

· 论著 · 胸部 ·

胸部巩固放疗联合一线免疫和化疗方案治疗广泛期小细胞肺癌的疗效与安全性研究

李润宇 秦晓宇 王明月 宁方玲 田丽君*

滨州医学院附属医院肿瘤科(山东 滨州 256603)

【摘要】目的 探索广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)一线免疫联合化疗后进行巩固胸部放疗(TRT)的疗效和安全性。**方法** 纳入2024年2月至2025年4月期间在滨州医学院附属医院接受一线免疫联合化疗的共35例ES-SCLC患者, 其中只接受免疫联合化疗的患者被归类为队列A(n=19), 后续胸部巩固放疗的患者被归类为队列B(n=16)。主要研究终点为总生存率(OS)及无进展生存期(PFS), 次要研究终点为治疗安全性。**结果** 在35例ES-SCLC患者中, 队列A和队列B分别为19例和16例, 中位PFS分别为5.3个月和9.1个月, 而生存差异有统计学意义($P<0.05$)。中位OS分别为6.3个月和10.3个月, 生存差异有统计学意义($P<0.05$), 两组间治疗不良反应的发生无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 免疫联合化疗后进行胸部巩固放疗, PFS和OS均有所改善, 且整体安全性仍然可控。

【关键词】 小细胞肺癌; 化疗联合免疫治疗; 胸部放疗; 一线治疗

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.025

Efficacy and Safety of Consolidative Thoracic Radiotherapy Plus First-Line Immunochemotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer

LI Run-yu, QIN Xiao-yu, WANG Ming-yue, NING Fang-ling, TIAN Li-jun*.

Department of Oncology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of consolidative TRT after first-line immunochemotherapy in ES-SCLC patients. **Methods** Thirty-five ES-SCLC patients treated with first-line immunochemotherapy February 2024 to April 2025 were divided into cohort A (n=19, no TRT) and cohort B (n=16, with consolidative TRT). Primary endpoints: OS, PFS; secondary endpoint: treatment safety. **Results** Thirty-five ES-SCLC patients (cohort A: n=19; cohort B: n=16). Median PFS: 5.3 vs. 9.1 months ($P<0.05$); median OS: 6.3 vs. 10.3 months ($P<0.05$). No significant difference in treatment-related adverse reaction incidence ($P>0.05$). **Conclusion** TRT after immunochemotherapy improves PFS and OS and is safely controllable.

Keywords: Small Cell Lung Cancer; Chemoimmunotherapy; Thoracic Radiotherapy; First-Line Treatment

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是肺癌中恶性程度以及致死率最高的亚种, 其发展速度、转移速度以及复发性显著高于其他肺癌亚种^[1], 约三分之二的SCLC患者在确诊时即为广泛期小细胞肺癌(extensive stage SCLC, ES-SCLC)。在过去的30年间, ES-SCLC患者常采用含铂的双药化疗方案, 大多数患者对初始化疗有较好的反应, 病情在初期有较好的控制^[2]。但是长期应用会产生耐药性, 最新流行病学学数据显示^[3], 以化疗为主要治疗方式的ES-SCLC, 中位生存期仅8~12个月, 1年及2年生存率分别为29.4%和7.0%, 5年生存率低于1%, 约90%的患者在确诊后第一年内会有胸腔内疾病的进展^[4]。

近年来基于IMpower133^[5]和CASPIAN^[6]试验, ES-SCLC治疗方式进入了免疫时代, 但是其整体生存并未得到明显的改善, 中位生存期增加了仅仅2~3个月。因此, 目前迫切需要新的治疗方法来对抗ES-SCLC。

在放射治疗方面, CREST试验^[7]表明在基于含铂双药化疗方案下, 胸部巩固放疗可以将ES-SCLC患者的胸腔内进展率从80%降至40%, 且可以提高两年的总存活率(13%vs3%; $P=0.004$)。除此之外, 两项回顾性分析^[8-9]和一项非随机的II期试验^[10]也表明在基于化疗条件下联合TRT可使患者获益^[7]。基于两种不同的

