018, China

Corresponding to: Wei Qichun, E-mail: qichun_wei@zju.edu.cn

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of stereotactic radiotherapy for recurrent lesions after whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer. **Methods** From January 2015 to December 2019, 13 patients with small cell lung cancer who received the second course of stereotactic radiotherapy for recurrent brain metastases (18 lesions) after whole brain radiotherapy in Lishui Municipal Central Hospital were collected, and the efficacy and adverse reactions of the second course of radiotherapy were retrospective analyzed. **Results** After 3 months of treatment, 18 lesions were evaluated by imaging. Three lesions (16.7%) had complete response, with maximum diameter ≤ 20 mm. Twelve lesions (66.7%) had partial response, among which, three had maximum diameter ≤ 20 mm, four had maximum diameter from 21 mm to 30 mm, and 5 had maximum diameter >30 mm. Two lesions (11.1%) had stable disease, with maximum diameter ranging from 21 mm to 30 mm. One (5.6%) had progressive disease, with maximum diameter >30 mm. The objective response rate (ORR) was 83.3% at 3 months after the second course stereotactic radiotherapy. According to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ra-

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2020KY1079); 陕西省科技厅重点研发一般项目基金 (2019SF-208)

diation toxicity classification criteria (central nervous system, CNS), among the 13 patients, there were two cases of grade 0, 7 cases of grade 1–2, and 4 cases of grade 3. Eleven patients had corresponding symptoms, mainly including dizziness, headache, nausea and vomiting. Six patients received chemotherapy within 1 month before and after re-irradiation, grade 3 CNS toxicity occurred in three patients (50.0%); Among the seven patients without chemotherapy, grade 3 CNS toxicity occurred in one patient (14.3%). Among the 13 patients, 3 patients showed radiation brain necrosis. **Conclusions** Salvage stereotactic radiotherapy is safe and feasible for patients with small cell lung cancer after whole brain radiotherapy. As a serious complication, radiation-induced brain necrosis has a low incidence, which may be related to the maximum diameter of the lesion and the level of radiotherapy dose. Central nervous system toxicity over grade 2 is more common in patients receiving systemic chemotherapy within 1 month.

Key words: small cell lung cancer; brain metastases; reirradiation; stereotactic radiotherapy

小细胞肺癌是一种恶性程度较高的肺恶性肿瘤。脑是小细胞肺癌中发生转移频率较高的部位之一,小细胞肺癌患者在初诊时,约10%的患者合并颅内转移,在2年内,>50%的患者有发生脑转移的风险^[1-2]。随机对照研究的数据显示,预防性脑照射(prophylactic cranial irradiation, PCI)将脑转移率从约60%降低到30%,并将3年总生存率提高约5%^[3]。PCI已经成为系统治疗后病变缓解的局限期小细胞肺癌的后续标准治疗模式。对于脑转移的小细胞肺癌,NCCN指南推荐给予全脑放疗^[4]。在全脑放疗后,仍然有部分患者出现颅内病变进展,在这种情况下,再程的全脑放疗无疑可能造成患者严重的中枢神经系统放射性损伤,而药物治疗对于颅内病灶作用有限,所以这类患者往往颅内症状明显,预后更差。立体定向放疗以其精确性高和损伤性小等优点广泛应用于颅内转移病灶的治疗,尤其针对颅内单一病灶,优势明显。对于这部分患者,颅内病灶的立体定向放疗也是可以选择的姑息性治疗手段。2015年以来,丽水市中心医院对小细胞肺癌全脑放疗后颅内病变进展的患者采取颅内病灶的立体定向放疗进行挽救性放疗。患者治疗耐受性及放疗不良反应较小,症状缓解明显,现将这部分患者治疗情况总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2019年12月丽水市中心医院肿瘤放疗科在全脑放疗后颅内新发病灶(病灶数 ≤ 3 个)接受立体定向放疗的13例经病理诊断为小细胞肺癌的患者。纳入标准:(1)病理诊断为小细胞肺癌;(2)既往接受全脑放疗(PCI或转移病灶全脑放疗)后临床明确颅内再发转移病灶;(3)再发病灶数 ≤ 3 个;(4)KPS ≥ 70 分,可耐受再程立体定向放疗;(5)治疗前评估无认知

功能障碍;(6)患者签署知情同意书。排除标准:(1)再发病灶数 >3 个;(2)KPS <70 分,有严重的神经系统症状,无法耐受再程立体定向放疗;(3)治疗前伴有认知功能障碍;(4)患者不同意再程立体定向放疗方案。所有入组患者年龄42~72岁,平均年龄54.5岁。其中男性10例,女性3例;初诊分期局限期6例,广泛期7例;KPS评分70~90分。所有患者均接受小细胞肺癌的系统治疗(胸部放疗剂量30~60 Gy/10~30 f;化疗药物:依托泊苷、伊立替康、顺铂或卡铂;靶向药物:安罗替尼;接受PCI治疗7例;脑转移病灶全脑放疗6例。PCI及脑转移病全脑放疗:放疗能量6 MV-X, PCI剂量为25 Gy/10 f,脑转移全脑放疗剂量为30 Gy/10 f。照射范围为第一颈椎上缘颅底线以上全脑(表1)。本研究经过丽水市中心医院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗情况

