



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.002

· 综述与讲座 ·

肺癌放射治疗的应用策略及研究进展

吴坤 皮国良

[关键词] 肺癌; 放射治疗; 免疫治疗; 研究进展

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,2018 年全球癌症数据统计结果显示,全球肺癌发病人数为 209.3 万,死亡人数为 176.1 万,发病率(11.6%)和死亡率(18.4%)均居全球恶性肿瘤的首位^[1]。我国肺癌的发病率和死亡率也居恶性肿瘤的首位,据国家癌症中心统计,2015 年我国新发肺癌病例约 78.7 万,死亡病例约 63.1 万^[2]。肺癌的治疗方式主要取决于病情分期及患者的一般状况,放射治疗(简称放疗)是重要治疗手段之一,既可对中早期肺癌行根治放疗或放化疗联合治疗,也可对晚期肺癌行姑息减症放疗^[1]。本文对放疗在肺癌中的应用进行综述,以供参考。

一、放疗在非小细胞肺癌中的应用

肺癌分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),其中 NSCLC 约占 80%^[2]。针对不同分期、病理类型及驱动基因状态的肺癌,放疗的目的和疗效有所不同。

1. 放疗在早期 NSCLC 中的应用

早期[I、IIa 期,国际抗癌联盟(UICC)2017 第 8 版肺癌 TNM 分期]NSCLC 的标准治疗方案为手术治疗,但许多患者有长期吸烟史,部分患者伴有严重的心肺功能下降而无法耐受手术。对无法耐受手术的早期 NSCLC 患者,行立体定向放疗(SABR)较为安全有效。RTOG0236 研究是首个针对临床上无法手术切除的早期肺癌行 SABR 治疗的多中心研究,结果显示患者的 3 年肿瘤控制率为 98%,3 年生存率为 56%。随着临床试验逐步进行,54 Gy/3 F 的治疗剂量模式已成为 RTOG 临床研究对不可切除周围型肺癌患者行 SABR 治疗推荐的标准分割模式^[3]。CHISEL 研究比较了

SABR 与常规放疗对无法手术 I 期肺癌患者的疗效,发现 SABR 组 2 年肿瘤控制率明显高于常规放疗组(89%比 65%, $P=0.008$),SABR 组中位总生存(OS)期长于常规放疗组(5 年比 3 年, $P=0.027$)^[4]。SABR 的治疗效果优于常规放疗,但存在一定风险,尤其是对中央型肺癌行 SABR 治疗,因为主支气管、大血管及食管对 SABR 耐受性较差。有研究显示,SABR 治疗肿瘤距离主支气管 1~2 cm 时,非肿瘤性死亡风险增加,当距离 <1 cm 时,非肿瘤性死亡风险明显增加^[5]。美国放射肿瘤学会(ASTRO)指南推荐,当肿瘤临近近端支气管树、心脏和心包膜时,建议 SABR 应分割 4~5 次,若评估 SABR 风险太高,也可给予 6~15 次分割^[6]。欧洲放射肿瘤学会(ESTRO)推出相应指南,根据肺癌位置分为 3 种情况:(1)外周型肺癌给予 45 Gy/3 F;(2)靠近胸壁的肺癌给予 48 Gy/4 F;(3)中央型肺癌给予 60 Gy/8 F。对无严重并发症及不良风险、预期效果好的患者仍建议使用 54 Gy/3 F 的分割模式^[7]。最近一项临床研究发现,中央型肺癌 SABR 治疗正常组织能耐受的分割模式为 60 Gy/5 F^[8]。总之,对早期外周型肺癌,SABR 治疗效果较好,不良反应轻,而中央型肺癌的 SABR 治疗仍需更多前瞻性临床研究来验证其安全性及最佳剂量分割模式。