治疗方式, 在免疫联合化疗的基础上加入胸部巩固放疗是否可为一种新的治疗方案。因此我们回顾性分析了一线免疫联合化疗下病情稳定的患者接受TRT与仅接受一线治疗的总生存率及无进展生存期差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募2024年2月至2025年4月期间在滨州医学院附属医院接受治疗的ES-SCLC患者。

纳入标准: 细胞学或病理诊断证实为SCLC; 首次诊断根据美国退伍军人肺癌协会(VALG)分期系统确诊为ES-SCLC; 标准EP/EC化疗联合斯鲁单抗免疫治疗作为一线治疗。

1.2 治疗方案 所有ES-SCLC患者在诊断后尽早根据患者表现情况给予一线EP/EC方案化疗联合斯鲁单抗免疫治疗, 后续使用斯鲁单抗维持治疗, 治疗以3周为一周期, 直到出现疾病进展、死亡或者不可接受的不良反应而终止。

1.3 观察指标 主要研究终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS)以及总生存率(overall survival, OS), 次要研究终点为安全性。安全性根据不良事件通用术语标准5.0版进行分级, 主要观察对象为治疗中相关肺炎的发生情况。最初影像学评

【第一作者】 李润宇, 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: byfytly@foxmail.com

【通讯作者】 田丽君, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: byfyzlt@bzmcc.edu.cn

估包括颈胸腹增强CT、超声、脑MRI或CT，采用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST v1.1)来评价治疗效果。

1.4 统计学方法 使用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。采用卡方检验比较两组患者的基线特征及治疗相关毒副反应。生存曲线采用Kaplan-Meier分析，采用方差分析方法对治疗组PFS相关临床因素进行单因素分析。各统计结果以P值<0.05被视为有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本特征 纳入共35名ES-SCLC患者，大多数患者为男性(n=26)，约占76.5%，中位年龄为61.5岁(范围54~71岁)，中位OS为7.4个月，中位PFS为6.2个月。根据患者是否接受胸部巩固放疗分为队列A和队列B，只接受免疫联合化疗归类为队列A(n=19)，后续胸部巩固放疗归类为队列B(n=16)，两个队列患者的基本特征见表1，其性别、年龄、ECOG、吸烟史、远处转移、高血压、化疗联合免疫治疗周期均比较平衡(P>0.05)。

2.2 生存分析 队列A中位OS为6.3个月，队列B中位OS为10.3个月，其差异有统计学意义(P<0.05，图1)，队列A和队列B的中位PFS 分别为5.3个月和9.1个月，其差异有统计学意义(P<0.05，图2)。影响治疗组患者PFS的单因素分析显示，不存在远处转移的患者PFS好于存在远处转移的患者，但是差异无统计学意义(P=0.224，表2)。患者PFS在性别、年龄、ECOG、吸烟史、高血压、化疗联合免疫治疗周期等方面比较，差异均无统计学意义(均P>0.05)。

2.3 安全性分析 两队列中3~4级骨髓抑制、食管炎及恶心的发生率分别为15.8%vs25%，0%vs6.2%，5.3%vs6.2%，无统计学差异(均P>0.05，表3)。在接受胸部巩固放疗的患者中，3~4级肺炎的发生率为12.5%，相对于对照组5.3%的发生率，无统计学差异(均P>0.05)，且两组均无4级以上的肺炎发生。以上治疗均未出现与治疗相关的死亡。

临床特征	放疗组(n=16)	对照组(n=19)	P
性别			
男	11(68.8)	15(78.9)	0.492
女	5(31.2)	4(21.1)	
年龄(岁)			
<65	7(43.8)	11(57.9)	0.404
≥65	9(56.2)	8(42.1)	
ECOG			
0	6(37.5)	8(42.1)	0.782
1	10(62.5)	11(57.9)	
吸烟史			
有	11(68.8)	13(68.4)	0.983
无	5(31.2)	6(31.6)	
远处转移			
有	6(37.5)	9(47.4)	0.803
无	10(62.5)	10(52.6)	
高血压			
有	8(50.0)	6(31.6)	0.268
无	8(50.0)	13(68.4)	
治疗周期			
< 4	5(31.2)	4(21.1)	0.492
≥ 4	11(68.8)	15(78.9)	

