

# 体部立体定向放射治疗早期可手术非小细胞肺癌\*

董百强, 王谨 综述, 陈明<sup>△</sup> 审校

310022 杭州, 中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院 放疗科

**[摘要]** 体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是指应用单次或少数多次给予靶区高剂量照射的治疗方式。和常规放疗相比,该技术具有分割剂量大、精度高等特点。对于因高龄或合并严重心肺等内科疾病不能手术或不愿接受手术的早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者,SBRT已被确立为标准治疗。对于可手术病灶,SBRT能达到与手术相似的局部控制率。本研究将对SBRT用于早期可手术NSCLC患者的研究进展作一综述。

**[关键词]** 体部立体定向放射治疗;可手术非小细胞肺癌;中央型肿瘤

**[中图分类号]** R734.2;R815.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.01.012

**引文格式:** Dong BQ, Wang J, Chen M. Stereotactic body radiation therapy for medically operable early stage non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(1): 68-74. [董百强, 王谨, 陈明. 体部立体定向放射治疗早期可手术非小细胞肺癌[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(1): 68-74.]

## Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Operable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Dong Baiqiang, Wang Jin, Chen Ming

Department of Radiotherapy, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences & Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang, China

**Corresponding author:** Chen Ming, E-mail: chenming@zjcc.org.cn

This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LGF20H160009).

**[Abstract]** Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a treatment of high dose radiation in a single or small number fractions to the target areas. Compared with conventional radiotherapy, SBRT has the features of higher dose and better precision. SBRT has established the status of standard treatment for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who was unable or unwilling to undergo surgery. For operable lesions, SBRT could achieve a similar local control rate with surgery. This paper reviews the research progress of SBRT in operable early stage NSCLC patients.

**[Key words]** Stereotactic body radiation therapy; medically operable early stage non-small cell lung cancer; Centrally located tumors

原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤之一。作为占比75%~80%的病理类型,非小细胞肺癌将被更早、更多地发现<sup>[1]</sup>。肺叶切除联合纵隔淋巴结清扫

是早期(T1-2N0M0)非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的标准治疗手段,可让这类患者的5年总生存率(overall survival, OS)达到60%~70%<sup>[2-4]</sup>。然而,约30%的患者因高龄或合并严重心、肺等内科疾病而无法或拒绝接受手术治疗<sup>[5]</sup>。体部立体定向放疗又称为立体定向消融放射外科(stereotactic ablative body radiosurgery, SA-

**[收稿日期]** 2019-07-09 **[修回日期]** 2019-12-26

**[基金项目]** \*浙江省公益基金项目(编号:LGF20H160009)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>陈明, E-mail: chenming@zjcc.org.cn.

BR),是在精确定位、精确制导和严密质控下给予肿瘤高剂量、低分割的电离杀伤,同时对周围危及器官(organs at risk, OAR)损伤最小化的技术。目前体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)已成为早期不可手术 NSCLC 患者的标准治疗选择<sup>[6-7]</sup>。在治疗早期不可手术肺癌患者获得令人鼓舞的疗效背景下,人们开始探索 SBRT 应用于可手术患者的可能性。相比手术切除,SBRT 具有无创、可门诊治疗、治疗后可立即恢复活动、可同时治疗多处病变等优点。本文就 SBRT 治疗早期可手术 NSCLC 的研究成果进行综述。

## 1 SBRT 用于早期可手术的 NSCLC 患者

### 1.1 前瞻性研究

日本多中心 II 期临床试验 JCOG-0403 对 64 例可手术与 100 例不可手术且经病理确诊的 cT1N0M0 NSCLC 患者进行分析,主要终点为 3 年生存率,次要终点包括无进展生存期、复发类型和治疗毒性。所有患者入组前接受多学科评估,满足如下条件纳入可手术组:1) 术后一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 预期值 ≥ 800 mL; 2) PaO<sub>2</sub> ≥ 65mmHg; 3) 无严重心脏病