2. 放疗在局部晚期 NSCLC 中的应用

局部晚期(IIb 期、III 期)NSCLC 分为可切除和不可切除两类。对不可切除的局部晚期 NSCLC,标准治疗方案为根治性同步放化疗^[9]。放疗靶区包括原发灶及转移淋巴结累及野,目前较公认的根治性处方剂量为 60~70 Gy,2 Gy/F,放疗最佳剂量暂不明确^[10]。虽然从放射生物学的角度看,提高放疗剂量可以提高肿瘤局控率,但实际情况并非如此。RTOG0617 是一项针对 III a/b 期肺癌同步放化疗的 III 期随机对照临床研究,其比较 60 Gy 和 74 Gy 放疗剂量的疗效发现,放疗剂量为 60 Gy 患者的预后更好,中位生存时间更高(28.7 个月比 20.3 个月)^[11]。该研究分析发现,随着

基金项目:湖北省自然科学基金指导性项目(2018CFC846);武汉市第七批中青年医学骨干人才培养工程项目[武卫通(2019)87号]

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院(华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院)放疗科

通讯作者:皮国良,E-mail:piguoliang_2004@163.com

放疗剂量的增加,机体心脏和肺部受量增加,由此引发的心肺不良反应增加,延长治疗时间,甚至出现放疗相关死亡,影响患者预后。RTOG0617 研究证实单纯提高放疗剂量并不能使患者获益,提示放疗方案制订更需要个体化,需注意放疗不良反应的发生,尽量降低正常组织受量。如可以完善正电子发射计算机断层显像(PET)/电子计算机断层扫描(CT)检查,不仅能使肺癌分期更加全面,也可使靶区勾画更加精确,特别是针对存在肺不张的患者,可以缩小放疗靶区,降低危及器官受量。RTOG0617 研究的生存数据高于既往研究,部分原因为其中 91% 患者有 PET/CT 分期。研究证实,PET/CT 在常规检查确诊为局部晚期 NSCLC 的患者中仍发现有 24% 已经存在远处转移^[12]。另外,可以采用更新的放疗技术保证放疗的实施,如调强适形放疗(IMRT)、影像引导放疗(IGRT)、容积旋转调强放疗(VMAT)及质子放疗等,可以提高疗效并降低不良反应^[13-15]。

对可切除局部晚期 NSCLC 患者,若术后切缘阳性,需行术后辅助放疗(PORT);若手术切缘阴性,一般无需行术后放疗,但对术后分期 pN2 的患者,PORT 存在一定争议。既往一项 Meta 分析纳入 9 项随机对照研究共 2128 例患者,结果显示 PORT 组和单纯手术组 2 年生存率分别为 48% 和 55% ($P = 0.001$)^[16]。PORT 组的生存率反而更低,考虑术后放疗明显增加不良反应的发生及死亡风险,使患者生存时间缩短,因此,当时并不主张行术后辅助放疗。但该研究存在不少缺陷,如放疗设备和技术落后、纳入患者分期不明确等。随着放疗设备的改良和放疗技术的进步,许多临床研究得到不同的结果。Lally 等^[17] 回顾性分析了 1988 ~ 2002 年 7 465 例 NSCLC 患者的数据发现,与单纯手术比较,对 pN2 患者术后放疗可以使患者 5 年生存率提高(27% 比 20%, $P < 0.05$),而 pN0 ~ 1 患者术后放疗不获益。同样,耶鲁大学一项包含 30 552 例 II ~ III 期 NSCLC 患者的回顾性研究显示,对于 pN2 期患者,PORT 组的 5 年生存率明显高于单纯手术组(34.1% 比 27.8%, $P < 0.01$),而对于 pN0 ~ 1 期患者,PORT 组 5 年生存率反而降低^[18]。综上,运用现代放疗技术可使 pN2 期 NSCLC 患者术后生存获益,但术后放疗明显增加放疗毒性,建议行多学科诊疗(MDT),仔细权衡术后放疗的治疗获益及风险,同时也需要更多前瞻性研究进一步确定术后放疗的获益人群。