所有患者均经多学科讨论,由影像科、神经外科、神经内科、肿瘤内科和肿瘤放疗科医师对患者病情进行分析及评估,共同确定对颅内再发病灶进行立体定向放疗的治疗方案以及期间对患者可能出现的中枢神经系统损伤进行提早干预的处理方案。所有患者均进行告知并签署知情同意书。

1.2.1 定位 所有患者均在立体定向放疗前给予头颅MRI增强扫描。CT模拟定位时给予头颈肩膜固定,增强CT扫描,层厚3 mm。

1.2.2 靶区 靶区定义:肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)为影像学可见的新发病灶,不包括周围水肿带;计划靶区(planning target volume, PTV)为GTV+3 mm。所有患者均进行MRI-CT图像融合,参考MRI T1增强图像及弥散加权序列图像,在融合图像中勾画靶区。其中对影像学不典型的6例患者由影像科医师与放疗科医师共同阅片进行靶区勾画。13例患者累计颅内病灶18个,最大径范围8~46 mm,中位数26.5 mm。

表 1 13 例经全脑放疗的小细胞肺癌患者基本临床特征

Table 1 Basic clinical characteristics of 13 patients with small cell lung cancer undergoing whole brain radiotherapy

临床特征	例数 (%)
KPS	
70 分	2 (15.4)
≥80 分	11 (84.6)
性别	
男性	10 (76.9)
女性	3 (23.1)
初诊分期	
局限期	6 (46.2)
广泛期	7 (53.8)
全脑放疗病灶数	
0 个	7 (53.8)
1~3 个	5 (38.5)
>3 个	1 (7.7)
病灶最大径	
0~20 mm (病灶个数, %)	6 (33.3)
21~30 mm (病灶个数, %)	6 (33.3)
>30 mm (病灶个数, %)	6 (33.3)
病灶数目	
1 个	9 (69.2)
>1 个	4 (30.8)
疗效	
CR (病灶个数, %)	3 (16.7)
PR (病灶个数, %)	12 (66.7)
SD (病灶个数, %)	2 (11.1)
PD (病灶个数, %)	1 (5.6)
剂量	
15 Gy/f (病灶个数, %)	4 (22.2)
18 Gy/f (病灶个数, %)	4 (22.2)
20 Gy/f (病灶个数, %)	3 (16.7)
24 Gy/3 f (病灶个数, %)	7 (38.9)
GPA	
0~1	1 (7.7)
1.5~2	8 (61.5)
2.5~3	4 (30.8)

注 CR: 完全缓解 (complete response); PR: 部分缓解 (partial response); SD: 疾病稳定 (stable disease); PD: 疾病进展 (progressive disease); GPA: 分级预后评估 (graded prognostic assessment); 13 例患者共 18 个病灶

1.2.3 计划 所有患者放疗计划均由经过培训且工作 >5 年的物理师在 Pinnacle 系统上进行。放疗剂量: 18 个病灶中, 11 个病灶给予单次立体定向放疗治疗, 剂量范围 15~20 Gy/f; 7 个病灶分别予 24 Gy/3 f 进行治疗。勾画脑组织、视神经和脑

干等正常组织。正常组织限量: 正常脑组织剂量: 接受 10 Gy 照射剂量的正常脑组织体积 <10 cm³; 脑干限量: 最大剂量 <15 Gy, 接受 10 Gy 照射剂量的脑干体积 <0.5 cm³; 视神经限量: 最大剂量 <10 Gy, 接受 8 Gy 照射剂量的视神经的体积 <0.2 cm³[5]。

1.2.4 放疗 要求每次立体定向放疗时, 医师、物理师和技术员共同参与治疗。应用 Varian 直线加速器 (瓦里安公司, 美国), 治疗时采用图像引导技术, 在每次治疗前均行锥形束 CT (cone beam CT, CBCT) 扫描, 进行靶区位置的校准, 对于摆位误差 >3 mm 的患者, 进行图像匹配后, 在治疗前再次行 CBCT 扫描验证, 医师准确评估后方可进行治疗。

1.2.5 对症治疗 每例患者在治疗期间予甘露醇针 125 mL 及地塞米松针 5 mg d1~5 应用, 丙戊酸钠片 (商品名: 德巴金) 0.5 g/次, 1 次/d, 口服 1~3 个月, 必要时给予神经营养药物。