表 1 SBRT 治疗早期 NSCLC 相关研究

Table 1. Researches of SBRT on Operable Early Stage NSCLC

| Trial                               | Research Type                | N   | T1/T2  | Operable/<br>Inoperable | Radiation<br>mode                      | Median<br>follow-up<br>(operable/<br>inoperable,<br>mo) | Median<br>age (op-<br>er-er-able/<br>in-<br>operable,<br>yrs) | Local<br>con-<br>trol<br>rate<br>(operable/<br>inoperable) | Regional<br>control<br>rate<br>(operable/<br>inoperable) | Overall<br>survival<br>(operable/<br>inoperable) |
|-------------------------------------|------------------------------|-----|--------|-------------------------|--|---|---|--|--|--|
| Nagata <sup>[8]</sup><br>(2015)     | Phase II, non-<br>randomized | 164 | 164/0  | 100/64                  | 48 Gy/4F                               | 47/67   | 78/79   | 3-years:<br>87%/85%  | 3-years:<br>92%/75%                                      | 3-years:<br>60%/77%                              |
| Timmerman <sup>[11]</sup><br>(2018) | Phase II, non-<br>randomized | 26  | 23/3   | 26/0                    | 54 Gy/3F                               | 48  | 73  | 4-years:73%  | -  | 4-years:<br>56%                                  |
| Shibamoto <sup>[12]</sup><br>(2015) | Phase II, non-<br>randomized | 180 | 128/52 | 60/120                  | 44 - 52 Gy/<br>4F                      | 53  | 77  | 5-years:<br>79%/88%  | 5-years:<br>82%/87%                                      | 5-years:<br>45%/60%                              |
| Chang <sup>[9]</sup><br>(2015)      | Phase III                    | 31  | 4/27   | 31/0                    | 54 Gy/3F or<br>50 Gy/4F or<br>60 Gy/5F | 40  | 67  | 3-years:96%  | 3-years:90%  | 3-years:<br>95%                                  |

STARS、ROSEL 和 ACOSOG-Z4099 均为对比 SBRT 与手术的 III 期多中心试验,但都因入组缓慢而被迫终止。前两项具有相似入组标准:两项试验中手术组的所有患者只接受肺叶切除术联合纵膈淋巴结清扫,STARS 试验要求组织学明确为 NSCLC,而 ROSEL 试验则不需要;STARS 试验 SBRT 组的周围型和中央型病人别接受 54Gy/3F 与 50Gy/4F 分割模式放疗,ROSEL 研究仅入组周围型肿瘤,并执行 54Gy/3F 或 60Gy/5F 分割模式放疗。Chang 等<sup>[9]</sup>将两项试验合并,SBRT 组(31 例)与手术组

和糖尿病,两组患者均接受 48Gy/4F 放疗。研究结果显示,可手术组患者的 3 年 OS 和无病生存率(disease free survival, DFS)分别为 77%、55%、6% 的患者出现 3 级不良反应,无 3 级以上不良反应和治疗相关死亡发生;不可手术组患者的 3 年 OS 和 DFS 分别为 60%、49%,10 例患者出现 3 级不良反应,2 例患者发生 4 级不良反应,无 5 级不良反应发生<sup>[8]</sup>。尽管该研究入组患者的中位年龄是 78 岁,但疗效结果与样本年龄较小的相关研究接近<sup>[9-10]</sup>。RTOG-0618 试验则对接受 54Gy/3F 放疗的可手术周围型 T1-2N0M0 NSCLC 患者的疗效和毒性进行了评估,患者入组前由胸外科医师进行评估,符合以下全部条件视作耐受手术:1) FEV<sub>1</sub> 和肺一氧化碳弥散功能(diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DLCO)实测/预测均 > 35%; 2) PaO<sub>2</sub> > 60mmHg, PaCO<sub>2</sub> < 50mmHg; 3) 无严重合并症。中位随访 48 个月发现,在可分析的 26 例病例中,只有 1 例患者出现原发灶复发,预测 4 年局部控制率(local control, LC)、DFS 和 OS 分别为 96%、57% 和 56%,2 例患者出现 3 级毒性,无 3 级以上治疗相关副反应发生<sup>[11]</sup>。相应研究的信息见表 1。