3. 放疗在晚期 NSCLC 中的应用

晚期 NSCLC 主要以全身治疗为主,以控制症状为目的的姑息放疗在肺癌中应用广泛,在缓解脑转移、骨转移及其他转移灶症状方面发挥重要作用。

脑是肺癌常见的转移部位之一。肺癌脑转移患者应在全身治疗的基础上,针对脑转移行局部治疗,主要包括手术和放疗。脑转移最早的主要治疗手段为皮质醇激素、甘露醇脱水治疗和全脑放疗,30 Gy/10 F 和 40 Gy/20 F 是常用的全脑放疗剂量分割模式。全脑放疗虽对脑部亚临床病灶有一定控制作用,但受限于正常脑组织的安全剂量,难以根治颅内病变,而且对神经认知功能损伤较明显。SABR 的出现使脑转移的放疗有了新选择。SABR 具有剂量集中、对周边正常组织损伤相对较小的优点。对于脑寡转移灶,单纯 SABR 比全脑放疗使患者生存获益更高,且对神经认知功能的损伤更小^[19]。最新研究结果显示,对转移灶数量为 5 ~ 10 个的脑转移患者,SABR 对比全脑放疗仍可达到不劣于寡转移灶的局部控制率和生存期^[20]。

骨转移也是肺癌的常见转移部位之一,发生率约为 10% ~ 15%,常可引起骨相关不良事件,如骨痛、病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症等,严重影响患者生活质量,显著缩短生存期^[21]。放疗能迅速且有效地缓解骨质破坏和软组织受侵导致的疼痛,还能有效地预防病理性骨折和缓解脊髓压迫症状,从而改善患者生活质量,延长生存期。既往研究结果提示,SABR 可显著提高患者的局控率,并可更快、更显著地缓解骨痛症状,对周边正常组织保护也更好^[22]。常用的剂量分割方式为 30 Gy/10 F,20/5 F,单次 8 ~ 10 Gy。

肝脏和肾上腺也是肺癌容易转移的部位,既往治疗方案以全身治疗为主,放疗干预较少。随着 SABR 技术的出现,特别是近来寡转移概念的提出,已经有越来越多的证据表明,针对寡转移灶的积极放疗可以给患者带来生存获益^[23]。一项 II 期临床研究结果显示,99 例出现寡转移的肿瘤患者(其中 18% 为 NSCLC)至少有 1 ~ 5 个转移灶,67% 患者接受 SABR 治疗,其生存期较对照组明显改善(41 个月比 28 个月)^[24]。

对晚期肺癌患者,通过 MDT 模式,有计划、合理地制定个体化治疗方案是必要的。而 SABR 作为一种新放疗技术可提供有效的治疗,又能更好保护患者的正常组织,在晚期肺癌放疗中扮演着越来越重要的角色。

二、放疗在小细胞肺癌中的应用

1. 局限期 SCLC 患者的放疗

早期($T_1 \sim 2, N_0, M_0$) SCLC 的标准治疗是手术治疗。近来越来越多的研究显示,SABR 也可取得较好疗效。2017 年一项多中心回顾性研究报道显示,74 例 I 期不可手术 SCLC 患者的中位年龄为 72 岁,中位照射剂量为 50 Gy/5 F,接受 SABR 治疗 3 年的局部控制率为 96.1%,3 年的 OS 率为 34%^[25]。对不可手术局限期

SCLC 患者,同步放化疗仍是标准治疗方案,而且推荐化疗 2 个周期后应尽早介入放疗。如患者不能耐受同步放化疗,也可行序贯化放疗。放疗靶区目前主张为原发灶 + 转移淋巴结,放疗推荐剂量为 45 Gy,每次 1.5 Gy,2 次/天,共 3 周^[26];放化疗后疗效达到完全缓解或部分缓解者,可考虑行预防性脑照射(PCI)^[27]。

2. 广泛期 SCLC 患者的放疗

广泛期 SCLC 的治疗以化疗和免疫治疗等为主,因 SCLC 恶性程度高,肿瘤生长速度快,常伴有明显的症状。伴有上腔静脉综合征、脊髓压迫症的临床症状明显患者推荐先行放疗快速缓解压迫症状,再行化疗和免疫治疗等。而对临床症状较轻的广泛期 SCLC 患者,推荐先化疗再行放疗,因 SCLC 对化疗较为敏感,可缩小照射体积,有利于放疗的顺利完成。