1.2.6 治疗后复查评估 所有患者完成放疗后 3 个月复查头颅增强 MRI, 之后每 3~6 个月复查头颅 MRI。主要评估治疗后 3 个月经过立体定向放疗的病灶的客观缓解率 (objective response rate, ORR; ORR = (CR+PR) / 总病灶数) 以及放疗后中枢神经不良反应情况。治疗相关毒性按美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 放疗损伤分级标准 (中枢神经系统) 进行分级 [6], 治疗疗效按照神经肿瘤学反应评估 (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) 标准进行评估 (表 2~3) [7]。

放射性脑坏死评估: 所有患者均行头颅增强 MRI+ 灌注加权成像和 (或) MRI 波普成像, 结合临床表现, 后期由 3 位副主任医师及以上职称的影像科医师进行评估。影像学评估标准: (1) 放疗后的任意时间点的局灶强化 (提示血-脑脊液屏障破坏); (2) 在放疗照射野内, 在生物等效剂量 (biological effective dose, BED) >74.1 Gy 的区域, 距原病灶位置一定距离的局灶强化; (3) 表现为肥皂泡或瑞士奶酪影像学特征的新发结节性强化病变; (4) 增强影像中呈贝壳边外观 (显示弥漫性白质损伤); (5) 白质病变范围大于灰质病变范围; (6) 与肿瘤进展比较, 液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 中强化的体积比病变整体较大; (7) T2 加权图像上侧脑室周围的白质高信号病变。

表 2 RTOG 急性放疗损伤分级标准 (中枢神经系统)^[6]

Table 2 RTOG acute radiation injury grade standard (central nervous system)

级别	释义
0	无变化
1	功能完全正常 (如能工作), 有轻微的中枢神经系统体征, 无需用药
2	出现神经系统体征, 需家庭照顾、需护士帮助、需内固醇用药或需抗癫痫药物
3	有神经系统体征, 需住院治疗
4	严重的神经损害, 包括瘫痪、昏迷或癫痫发作, 即使用药仍每周 >3 次或需住院治疗

注 RTOG: 美国肿瘤放射治疗协作组 (Radiation Therapy Oncology Group)

表 3 中枢神经系统肿瘤疗效评价 RANO 标准^[7]

Table 3 RANO criteria for evaluating the efficacy of central nervous system tumors

项目	CR	PR	SD	PD
病灶 MRI: T1 增强	无	减少 ≥ 50%	减少 < 50% 且增加 < 25%	增加 ≥ 25%
病灶 MRI: T2 或 FLAIR 序列	稳定或减少	稳定或减少	稳定或减少	增加
新发病灶	无	无	无	有
皮质激素应用	无	稳定或减少	稳定或减少	不作为标准
临床表现	稳定或好转	稳定或好转	稳定或好转	加重
判断标准所需条件	以上全部	以上全部	以上全部	以上任意 1 项

注 RANO: 神经肿瘤学反应评估 (Response Assessment in Neuro-Oncology); FLAIR: 液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery); CR: 完全缓解 (complete response); PR: 部分缓解 (partial response); SD: 疾病稳定 (stable disease); PD: 疾病进展 (progressive disease)

2 结果

2.1 治疗情况

全脑放疗至再程立体定向放疗的间隔中位时间为 8 个月。13 例患者共 18 个病灶。所有患者在立体定向放疗前进行评估, 均未出现认知方面障碍。13 例患者中, 初诊时局限期 6 例 (46.2%), 均行 PCI 治疗; 初诊广泛期 7 例 (53.8%), 其中 1 例接受 PCI 治疗, 其他 6 例均有颅内转移 (其中 5 例颅内转移灶 1~3 个, 1 例颅内转移灶 4 个, 均行全脑放疗)。13 例再程放疗时总病灶数 18 个, 再发病灶的平均最大径 24.88 mm。其中 1 例为初始脑转移病灶 4 个, 全脑放疗 6 个月后, 残存 3 个病灶, 其中 2 个病灶有增大趋势。

2.2 再程放疗剂量

18 个病灶中, 4 个病灶分割剂量为 15 Gy/f (22.2%), 4 个病灶分割剂量为 18 Gy/f (22.2%), 3 个病灶分割剂量为 20 Gy/f (16.7%), 7 个病灶分割剂量为 24 Gy/3 f (38.9%)。其中初始脑转移病灶 4 个的患者, 3 个病灶接受二程放疗, 分别给予分割剂量 24 Gy/3 f。