(27 例)中位随访时间分别为 40.2 个月和 35.4 个月,两组年龄、一般健康状态评分、组织学及分期均无显著差异。报道 SBRT 组的 3 年 OS 显著高于手术组(95% vs 79%)。10% 的 SBRT 患者出现 3 级毒性,无 4 级以上毒性,而 44% 的手术患者出现 3 或 4 级手术相关不良反应,且 1 例患者死于术后并发症。STARS 和 ROSEL 试验的综合分析结果表明,与手术组相比,SBRT 组患者生存率高并且治疗副反应轻,尽管样本量较小,随访时间较短,但两种治疗方式入组的病例条件是平衡的,这为进行更多比

较 SBRT 与手术的随机试验提供了理由。

截至目前,有 5 项进行中的前瞻性随机试验对比了 SBRT 与手术治疗早期 NSCLC 患者的效果。STABLE-MATES (NCT02468024) 是由德州大学西南医学中心发起的一项多中心 III 期试验,经病理证实的 I 期 NSCLC 患者随机接受 SBRT (54Gy/3F) 或亚叶切除,主要终点是 3 年 OS,次要终点为 5 年 DFS 和毒性,预计 2024 年 12 月完成。RAXSIA (NCT03431415) 是一项加拿大开展的比较 I 期 NSCLC 患者 SBRT (周围型为 48Gy/4F,中央型为 50Gy/5F) 和手术疗效的随机对照试验,手术组干预为肺段或肺叶切除,主要终点为 5 年 DFS,预计 2025 年 2 月完成。RTOG 和 NRG 发起的多中心试验 POSTLIV (NCT01753414) 由中国医学科学院、山东省肿瘤医院、上海市肿瘤医院和浙江省肿瘤医院共同完成,该试验使  $\leq 3$ cm 的周围型 NSCLC 患者随机接受 55Gy/5F qod 放疗或根治性切除术 + 区域淋巴结清扫,主要终点为 2 年局部区域控制 (local regional control, LRC),预计 2026 年 1 月完成。VALOR (NCT02984761) 比较 SBRT (周围型为 54 ~ 58Gy/3 ~ 5F,中央型为 50Gy/5F) 与手术 (肺叶切除或肺段切除) 的治疗疗效。患者入组前需接受活检和 PET-CT 确诊为 I 期 NSCLC,该研究的主要终点是 5 年 OS,预计 2027 年 9 月完成。SABR-Tooth (NCT02629458) 是一项旨在探究开展 SBRT 与手术 III 期随机试验的可行性研究,目前尚无结果公布。

## 1.2 回顾性研究

Zheng 等<sup>[13]</sup>对 2000 年至 2012 年间发表的 63 项共计 11 000 多例 NSCLC 患者的 SBRT 和外科研究结果进行荟萃分析。结果显示,与 SBRT 相比,接受肺叶切除术的患者具有更高的 5 年 OS (66% vs 41%);但当年龄和可手术患者占比等变量因素被平衡后,两者 OS 和 DFS 不再具有统计学差异。该分析还发现,SBRT 组中可手术患者的百分比与 OS 呈正相关,而可手术患者占比的中位数为 12%,说明 SBRT 研究中大多数患者无法手术,SBRT 和外科的患者群体在年龄上也存在显著差异,SBRT 患者年龄较大 (中位年龄 74 岁 vs 66 岁)。Berlin 等<sup>[14]</sup>对 853 例诊断为 I 期 NSCLC 的患者进行分析,其中 17 例接受 SBRT 治疗。中位随访 9.7 年,发现放疗组与手术组的肿瘤特异性 15 年生存率相当,分别为 90% 和 95%。作为回顾性研究,结果受年龄、体能状态、合并症情况等混杂因素影响。