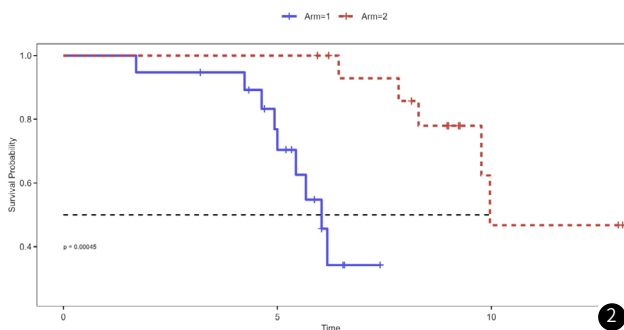
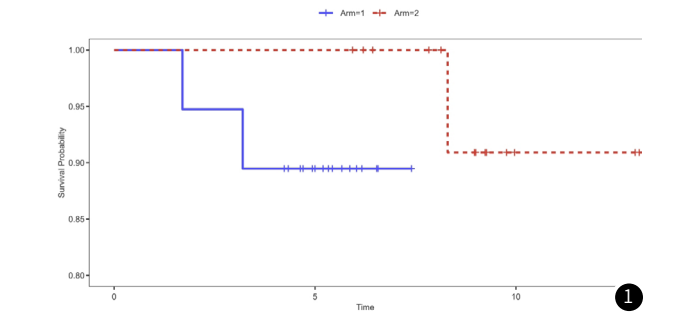


图1 放疗组与对照组患者OS曲线比较，Arm1为对照组，Arm2为放疗组。
图2 放疗组与对照组患者PFS曲线比较，Arm1为对照组，Arm2为放疗组。

表2 单因素分析影响放疗组患者 PFS 的相关因素

影响因素	例数	平均PFS(月)	P
性别			
男	11	9.65	0.514
女	5	8.31	
年龄(岁)			
<65	7	9.84	0.452
≥65	9	8.68	
ECOG			
0	6	9.17	0.906
1	10	9.38	
吸烟史			
有	11	8.51	0.257
无	5	9.56	
远处转移			
有	6	8.03	0.224
无	10	9.93	
高血压			
有	8	8.36	0.293
无	8	10.10	
治疗周期			
< 4	5	9.27	0.999
≥ 4	11	9.31	

表3 放疗组与对照组不良反应发生情况(例, %)

不良反应	放疗组(n=16)	对照组(n=19)	P
骨髓抑制			
0~2	12(75.0)	16(84.2)	0.436
3~4	4(25.0)	3(15.8)	
肺炎			
0~2	14(87.5)	18(94.7)	0.410
3~4	2(12.5)	1(5.3)	
食管炎			
0~2	15(93.8)	19(100)	0.253
3~4	1(6.2)	0(0)	
恶心			
0~2	15(93.8)	18(94.7)	0.863
3~4	1(6.2)	1(5.3)	

3 讨 论

长期以来，小细胞肺癌的标准治疗为铂类双药化疗，以依托泊苷+顺铂(etoposide+cisplatin, EP)或依托泊苷+卡铂(etoposide+carboplatin, EC)为代表，初期短期客观有效率(objective response rate, ORR)可达50~70%^[2]。但小细胞肺癌易产生耐药性，4~6周期EP/EC化疗后ORR显著下降，多数广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者诊断后存活不足1年，中位生存期仅6~12个月，5年存活率低于2%^[1]。