2.3 治疗疗效

再程放疗后 3 个月, 根据头颅增强 MRI 影像

对 18 个病灶进行评估, 影像学完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD) 的病灶数分别为 3 个 (16.7%)、12 个 (66.7%)、2 个 (11.1%) 和 1 个 (5.6%), 3 个月的 ORR 为 83.3%。3 个病灶达到 CR, 分割剂量分别为 20 Gy/f (2 个病灶) 和 24 Gy/3 f (1 个病灶); 12 个病灶达到 PR, 分割剂量分别为 15 Gy/f (3 个病灶)、18 Gy/f (3 个病灶)、20 Gy/f (1 个病灶) 和 24 Gy/3 f (5 个病灶); 2 个病灶 SD, 分割剂量分别为 18 Gy/f (1 个病灶) 和 24 Gy/3 f (1 个病灶); 1 个病灶 PD, 分割剂量为 15 Gy/f (表 4)。病灶最大径 ≤ 20 mm 共 6 个病灶, CR 3 个, PR 3 个; 病灶最大径 21~30 mm 共 6 个病灶, PR 4 个, SD 2 个; 病灶最大径 > 30 mm 共 6 个病灶, PR 5 个, PD 1 个 (表 5)。每个病灶 (共 18 个) 的病灶最大径、分割剂量和疗效见图 1。

2.4 随访期间

11 例患者有相应症状, 主要表现为头晕、头痛和恶心呕吐等症状。13 例均无癫痫发作。初诊局限期的 6 例再程放疗后, 无相关症状 2 例, 中枢神经系统毒性反应 1~2 级 3 例, 3 级 1 例 (再程放疗时病灶数 2 个, 表 6)。初诊广泛期的 7 例再程

表 4 18 个再程立体定向放疗的脑转移病灶的分割剂量和 BED 与疗效关系**Table 4** Relationship between the fraction dose and the efficacy and BED of 18 lesions with brain metastasis undergoing the second course of stereotactic radiotherapy

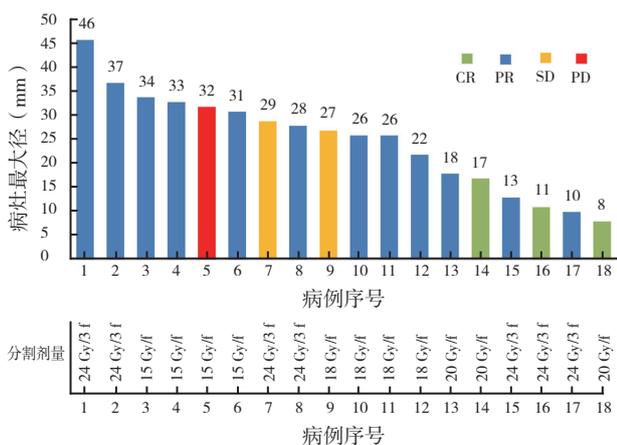
分割剂量	BED10 (Gy)	BED2 (Gy)	病灶数 (个, %)	CR (个)	PR (个)	SD (个)	PD (个)
15 Gy/f	37.5	127.5	4 (22.2)	0	3	0	1
18 Gy/f	50.4	180.0	4 (22.2)	0	3	1	0
20 Gy/f	60.0	220.0	3 (16.7)	2	1	0	0
24 Gy/3 f	43.2	120.0	7 (38.9)	1	5	1	0
合计			18	3	12	2	1

注 BED:生物等效剂量 (biological effective dose);BED10: $\alpha/\beta=10$;BED2: $\alpha/\beta=2$;CR:完全缓解 (complete response);PR:部分缓解 (partial response);SD:疾病稳定 (stable disease);PD:疾病进展 (progressive disease)

表 5 18 个再程立体定向放疗的脑转移病灶最大径与疗效关系 (个)**Table 5** Relationship between the efficacy and the maximum diameters of 18 lesions with brain metastasis undergoing the second course of stereotactic radiotherapy

病灶最大径	CR	PR	SD	PD	合计
≤ 20 mm	3	3	0	0	6
21~30 mm	0	4	2	0	6
>30 mm	0	5	0	1	6
合计	3	12	2	1	18

注 CR:完全缓解 (complete response);PR:部分缓解 (partial response);SD:疾病稳定 (stable disease);PD:疾病进展 (progressive disease)



注 CR:完全缓解 (complete response);PR:部分缓解 (partial response);SD:疾病稳定 (stable disease);PD:疾病进展 (progressive disease)

图 1 18 个再程立体定向放疗的脑转移病灶的病灶最大径、分割剂量与疗效**Fig.1** Relationship between the efficacy and the maximum diameters and fraction doses of 18 lesions with brain metastasis undergoing the second course of stereotactic radiotherapy