倾向评分匹配 (propensity score match, PSM) 可

在诸多基线因素间进行配对,从而创建一对基线相似的比较组。多项应用 PSM 比较 SBRT 和手术疗效的研究结果表现出两者相近的 OS、LRC 和远处控制率<sup>[15-17]</sup>。Grills 等<sup>[18]</sup>报道了比较 SBRT ( $n = 58$ ) 与亚叶切除术 ( $n = 69$ ) 治疗 T1-2N0M0 NSCLC 患者的随访结果,该研究的所有患者均无法耐受肺叶切除术。与 SBRT 组相比,手术组具有更高的 OS (72% vs 87%;  $P < 0.01$ ),这并不意外,因为 95% 的 SBRT 组患者在医学上视作不可手术,另外接受 SBRT 的患者具有更高的年龄和更严重的医学合并症。两组癌症特异生存率 (cancer specific survival, CSS) 相同,手术组为 94%,SBRT 为 93%,并且 30 个月的局部区域复发 (local regional recurrence, LRR)、远处转移 (distant metastasis, DM) 和 DFS 无显著差异。Yerokun 等<sup>[19]</sup>根据美国国家癌症数据库比较 SBRT ( $n = 1\ 778$ ) 和楔形切除 ( $n = 4\ 517$ ) 对早期 NSCLC 的治疗效果。PSM 分析显示 SBRT 与楔形切除相比 OS 降低 (31% vs 50%,  $P < 0.001$ )。尽管在匹配方面做出了最大努力,但该研究的一个重要缺陷是未将肺功能等严重影响生存的指标纳入匹配参数,选择偏倚可能对生存比较产生影响。Zhang 等<sup>[20]</sup>对 6 项比较 SBRT 和手术用于 NSCLC 患者的 PSM 结果进行了荟萃分析。864 例病例以 1:1 比例接受 SBRT 和手术治疗,手术组 93% 患者接受肺叶切除术。两组 1 年 OS 相近,但手术组 3 年 OS 较好,1 年、3 年 OS 的风险比分别为 1.31 (95% CI 0.9 ~ 1.91) 和 1.82 (95% CI 1.38 ~ 2.40)。两组 LC、CSS 和发生远处转移风险相同。Shirvani 等<sup>[21]</sup>对 9 093 例接受肺叶切除、亚叶切除术和 SBRT 的早期 NSCLC 老年患者的真实世界结果进行比较。研究发现,未进行 PSM 调整前,接受肺叶切除的患者 3 年死亡率明显低于 SBRT 组 (25% vs 45%),应用 PSM 后,SBRT 与肺叶切除的 OS 相当。相关研究的信息见表 2。

可手术 I 期 NSCLC 患者的标准治疗仍是肺叶切除术联合纵隔区域淋巴结清扫,对于这部分人群,有关 SBRT 的尝试和研究正在增加,越来越多的证据表明手术与 SBRT 在 OS、CSS 上可能具有等效性<sup>[9,21-27]</sup>。与传统的开胸手术相比,微创切除术的发展对患者围手术期护理产生重要影响。电视辅助胸腔镜手术 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 具有疼痛轻、输血量少、围手术期并发症少、住院时间短、胸导管放置时间短等优点<sup>[28]</sup>,一些应用 VATS 肺叶切除术治疗高手术风险人群的相关研

究发现 VATS 肺叶切除术具有良好的围手术期效果和长期疗效<sup>[29-31]</sup>。另外,肺段切除术被视作一种潜在的替代治疗方式,与肺叶切除相比具有非劣效性<sup>[9,32-33]</sup>,但仍需前瞻性随机试验讨论两者的确切等效性,这可能会重新定义早期 NSCLC 的标准治疗

选择。目前,对于手术高风险的患者,由外科医生、肿瘤内科医生和患者等关于 SBRT 和手术选择的联合讨论应该有助于指导合适的治疗策略,未来的 III 期试验可能会告诉我们 SBRT 在可手术肺癌中的作用,为这场持续的争论提供必要的见解。