为探索新治疗模式，1999年Jeremic^[11]等对210例ES-SCLC患者研究显示，109例3周期EP化疗后达到病灶缓解，其中55例加用同步巩固胸部放疗(TRT)并续贯2周期化疗，54例继续化疗4周期；结果显示TRT组中位总生存期(OS)和5年OS率均优于单纯化疗组(17个月vs11个月，9.1%vs3.7%)，奠定TRT的地位。2011年朱^[9]等回顾性研究纳入119例ES-SCLC患者，60例接受化疗联合TRT，59例单纯化疗，结果显示TRT组中位OS、2年和5年OS率(17个月、35%、7.1%)均优于对照组(9.3个月、17%、

5.1%)，证实化疗后巩固TRT可改善预后。2015年Slotman^[7]等的CREST EORTC III期临床试验(495例化疗有效ES-SCLC患者，TRT组247例、对照组248例，中位随访24个月)显示，两组1年OS率无统计学差异(33%vs28%， $P=0.066$)，但二次分析显示2年OS率(13%vs3%)和6个月无进展生存期(PFS)率(24%vs7%)TRT组更具优势，提示化疗有效者可考虑胸部放疗。

近年来ES-SCLC治疗模式发生革命性变化，IMpower133和CASPIAN两项III期研究奠定免疫治疗一线地位。IMpower133^[5](403例未治ES-SCLC患者，阿替利珠单抗组201例、安慰剂组202例)显示，EC联合阿替利珠单抗较单用EC改善OS(12.3个月vs10.3个月)和PFS(5.2个月vs4.3个月)，1年OS率和PFS率显著提升；后续IMBrella A^[12]研究显示，12%接受阿替利珠单抗治疗的患者生存期超5年，证实其长期获益。CASPIAN研究显示，度伐利尤单抗联合化疗较单用化疗延长中位OS 2.7个月(13.0个月vs10.3个月)，死亡风险降低27%。后续CAPSTONE-1^[13]、ASTRUM-005^[14]、RATIONALE-312^[15]研究分别证实，阿得贝利单抗、斯鲁利单抗、替雷利珠单抗联合化疗可延长ES-SCLC患者中位OS(其中斯鲁利单抗延长4.5个月，其余延长2~3个月)。ETER701^[16]研究探索的四药联合方案虽取得目前最长中位OS(19.3个月)和PFS(6.9个月)，但经济性和可行性较差^[17]，仍需优化治疗模式。

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的PEMBRO-RT^[18]和MDACC^[19]研究提示，放射免疫疗法(radioimmunotherapy, RIT)或可改善患者预后，2021年THEELEN等人^[20]汇总分析进一步证实RIT在NSCLC中的优势。这提示ES-SCLC或可参考该模式，但目前仅NCCN指南建议初始全身治疗缓解后考虑序贯TRT，其余指南未推荐免疫联合化疗后续巩固TRT。

为探索ES-SCLC胸部巩固放疗的疗效及安全性，我们对35例患者进行回顾性分析，放疗组在一线免疫联合化疗后序贯TRT，对照组继续免疫维持；结果显示放疗组OS和PFS显著改善(中位OS延长4个月，中位PFS延长3.8个月)，证实ES-SCLC患者可从RIT模式中获益。

安全性方面，免疫治疗与TRT均可能损伤呼吸系统，联合应用或增加不良反应风险^[21]。既往研究显示，放疗单独或联合化疗的2级及以上肺炎发生率为5~30%^[22]，免疫治疗相关肺炎发生率为3~5%^[23]；一项现实世界研究^[24]显示，胸部巩固放疗后免疫维持的任何级别及≥3级肺炎发生率分别为56~62%及2%。另有研究^[25]证实两者联用短期安全性可控，另有研究^[26]显示TRT会增加肺炎发生率，但多数患者可恢复。我们的分析显示，放疗组3级及以上肺炎发生率(12.5%)高于对照组(5.3%)，但患者经对症治疗后均恢复，未影响后续治疗；两组其他治疗相关毒副反应发生率无统计学差异。因此我们认为免疫联合化疗后续巩固TRT可改善ES-SCLC患者PFS及OS，且安全性可控，仍需前瞻性研究明确TRT的最佳整合方案。