3. SCLC 患者的 PCI 治疗

SCLC 患者 2 年内脑转移发生率高达 50% ~ 80%,因存在血脑屏障,化疗药物较难以足量浓度入脑。研究表明 PCI 可以降低 SCLC 患者脑转移的发生率,一项包含 7 个临床试验共 987 例 SCLC 患者的 Meta 分析结果显示,PCI 减少了 16% 的死亡风险,患者 3 年生存率从 15.3% 增加至 20.7%。脑转移的发生率也减少 54%^[27]。目前,对放化疗后达到完全缓解和部分缓解的局限期 SCLC 推荐 PCI 已成共识,推荐的放疗剂量为 25 Gy/10 F。但是对广泛期 SCLC 患者是否要行 PCI 需酌情考虑。EORTC 开展的随机对照临床试验评估了 286 例对初始化疗有反应的广泛期 SCLC 患者,发现 PCI 组有症状的脑转移风险低于对照组(14.6% 比 40.4%, $P < 0.001$),1 年生存率高于对照组(27.1% 比 13.3%)^[28]。日本开展的一项 III 期多中心临床研究未得到相同结果,同样为广泛期 SCLC 患者,尽管 PCI 组脑转移发生率降低了 21%(48% 比 69%, $P < 0.0001$),但 OS 期无改善,甚至略降低(11.6 个月比 13.7 个月)^[29]。基于以上研究,对于广泛期 SCLC,应酌情考虑 PCI 治疗,对于一般状况差、有严重合并症的患者不推荐行 PCI。

三、放疗联合免疫治疗

众所周知,同步放化疗是 III 期不可切除 NSCLC 的标准治疗模式,但近 20 年其疗效未见明显改善,直至免疫治疗的兴起。近期越来越多的临床研究提示放疗与免疫治疗有协同作用。PACIFIC 研究是一项 III 期多中心随机对照研究,纳入 713 例无法进行手术治疗的 III 期 NSCLC 患者,同步放化疗后分为两组,接受程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)抑制剂(Durvalumab)组和安慰剂对照组。Durvalumab 组无进展生存(PFS)期较

对照组明显延长(16.8 个月比 5.6 个月, $P < 0.001$),客观缓解率(ORR)显著增加(28.4% 比 16.0%, $P < 0.001$)。2018 年该研究数据更新,Durvalumab 组较对照组 2 年生存率延长 10.7%(66.3% 比 55.6%),中位 PFS 期提高 12.1 个月(28.3 个月比 16.2 个月)^[30]。因此,2018 年 NCCN 指南将 Durvalumab 作为不可切除的 III 期 NSCLC 同步放化疗后的推荐治疗。PEMBRO-RT 是一项 II 期多中心随机对照研究^[31],纳入 76 例晚期 NSCLC 患者,试验组为 Pembrolizumab 联合 SABR 治疗,对照组为 Pembrolizumab 单药治疗,治疗 12 周时,试验组和对照组的 ORR 分别为 36%、18%($P = 0.07$),中位 PFS 期分别为 6.6 个月、1.9 个月($P = 0.19$),中位 OS 期分别为 15.9 个月、7.6 个月($P = 0.16$)。虽然 ORR 增加 1 倍,但结果并未达到该研究设计的最终目标。不过该研究中 PD-L1 阴性亚组生存获益明显提高,提示需要更大规模的临床试验进一步明确 Pembrolizumab 联合 SABR 治疗的疗效。总之,免疫治疗是 NSCLC 最新的研究热点,放疗联合免疫治疗已取得一些初步成效,仍需更多大型的前瞻性研究来证实。

四、放疗的个体化治疗和展望

肺癌的放疗已经进入精准个体化治疗时代,放疗的介入时间、治疗方式、技术方法、分割模式也越来越复杂。同时放疗是一把双刃剑,在治疗肿瘤时,也存在不良反应,如放射性肺炎、肺间质纤维化、放射性食管炎、放射性脑神经损伤等,特别是与化疗、靶向治疗、免疫治疗联合治疗时,可能存在毒性的叠加。