表 2 比较 SBRT 与手术治疗早期肺癌相关研究

Table 2. Researches Comparing SBRT with Surgery on Early Stage Lung Cancer

| Trials                          | PSM | N (Surgery/Surgery method SBRT) | Radiation mode  | Median follow-up (Surgery/SBRT, mo)    | Median age (Surgery/SBRT, yrs) | Cancer-specific survival (Surgery/SBRT) | Overall survival (Surgery/SBRT) |                    |
|---------------------------------|-----|---------------------------------|---|--|--------------------------------|---|---------------------------------|--------------------|
| Grills <sup>[18]</sup> (2010)   | Yes | 69/58                           | Sublobectomy  | 48 - 60 Gy/4 - 5F                      | 30                             | 74/78                                   | 3-years: 94% / 93%              | 3-years: 87% / 72% |
| Crabtree <sup>[22]</sup> (2014) | Yes | 56/56                           | Lobectomy (76%) / Sublobectomy (6%) / Pneumonectomy (3%)  | 54 Gy/3F                               | 34/23                          | 66/74                                   | -                               | 3-years: 68% / 52% |
| Palma <sup>[17]</sup> (2011)    | Yes | 60/60                           | Lobectomy (82%) / Sublobectomy (15%) / Pneumonectomy (3%) | 60 Gy/3, 5, 8F or 54 Gy/3F or 32 Gy/2F | 43                             | 79                                      | -                               | 3-years: 60% / 42% |
| Mokhles <sup>[23]</sup> (2015)  | Yes | 73/73                           | Lobectomy   | 54 Gy/3F                               | 49/28                          | -                                       | -                               | 5-years: 80% / 53% |
| Hamaji <sup>[24]</sup> (2015)   | Yes | 41/41                           | Lobectomy   | 48 Gy/4F                               | 48                             | 74/73                                   | 5-years: 83.5% / 56.7%          | 5-years: 69% / 37% |
| Dong <sup>[25]</sup> (2019)     | Yes | 66/6                            | Lobectomy   | 50 Gy/4, 5F or 60 Gy/8F                | 48/31                          | 68                                      | 3-years: 95% / 89%              | 3-years: 89% / 84% |

## 2 SBRT 治疗中央型 NSCLC 患者

根据国际肺癌研究协会定义,距近端气道、纵隔器官和臂丛 2cm 内的肺部肿瘤称为中央型肺癌<sup>[34]</sup>。与周围型肿瘤相比,手术术式一般选择全肺切除术而非肺叶切除,除手术难度大、风险高之外,患者术后恢复差,肺功能减退明显。中央型肺癌放疗增加了气管、支气管、食管、肺动脉和脊髓等关键结构的辐射暴露风险,大分割放疗增加这些结构发生严重毒副反应的可能<sup>[35]</sup>。自 2006 年 Timmerman 等<sup>[36]</sup>定义“禁飞区”以来,有关中央型肺癌使用 SBRT 一直存在争议<sup>[36-40]</sup>,其他研究证实已知或揭示新的 SBRT 相关毒性,如支气管狭窄、坏死和食管溃疡等,更是增加了人们的担忧<sup>[35,41-42]</sup>。

印第安纳大学的一项前瞻性 II 期研究分析了接受 SBRT 的 70 例不可手术的早期 NSCLC 患者,其中周围型和中央型 NSCLC 均以 60 ~ 66 Gy/3F 治疗,中位随访 17.5 个月。尽管 2 年 LC 为 95%,但 8 例患者(11%)出现 3 ~ 4 级毒性,6 例患者(9%)发生治疗相关死亡。中央型位置被证明是毒性发生的不良预后因素,中央型和周围型肺癌的 2 年无严重毒性(2 级以上)发生率存在明显差异(54% vs

83%),证实该放疗方案不可应用于中央型肺癌<sup>[36]</sup>。HILUS 是一项北欧的多中心、非随机前瞻性 II 期试验,该试验以 56 Gy/8F 治疗中央型肺癌(原发 NSCLC 或转移)。截至目前,该结果仅以摘要形式呈现。在该研究纳入的 74 例患者中,3 级及以上毒性的发生率为 28%,包括 6 例致命性咯血和 1 例致命性肺炎。鉴于总体高毒性反应发生率,作者表示需要进一步评估剂量-毒性依赖的危险因素。