综上所述，由于本研究为回顾性，可能导致患者群体异质性大、存在选择偏倚，且TRT的应用多依赖临床医生裁量及患者意愿，可能优先用于病情较好、仅局部进展的患者，另外治疗相关毒副反应的具体干预措施及轻微反应记录不完善。

参考文献

[1] GOVINDAN R, PAGE N, MORGENSEN D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. *Journal of Clinical*

- Oncology*, 2006, 24 (28): 4539-4544.
- [2] FARAGO A F, KEANE F K. Current standards for clinical management of small cell lung cancer[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2018, 7 (1): 69-79.
- [3] ZUGAZAGOITIA J, PAZ-ARES L. Extensive-stage small-cell lung cancer: first-line and second-line treatment options[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40 (6): 671-680.
- [4] SLOTMAN B, FAIVRE-FINN C, KRAMER G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357 (7): 664-672.
- [5] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZ SNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379 (23): 2220-2229.
- [6] PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y, 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]. *The Lancet*, 2019, 394 (10212): 1929-1939.
- [7] SLOTMAN B J, VAN TINTEREN H, PRAGER J O, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2015, 385 (9962): 36-42.
- [8] GIULIANI M E, ATALLAH S, SUN A, et al. Clinical outcomes of extensive stage small cell lung carcinoma patients treated with consolidative thoracic radiotherapy[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2011, 12 (6): 375-379.
- [9] 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): 5423-5431.
- [10] YEE D, BUTTS C, REIMAN A, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2012, 102 (2): 234-238.
- [11] 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17 (7): 2092-2099.
- [12] Five-year survival in patients with ES-SCLC treated with atezolizumab in IMpower133: Imbrella a extension study results[C]//World Conference on Lung Cancer, 2023.
- [13] WANG J, ZHOU C, YANG W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2022, 23 (6): 739-747.
- [14] CHENG Y, LIANG H, LIN W, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328 (12): 1223-1232.
- [15] CHENG Y, FAN Y, ZHAO Y, et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONALE-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2024, 19 (7): 1073-1085.
- [16] CHENG Y, CHEN J, ZHANG W, et al. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nature Medicine*, 2024, 30 (10): 2967-2976.
- [17] 冯冰, 高宁, 高胜男, 等. 贝莫苏拜单抗联合安罗替尼和化疗方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2025, 36 (5): 579-583.
- [18] THEELEN W S M E, PEULEN H M U, 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 Oncology*, 2019, 5 (9): 1276-1282.
- [19] WELSH J, MENON H, CHEN D, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020, 8 (2): e001001.
- [20] THEELEN W S M E, CHEN D, VERMA V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 9 (5): 467-475.
- [21] VERMA V, SIMONE C B 2nd, WERNER-WASIK M. Acute and late toxicities of concurrent chemoradiotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancers*, 2017, 9 (9): 120.
- [22] TSUJINO K, HASHIMOTO T, SHIMADA T, et al. Combined analysis of V20, V55, pulmonary fibrosis score on baseline computed tomography, and patient age improves prediction of severe radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, 9 (7): 983-990.
- [23] CASTANON E. Anti-PD1-induced pneumonitis: capturing the hidden enemy[J]. *Clinical Cancer Research*, 2016, 22 (24): 5956-5958.
- [24] LU X, WANG J, ZHANG T, et al. Comprehensive pneumonitis profile of thoracic radiotherapy followed by immune checkpoint inhibitor and risk factors for radiation recall pneumonitis in lung cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 918787.
- [25] CHEN D, MENON H, VERMA V, et al. Response and outcomes after anti-CTLA4 versus anti-PD1 combined with stereotactic body radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: retrospective analysis of two single-institution prospective trials[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020, 8 (1): e000492.
- [26] CHEN Y, LIU X, HUANG Z, et al. Safety of thoracic radiotherapy after PD-(L)1 inhibitor treatment in patients with lung cancer[J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10 (24): 8518-8529.

(收稿日期: 2025-11-23)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(排版编辑: 刘淮嘉)