MDT 通过放疗科、肿瘤内科、胸外科、病理科、影像科等共同讨论,互相补充,获得准确、及时、全面的诊断,制定最佳个体化治疗策略,有利于肺癌治疗的全程管理。首先是首诊诊断的准确性和全面性,需有明确的病理诊断,包括分子基因分型的确定,要结合多种影像学手段明确分期,建议肺癌患者完善 PET/CT 检查^[12]。治疗方案上行 MDT 确定最佳治疗方案,明确放疗时机。当放疗方案确定后,治疗实施更需精细管理。放疗靶区计划的设计可采用 CT 和 MRI、PET/CT 融合的方式做到尽量精细;放疗技术上可采用调强放疗及 SABR 技术尽量减少危及器官的受量,从而降低不良反应的发生^[13]。在治疗过程中,可采用图像引导技术、锥形束 CT(CBCT)配准以降低摆位误差^[14]。呼吸运动也是影响肺癌精确放疗的重要因素之一,因呼吸运动会致肿瘤位移,所以一般情况下需要扩大放疗靶区以避免肿瘤脱靶。临床上可以通过主动呼吸控制技术 and 呼吸门控技术来解决这一难题。主动呼吸控制技术需患者配合长时间屏气,不适合高龄及肺功能

较差的患者。而呼吸门控技术可通过人体体表光学标志或植入体内金标,实时追踪肿瘤进行放疗,从而间接缩小靶区范围,使患者可自由呼吸。在放疗过程中可以使用 CBCT 减少肿瘤形变带来的误差,实现自适应放疗。放疗最常见的不良反应为放射性肺损伤,围放疗期避免呼吸道感染也是减少放射性肺损伤的重要因素,研究显示吡非尼酮可明显改善放射性肺纤维化从而改善患者预后^[32]。总之,肺癌放疗的不良反应可防可控,但需要个体化全程管理。

此外,放疗联合免疫治疗是目前研究的热点,因肺癌放疗最常见的不良反应为放射性肺炎,而间质性肺炎也是免疫治疗的常见反应之一,联合治疗的安全性也需要更多的临床实践来认识,放疗联合免疫治疗的最佳模式还需深入探索。目前也有很多临床研究正在进行中,这可能是未来提高肺癌放疗疗效的新选择之一。

综上,放疗在肺癌中的应用非常广泛,需根据患者的分期和个体特征综合判断,制订最佳放疗方案,使肺癌患者安全地完成放疗,提高生活质量,延长生存期。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer[J]. JAMA, 2010, 303(11): 1070-1076.
- [4] Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage I non-small-cell lung cancer (TROC 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(4): 494-503.
- [5] Stam B, Kwint M, Guckenberger M, et al. Subgroup Survival Analysis in Stage I - II NSCLC Patients With a Central Tumor Partly Treated With Risk-Adapted SBRT[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(1): 132-141.
- [6] Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline [J]. Pract Radiat Oncol, 2017, 7(5): 295-301.
- [7] Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2017, 124(1): 11-17.
- [8] Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology/RTOG 0813 Trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15): 1316-1325.
- [9] Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2181-2190.
- [10] Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(22): 2788-2797.
- [11] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 187-199.
- [12] MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(2): 287-293.

- [13] Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(3): 775-781.
- [14] Clarke E, Curtis J, Brada M. Incidence and evolution of imaging changes on cone-beam CT during and after radical radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2019, 132: 121-126.
- [15] Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(8): e172032.
- [16] PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials [J]. Lancet, 1998, 352(9124): 257-263.
- [17] Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19): 2998-3006.
- [18] Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, et al. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1): 148-155.
- [19] Rades D, Pluemer A, Veninga T, et al. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases [J]. Cancer, 2007, 110(10): 2285-2292.
- [20] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(4): 387-395.
- [21] Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 44.
- [22] Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 395-402.
- [23] Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial [J]. Lancet, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [24] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial [J]. Lancet, 2019, 393(10185): 2051-2058.
- [25] Verma V, Simone CB, Allen PK, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 97(2): 362-371.
- [26] Turrisi AT, Kim K, Blun R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide [J]. N Engl J Med, 1999, 340(4): 265-271.
- [27] Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group [J]. N Engl J Med, 1999, 341(7): 476-484.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 379(24): 2342-2350.
- [31] Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(9): 1276-1282.
- [32] Maher TM, Corte TJ, Fisher A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Respir Med, 2019, 5(1): e000289.

(收稿日期: 2020-01-04)

(本文编辑: 周三凤)