放疗后, 中枢神经系统毒性反应 1~2 级 4 例, 3 级 3 例 (均为再程放疗时病灶数 ≥ 2 个)。13 例患者中, 再程放疗前后 1 个月内接受序贯全身化疗 6 例, 其中中枢神经系统毒性反应 1~2 级 3 例 (50.0%), 3 级 3 例 (50.0%; 均为再程放疗时病灶数 ≥ 2 个)。再程放疗前后 1 个月内未行全身化疗的 7 例中, 中枢神经系统毒性反应 0 级 2 例 (28.6%), 1~2 级 4 例 (57.1%), 3 级 1 例 (14.3%)。13 例患者中, 影像学提示脑放射性坏死 3 例。

1 例 57 岁男性小细胞肺癌患者, 全脑放疗后颅内再发病灶, 经再程立体定向放疗, 分割剂量 20 Gy/f, 放疗 1 个月内行伊立替康 + 顺铂方案化疗。放疗后 2 个月病灶明显缩小, 但在放疗后 4 个月和放疗后 7 个月的 MRI 影像中出现脑放射性坏死 (图 2); 随着随访时间延长, 坏死范围增大。患者轻度头晕, 无其他中枢神经系统症状。

3 讨论

小细胞肺癌具有易向大脑播散转移的倾向, 因此小细胞肺癌脑转移瘤的治疗是一个重要的关注点。小细胞肺癌无论是多发脑转移或是单发脑转移, 既往的治疗标准都是全脑放疗。有研究显示, 在没有脑转移瘤的情况, PCI 仍然以全脑放疗为主, 通过这个里程碑式的研究, PCI 提高了总体生存率^[3,8]。然而, 全脑放疗后的主要神经系统毒性反应是认知功能的损伤。因此, 对于其他恶性肿瘤颅内寡转移病灶, 全脑放疗模式在很大程度上已经被立体定向放疗策略所取代。随着小细胞肺癌的全身治疗效果的不断提升^[9-10] 以及头颅 MRI 检查和脑转移瘤治疗的早期介入, PCI 的生存优势受到挑战^[11-12], 对于严格筛选的小细胞肺癌脑转移患者, 立体定向放疗潜在的作用可能会增加^[13]。

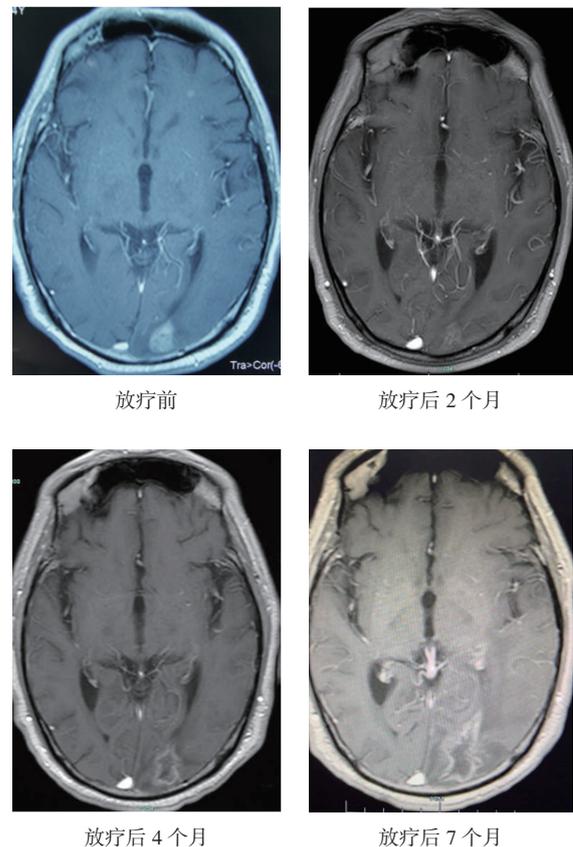
表 6 13 例小细胞肺癌患者（18 个脑转移病灶再程立体定向放疗）临床特征与中枢神经系统放疗损伤发生情况的关系

Table 6 Relationship between the clinical characteristics of 13 patients with small cell lung cancer with 18 brain metastatic lesions receiving the second course of stereotactic radiotherapy and the occurrence of central nervous system radiation injury

临床特征	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	合计
颅内转移病灶数						
1 个	2	4	3	0	0	9
2 个	0	0	0	3	0	3
3 个	0	0	0	1	0	1
初始分期						
局限期	2	2	1	1	0	6
广泛期	0	2	2	3	0	7
初始放疗剂量						
25 Gy	2	2	1	2	0	7
30 Gy	0	2	2	2	0	6
立体定向放疗前后 1 个月内接受化疗						
是	0	2	1	3	0	6
否	2	2	2	1	0	7
立体定向放疗剂量						
15 Gy/f (病灶个数)	1	2	1	0	0	4
18 Gy/f (病灶个数)	1	2	0	1	0	4
20 Gy/f (病灶个数)	0	1	1	1	0	3
24 Gy/3 f (病灶个数)	0	1	2	4	0	7
GPA						
1.0	0	0	0	1	0	1
1.5	1	0	1	1	0	3
2.0	0	2	1	2	0	5
2.5	1	1	1	0	0	3
3.0	0	1	0	0	0	1
性别						
男性	2	4	3	1	0	10
女性	0	0	0	3	0	3