RTOG-0813 是一项旨在探讨中央型 NSCLC 患者最大耐受剂量、疗效和毒性的剂量递增试验,研究以 50 Gy/5F 开始,每阶梯增加 0.5 Gy 至 60 Gy/5F,共纳入 120 例符合要求病例。研究发现,3 例患者出现致命性大出血的 5 级毒性,其中 2 例发生在 57.5 Gy 组中,1 例在 60 Gy 组中。2019 年 5 月,Bezjak 等<sup>[43]</sup>对该研究进行更新报道:中位随访 37.9 月,当处方剂量为 60 Gy/5F 时,治疗相关毒性发生率为 7.2% (95% CI 2.8% - 14.5%),72.7% 的 2 年生存率与周围型肺癌疗效相当。Yu 等<sup>[44]</sup>对包含了 599 例中央型早期 NSCLC 患者的 13 项观察性研究进行荟萃分析来探索 SBRT 的疗效和安全性,结果表明 3 年 LC 为 72.2%,3 + 级毒性发生率为 12%。正在进行中的 EORTC LungTech 试验<sup>[45]</sup>和

SUNSET 试验<sup>[46]</sup>将进一步解决中央型和超中央型肺癌人群应用 SBRT 的安全性和有效性问题。

关于 SBRT 在中央型 NSCLC 人群中的研究,荷兰一项回顾性报道分析了 60Gy/12F 治疗肿瘤与近端支气管树或食管重叠的肺癌患者,中位随访 29 个月,LC 为 100%,但观察到 38% 的患者出现 3 级以上治疗毒性,15% 的患者出现致命的肺出血,21% 的患者可能发生治疗相关死亡。尽管作者指出该结果与接受适形放疗的支气管内肿瘤相关死亡率相似,但 15% 的 5 级毒性率令人担忧,故应进一步评估 SBRT 的适应证<sup>[47]</sup>。最近美国纪念斯隆凯特林癌症中心的一项研究回顾性分析了超中央型 NSCLC 患者接受 SBRT 治疗的毒性效应。患者接受生物有效剂量(biological equivalent dose, BED)为 84 Gy 或更高的图像引导放疗,主要终点为放疗相关的毒性效

表 3 SBRT 治疗中央型/超中央型肺癌相关研究

Table 3. Researches of SBRT on Central/Ultracentral lung cancer

| Trial                            | N  | Median follow-up (mo) | Tumor location | Radiation mode       | Local control rate  | Overall survival    | Grade 3 + toxicity (N) | Grade 5 toxicity (N) |
|----------------------------------|----|-----------------------|----------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|----------------------|
| Hasbeek <sup>[38]</sup> , (2011) | 63 | 36                    | Central        | 60Gy/8F              | 3-years: 93%        | 3-years: 64%        | 6                      | 0                    |
| Li <sup>[51]</sup> , (2014)      | 82 | 21                    | Central        | 70Gy/10F             | 2-years: 96%        | 2-years: 67%        | 5                      | 0                    |
| Tekali <sup>[50]</sup> , (2016)  | 47 | 29                    | Ultracentral   | 60Gy/12F             | 3-years: 100%       | 3-years: 20%        | 38                     | 15                   |
| Bezjak <sup>[43]</sup> , (2019)  | 71 | 38                    | Central        | 57.5Gy/5F vs 60Gy/5F | 2-years: 89% vs 88% | 2-years: 68% vs 73% | 16 vs 21               | 5 vs 3               |

相关回顾性研究表明,在保证  $BED_{10} \geq 100$  前提下,控制 OAR 剂量限值和增加分割次数可能可以实现较高 LC 的同时把毒性控制在可接受水平,但考虑到这些研究的回顾性,人们担心毒性程度被低估<sup>[34,52-54]</sup>。有结果表明,在保证 OAR 在剂量限值范围内的前提下,单次 10 ~ 15 Gy 的大分割放疗没有出现严重并发症<sup>[55]</sup>。JROSG10-01 试验表明,只要保证 OAR 的剂量限制,60Gy/8F 治疗中央型 NSCLC 是安全的<sup>[56-57]</sup>。在更多长期随访结果和治疗毒性数据公布之前,不可手术的中央型肺癌的 SBRT 剂量分割选择应谨慎考虑,并严格保证放疗质控,以尽量减少相关毒性。