注 GPA：分级预后评估（graded prognostic assessment）

多因素分析显示，脑转移病灶经初次放疗后，与再程立体定向放疗比较，挽救性全脑放疗与放射性脑坏死的发生率成正相关^[14]。对于经全脑放疗后复发或再发的脑转移病灶，立体定向放疗可能是一种较为理想的治疗方式。本研究回顾性分析基于 PCI 或脑转移病灶经过全脑放疗的 13 例小细胞肺癌患者，在其颅内转移病灶进展时进行再程立体定向放疗。治疗结束 3 个月，通过头颅 MRI 进行影像学评估，3 个病灶达到影像学 CR，12 个病灶达到影像学 PR，总体 ORR 为 83.3%。其中达到 CR 的 3 个病灶，肿瘤最大径均 ≤20 mm。Minniti 等^[15]



注 1 例小细胞肺癌全脑放疗后颅内再发病灶，行立体定向放疗 20 Gy/f，1 个月内行全身化疗，脑放射性坏死影像学表现

图 2 1 例出现脑放射性坏死的小细胞肺癌脑转移患者再程立体定向放疗前后 MRI 影像学变化情况

Fig.2 MRI imaging changes in a case of brain metastasis of small cell lung cancer with brain radiation necrosis before and after the second course of stereotactic radiotherapy

分析共 43 例接受再程立体定向放疗的复发性或进展性脑转移瘤患者发现，1 年和 2 年局部控制率分别为 70% 和 60%；黑色素瘤组织学（ $P=0.02$ ）、 3×7 Gy 的放疗计划（ $P=0.03$ ）和病灶较大体积（ $P=0.04$ ）与更差局部控制率相关。而本研究也发现，肿块最大径 >30 mm 的 6 个病灶，经立体定向放疗后，有 5 个病灶为 PR，另有 1 例仍出现进展（随访 4 个月，经多学科讨论排除假性进展）。而最大径 ≤30 mm 的病灶较最大径 >30 mm 病灶有更好的 ORR（分别为 55.6% 和 27.8%）。这也说明在再程放疗中，虽然给予立体定向放疗，但对于大肿块，ORR 也较差。另外，本研究也观察到，CR 3 例，其中 2 例分割剂量为 20 Gy/f，1 例为 24 Gy/3 f；PR 12 例，其中 3 例分割剂量为 15 Gy/f，3 例为 18 Gy/f，1 例为 20 Gy/f，5 例为 24 Gy/3 f；SD 2 例，1 例分割剂量为 20 Gy/f，1 例为 24 Gy/3 f；PD 1 例，

分割剂量为 15 Gy/f。根据分割剂量不同, 似乎高剂量能够带来更好的局部缓解。有研究发现, 照射剂量 >16 Gy 是局部控制较好的一个重要预测因素 ($P=0.01$)^[16]。这与本研究数据比较吻合, 但需要更多数据支持。

广泛期小细胞肺癌治疗效果不佳, 5 年生存率 <5%, 由于小细胞肺癌脑转移患者总体治疗效果不佳, 生存期短, 所以生存率方面本研究未作分析。

对于脑转移瘤的再程放疗, 病灶局部控制非常重要, 同时还要关注放疗后出现的不良反应, 尤其要关注放射性脑坏死的发生。早在 20 世纪 80 年代, Sheline 等^[17] 将放疗相关的不良反应按放疗后不良反应发生时间不同, 归纳为三类, 即发生在放疗过程中的急性反应、发生在放疗后数周到数月之间的早期迟发反应以及发生在接受放疗后的数月到数年的晚期迟发性反应。这个特征性描述直到今天还在使用。尽管有报道显示, 在颅内病灶放疗后数年仍会发生放射性脑坏死, 但放射性脑坏死一般被认为是在完成颅内病灶放疗 3~12 个月发生后的一种严重的局部组织反应^[18]。

放射性脑坏死受多种因素的影响, 包括放疗技术、放疗剂量、分割模式、病灶病理类型以及所使用的不同影像诊断方法。早期的研究评估了常规放疗模式下放射性脑坏死的发生率为 14%~15%^[19]。而本研究也观察到在 18 个病灶中, 出现放射性脑坏死病灶 3 个, 发生率为 16.7%, 与上述数据较为接近。对于接受全脑放疗后再程挽救性放疗, 最早采用全脑放疗模式, 多项研究没有统一的结论^[20-21]。但随后发表的一些小样本临床研究中, 对于先前接受全脑放疗的脑转移患者, 再程放疗成功采用立体定向放疗技术, 确立立体定向放疗在脑转移患者再程放疗中的可行性^[22-26]。而本研究回顾性分析的 13 例患者均为全脑放疗后再程均采用立体定向放疗技术进行挽救性治疗。对于颅内病灶治疗后病灶残留或进展与放射性脑坏死的鉴别, 本研究采用头颅增强 MRI+ 灌注加权成像和 (或) MRI 波普成像技术, 结合 3 位具有副主任医师及以上职称的影像科医师结合临床症状综合评估。有研究报道^[27], 通过 ¹¹C 标记的蛋氨酸 PET/CT 能清楚显示复发残留病灶, 诊断准确率高。但此研究针对脑胶质瘤患者, 该技术是否对小细胞肺癌脑转移瘤预后判断同样有效, 仍值得探讨。也有学者报道, 对于脑转移瘤立体定向放疗后, 病灶退缩情况以及放射性脑坏死发生情况可通过

影像组学进行预测, 在临床上也有一定的价值^[28]。

此外, 放射性脑坏死的另一个主要因素是立体定向放疗所采用的最佳剂量。RTOG 90-05 研究确定了先前接受全脑放疗的脑转移患者再程立体定向放疗的最大耐受剂量^[23], 由此笔者得出相应的 BED2。本研究对 13 例患者 18 个病灶的回顾性观察发现, 最大径 ≤20 mm (平均 BED2: 170.0 Gy)、21~30 mm (平均 BED2: 160.0 Gy) 和 >30 mm (平均 BED2: 125.0 Gy) 的病灶的平均 BED2 均小于 RTOG 90-05 方案的建议 (≤387.0 Gy、≤255 Gy 和 ≤202 Gy); 随着最大径的增大, BED2 也逐渐减小。这是因为出于安全性的考虑, 本研究组选择相对低的 BED2, 但是仍然有 3 个病灶影像学提示坏死, 并且伴有中枢神经症状, 3 个坏死病灶平均最大径 >30 mm。13 例患者均无癫痫发作。11 例有相应中枢神经系统症状, 主要表现为头晕、头痛和恶心呕吐等症状。再程放疗后, 中枢神经系统毒性反应中, 0 级 2 例, 平均病灶最大径 20.5 mm; 1~2 级 7 例, 平均病灶最大径 25.5 mm; 3 级 4 例 (再程放疗时病灶数 2 个), 平均病灶最大径 33.0 mm。有研究报道, 病灶直径 >10 mm 是脑放射性坏死的重要危险因素之一^[18]。这提示脑转移病灶直径大小与放射性损伤可能呈正相关。但仍需结合病灶最大径与放疗剂量 2 个因素来对放疗损伤进行评估。有更多的报道显示, 对于病变直径 >20~30 mm 的病灶, 当放疗剂量为 8~35 Gy 时, 脑放射性坏死发生率为 2.9%~22.6%^[29-30]。该研究也提示临床医师根据病灶最大径调整放疗剂量, 尽可能地降低中枢神经放射损伤的发生。另外, 据报道, 颅内病灶立体定向放疗同时进行全身治疗时, 患者脑放射性坏死发生率为 8%^[31]。荟萃分析也发现, 当立体定向放疗同时使用免疫检查点抑制剂治疗时, 脑放射性坏死的发生率为 5.3%^[32]。在本研究中, 再程放疗前后 1 个月内接受序贯全身化疗患者 6 例, 其中中枢神经系统毒性反应 1~2 级 3 例, 3 级 3 例; 再程放疗前后 1 个月内未接受全身化疗 7 例, 中枢神经系统毒性反应 0 级 2 例, 1~2 级 4 例, 3 级 1 例 (均为再程放疗时病灶数 ≥ 2 个)。这表明对于中枢神经系统毒性反应 3 级的患者, 放疗前后 1 个月内行全身化疗可能加重中枢神经系统放疗不良反应的程度, 但是, 这一结论仍需要大样本量的临床数据证实。后续随访过程中, 有 6 例 (46.2%) 出现主观间歇性头痛, 影像学可辨的水肿, 需要脱水剂或者激素应用来缓解症状, 另外, 2 例无明

显颅内症状，其余 5 例（38.5%）出现 1 级轻微头晕不适等症状，但无需给予相应治疗处理。

本回顾性研究存在一定的局限性。首先，收集病例数少，很难反应这类患者的整体情况，更准确的结论还需要大样本量的分析。其次，由于小细胞肺癌脑转移患者生存率较低，所以没进行生存方面的分析，本文仅对安全性及客观缓解情况进行描述性分析。

综上所述，本研究显示，经过全脑放疗的小细胞肺癌患者再发脑转移病灶立体定向放疗安全可行，可作为再发脑转移患者的挽救性治疗手段。放射性脑坏死作为严重并发症发生率较低，可能与病灶最大径以及放疗剂量高低相关。>3 级的中枢神经系统毒性反应在 1 个月内接受全身化疗患者中更多见。

参考文献：

[1] Rittberg R, Banerji S, Kim JO, et al. Treatment and prevention of brain metastases in small cell lung cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2021, 44(12): 629-638.