### 3 总结

多项基于 PSM 对 SBRT 与手术的比较结果为 SBRT 在可手术患者的尝试提供了有力证据,更多的前瞻性试验可能会为这场持续的争论提供必要的见解。此外对于中央型肺癌的患者,SBRT 被证明是可行、有效的。目前,对于手术高风险的人群,将由外科、放疗科、肿瘤内科医师和患者等进行联合讨论以确定个体化的最佳治疗选择。

研究共纳入 88 例患者(中位年龄 74 岁),53 例(60%)为原发性或局部复发肺癌,35 例存在肺转移。大多数患者( $n=76$ )的肿瘤与近端支气管树相邻,23 例计划靶区与食管重叠。随访期间 19 例患者(22%)出现 3 级或更高的毒性反应。10 例患者(11%)出现可能与 SBRT 相关的致命事件,其中 6 例出现致命性肺出血,其他 4 例与 SBRT 相关的死亡归因于放射性肺炎。2 例患者出现气管食管瘘,3 级或更高级别毒性患者的 1 年生存率为 78.1%<sup>[48]</sup>。本研究中 2 级以上毒性反应和致命毒性事件的发生率较高,但既往一些 SBRT 研究认为超中央型肺癌接受 SBRT 不增加相关风险,导致这种研究结论差异的可能原因为超中央型肺癌的定义不同,以及既往研究可能采取了 BED 较低的治疗方案<sup>[49-50]</sup>。相关研究信息见表 3。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:** 本文全部作者均认同文章无相关利益冲突。

**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

- [1] Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial [J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 920-931.
- [2] Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-

- staging classification: The Japanese experience [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(6):1759-1764.
- [3] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [J]. *Chest*, 1997, 111(6):1710-1717.
- [4] Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening [J]. *Chest*, 1992, 101(4):1013-1018.
- [5] Iyengar P, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer: Rationale and outcomes [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(12):1514-1520.
- [6] Vansteenkiste J, Crinò L, Dooms C, et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: Early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1462-1474.
- [7] 李四凤,张鹏,郎锦义. 非手术非小细胞肺癌的大分割放射治疗 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(3):208-211.
- [8] Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan clinical oncology group study JCOG0403 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(5):989-996.
- [9] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):630-637.
- [10] Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study: Prognosis of 13,010 resected lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1):46-52.
- [11] Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, et al. Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: Findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9):1263-1266.
- [12] Shibamoto Y, Hashizume C, Baba F, et al. Stereotactic body radiotherapy using a radiobiology-based regimen for stage I non-small-cell lung cancer: Five-year mature results [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):960-964.
- [13] Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(3):603-611.
- [14] Berlin E, Buckstein M, Yip R, et al. Definitive radiation for stage I lung cancer in a screened population: Results from the I-ELCAP [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1):122-126.
- [15] Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, et al. Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery [J]. *Cancer*, 2013, 119(15):2683-2691.
- [16] Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17):2932-2938.
- [17] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: A population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(2):240-244.
- [18] Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6):928-935.
- [19] Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC, et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 154(2):675-686.
- [20] Zhang B, Zhu F, Ma X, et al. Matched-pair comparisons of stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus surgery for the treatment of early stage non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(2):250-255.
- [21] Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(12):1244-1253.
- [22] Crabtree TD, Puri V, Robinson C, et al. Analysis of first recurrence and survival in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with surgical resection or stereotactic radiation therapy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(4):1183-1191.
- [23] Mokhles S, Versteegen N, Maat AP, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: results from propensity score analysis [J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(3):283-289.
- [24] Hamaji M, Chen F, Matsuo Y, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy versus stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(4):1122-1129.
- [25] Dong B, Wang J, Xu Y, et al. Comparison of the efficacy of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(8):1032-1037.
- [26] Chen G, Dong B, Shan G, et al. Choice of immobilization of stereotactic body radiotherapy in lung tumor patient by BMI [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):583.
- [27] Dong B, Wang J, Zhu X, et al. Comparison of the outcomes of stereotactic body radiotherapy versus surgical treatment for elderly ( $\geq 70$ ) patients with early-stage non-small cell lung cancer after propensity score matching [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):195.
- [28] Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(2):366-378.
- [29] Berry MF, Hanna J, Tong BC, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(4):1093-1099.
- [30] Ceppa DP, Kosinski AS, Berry MF, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: A Society of Thoracic Surgeons Database analysis [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(3):487-493.
- [31] Medbery RL, Gillespie TW, Liu Y, et al. Nodal upstaging is more

- common with thoracotomy than with VATS during lobectomy for early-stage lung cancer: An analysis from the National Cancer Data Base [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2):222-233.
- [32] Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA, et al. Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer: A propensity-matched analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(23):2449-2455.
- [33] Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score-matched analysis in a multicenter study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(2):358-364.
- [34] Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: How to fly in a "no fly zone" [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5):1120-1128.
- [35] Corradetti MN, Haas AR, Rengan R. Central-airway necrosis after stereotactic body-radiation therapy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(24):2327-2329.
- [36] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4833-4839.
- [37] Milano MT, Chen Y, Katz AW, et al. Central thoracic lesions treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2009, 91(3):301-306.
- [38] Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12):2036-2043.
- [39] Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD, et al. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9):1394-1399.
- [40] Nuyttens JJ, van der Voort van Zyp NC, Praag J, et al. Outcome of four-dimensional stereotactic radiotherapy for centrally located lung tumors [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 102(3):383-387.
- [41] Cannon DM, Mehta MP, Adkison JB, et al. Dose-limiting toxicity after hypofractionated dose-escalated radiotherapy in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34):4343-4348.
- [42] Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: Results of a Phase II trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(5):1343-1349.
- [43] 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.
- [44] Yu T, Shin IS, Yoon WS, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located primary non-small-cell lung cancer: A meta-analysis [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(4):e452-e462.
- [45] Adebahr S, Collette S, Shash E, et al. LungTech, an EORTC Phase II trial of stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumours: A clinical perspective [J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1051):20150036.
- [46] Giuliani M, Mathew AS, Bahig H, et al. SUNSET: Stereotactic radiation for ultracentral non-small-cell lung cancer-a safety and efficacy trial [J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(4):e529-e532.
- [47] Erratum to. Pyo KH, Lim SM, Kim HR, et al. Establishment of a conditional transgenic mouse model recapitulating EML4-ALK-positive human non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12):1859.
- [48] Wang C, Rimner A, Gelblum DY, et al. Analysis of toxic effects with antiangiogenic agents plus stereotactic body radiation in ultracentral lung tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5):737-739.
- [49] Chang JH, Poon I, Erler D, et al. The safety and effectiveness of stereotactic body radiotherapy for central versus ultracentral lung tumors [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2):277-283.
- [50] Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of hypofractionated high-dose radiotherapy in poor-risk patients with "ultracentral" non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):1081-1089.
- [51] Li Q, Swanick CW, Allen PK, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: Exploration of clinical indications [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(2):256-261.
- [52] Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: A systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(3):276-282.
- [53] Davis JN, Medbery C, Sharma S, et al. Stereotactic body radiotherapy for centrally located early-stage non-small cell lung cancer or lung metastases from the rearch patient registry [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:113.
- [54] Modh A, Rimner A, Williams E, et al. Local control and toxicity in a large cohort of central lung tumors treated with stereotactic body radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5):1168-1176.
- [55] Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(4):967-971.
- [56] Kimura T, Nagata Y, Harada H, et al. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for centrally located stage IA non-small cell lung cancer (JROSG10-1) [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5):849-856.
- [57] 刘穆平, 初磊, 邓煜, 等. 呼吸门控技术以及非均整模式应用于早期非小细胞肺癌小病灶立体定向放疗的优势 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(8):707-710.