[2] 徐张闻笛, 黄华艳, 夏立亮, 等. 广泛期小细胞肺癌免疫治疗疗效预测和增敏策略 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(6): 495-500.

[3] Suwinski R. Prophylactic cranial irradiation in SCLC[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(4): 2071-2078.

[4] Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD003869.

[5] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 [J]. *Med Phys*, 2010, 37(8): 4078-4101.

[6] 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)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1341-1346.

[7] Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: Proposal from the RANO group[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e270-278.

[8] 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: 664-672.

[9] 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.

[10] Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen YB, 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.

[11] Rusthoven CG, Kavanagh BD. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus active MRI surveillance for small cell lung cancer: The case for equipoise[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12): 1746-1754.

[12] 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.

[13] Rusthoven CG. Small cell lung cancer: PCI uncertainty and emerging radiosurgery interest[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5): 1034-1035.

[14] LeCompte MC, Hughes RT, Farris M, et al. Impact of brain metastasis velocity on neurologic death for brain metastasis patients experiencing distant brain failure after initial stereotactic radiosurgery[J]. *J Neurooncol*, 2020, 146: 285-292.

[15] Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases[J]. *J Neurooncol*, 2016, 126(1): 91-97.

[16] Moreau J, Khalil T, Dupic G, et al. Second course of stereotactic radiosurgery for locally recurrent brain metastases: Safety and efficacy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195608.

[17] Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980, 6: 1215-1228.

[18] Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, pathogenesis, diagnostic challenges, and future opportunities[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8): 66.

[19] Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(4): 485-502.

[20] Bahl A, Kumar M, Sharma DN, et al. Reirradiation for progressive brain metastases[J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(3): 161-164.

[21] Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34(3): 585-590.

[22] Fairchild A, Guest N, Letcher A, et al. Should stereotac-

- tic radiosurgery be considered for salvage of intracranial recurrence after prophylactic cranial irradiation or whole brain radiotherapy in small cell lung cancer? A population-based analysis and literature review[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2020, 51(1): 75-87.
- [23] Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47: 291-298.
- [24] Cifarelli CP, Vargo JA, Fang W, et al. Role of gamma knife radiosurgery in small cell lung cancer: A multi-institutional retrospective study of the International Radiosurgery Research Foundation (IRRF)[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(4): 664-671.
- [25] Robin TP, Rusthoven CG. Radiosurgery for small-cell lung cancer brain metastases: A review[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6234-6239.
- [26] Gaebe K, Li AY, Park A, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 931-939.
- [27] 高玉杰, 周妮娜, 李囡, 等. ^{11}C -MET PET/CT 诊断脑胶质瘤术后复发残留的初步研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(2): 154-159.
- [28] 夏铀铀, 武丹, 范育伟, 等. 基于放疗前增强定位 CT 的影像组学预测非小细胞肺癌脑转移分次立体定向放疗的近期疗效[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(5): 465-469.
- [29] Jeong WJ, Park JH, Lee EJ, et al. Efficacy and safety of fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(3): 217-224.
- [30] Prabhu RS, Press RH, Patel KR, et al. Single-fraction stereotactic radiosurgery (SRS) alone versus surgical resection and SRS for large brain metastases: A multi-institutional analysis[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2017, 99(2): 459-467.
- [31] Kim JM, Miller JA, Kotecha R, et al. The risk of radiation necrosis following stereotactic radiosurgery with concurrent systemic therapies[J]. *J Neuro-Oncol*, 2017, 133: 357-368.
- [32] Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 130: 104-112.

(收稿日期: 2022-04-20)

读者 · 作者 · 编者

《实用肿瘤杂志》采用在线投稿审稿系统

为提高稿件处理效率, 缩短文稿刊出时滞, 本刊已开通《实用肿瘤杂志》在线投稿审稿系统, 网址为 <http://www.syzlzz.com>。该系统主要包含作者投稿、专家审稿和编辑办公三部分。作者可直接在网上投稿并查询稿件审理进度; 审稿者可在线审稿, 缩短评审周期并节约邮寄费用。

投稿作者可登录在线系统网站, 点击网页左侧“作者投稿系统”, 进行用户注册, 注册成功后可登录投稿系统进行投稿以及查询稿件审理进度, 可多次投稿, 无需再次注册。投稿时请准确填写作者 E-mail 地址和联系电话, 以便编辑部及时与作者联系。

本刊编辑部