

埃克替尼联合个体化胸部放疗治疗Ⅳ期非小细胞肺癌 43 例临床研究

郑远达, 季文豪, 王 谨, 王升晔, 陈建祥

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨个体化胸部放疗在埃克替尼治疗有效的Ⅳ期 NSCLC 患者中的价值和可行性。[方法] 回顾性分析 2006 年 1 月至 2014 年 12 月期间口服标准剂量埃克替尼有效的Ⅳ期 NSCLC 病例, 同时接受原发灶放射治疗的患者 43 例。所有患者治疗中及治疗后评价毒副反应并进行复查和随访。[结果] 随访截止日期为 2016 年 10 月 16 日, 中位随访时间 38.9 个月, 2 例失访。到随访截止日期 36 例患者进展, 中位肿瘤进展时间为 15.0 个月, 1、2、3 年无进展生存率分别为 62.8%、39.5% 和 19.6%。32 例患者死亡, 全组中位生存时间为 30.9 个月, 1、2、3 年生存率分别为 97.7%、71.8% 和 39.7%。所有患者均顺利完成放疗, 两组常见毒副反应为皮疹、放射性食管炎和骨髓抑制, 大多为 1~2 级。3 级毒副反应发生率, 无 4 级及以上毒性。单因素分析发现基因突变类型 ($P=0.006$) 和是否肝转移 ($P=0.013$) 与预后相关, 而女性 ($P=0.084$) 和生物放疗剂量 $\geq 62\text{Gy}$ ($P=0.067$) 有提高生存的趋势。多因素分析提示基因突变类型 ($\text{HR}=1.565, 95\%\text{CI}: 1.067\sim 2.296$) 为影响预后的独立因素。[结论] 具有 EGFR 活化突变Ⅳ期 NSCLC 患者采用单药埃克替尼联合局部放射治疗是可行的, 有提高长期生存的潜力, 且不良反应轻微, 值得设计前瞻性随机对照研究进一步证实。

关键词: 癌, 非小细胞肺; 放射疗法; 埃克替尼; 预后

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2017)05-0377-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B004

Icotinib Concurrent with Individualized Radiotherapy for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

ZHENG Yuan-da, JI Wen-hao, WANG Jin, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To explore the value and feasibility of individualized thoracic radiotherapy in the subset of stage IV NSCLC patients who have benefit from icotinib. [Methods] Forty-three stage IV NSCLC patients who have benefit from standard dose of icotinib and received thoracic radiotherapy between January 2006 and December 2014 were analyzed retrospectively. All the patients were evaluated and followed up during and after treatment. [Results] The last follow up date was October 16th 2016, the median follow-up time was 38.9 months, 2 patients were lost. 36 patients suffered from tumor progression and 32 dead. The median progression time was 15 months. The 1-, 2- and 3- year progression free survival rate were 62.8%, 39.5% and 19.6%, respectively. Overall survival time was 30.9 months, the 1-, 2- and 3- year survival rate were 97.7%, 71.8% and 39.7%, respectively. All the patients received completed radiotherapy. Rash, esophagitis and myelosuppression were the common side effects and the majority was grade 1 and 2, the grade 3 was rare and none in grade 4 or above. Univariate analysis indicated the type of gene mutation ($P=0.006$) and liver metastasis ($P=0.013$) were significantly correlated with the prognosis. Women ($P=0.084$) and BED $\geq 62\text{Gy}$ ($P=0.067$) were correlated with the trend of better survival. Further, multivariate analysis showed that the type of EGFR mutation ($\text{HR}=1.565, 95\%\text{CI}: 1.067\sim 2.296, P=0.022$) was an independent factor of prognosis. [Conclusion] Icotinib combined with thoracic radiotherapy treatment was feasible for EGFR mutations stage IV NSCLC, which was associated with better survival and mild side effects. Further prospective randomized controlled study was needed.

Subject words: non-small cell lung cancer; radiotherapy; icotinib; prognostic factors

肺癌发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均居

首位, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 85%。大约 70% NSCLC 患者在初诊时即为局部晚期或转移性疾病^[1]。全身治疗是晚期

通讯作者: 陈建祥, 主任医师, 本科; 浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江省杭州市
半山东路 1 号 (310022); E-mail: chenjianxiang1968@126.com
收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-04-05

NSCLC 最重要的治疗手段无可非议。以往认为局部放射治疗并不能延长生存时间,但越来越多的研究发现并非如此。国内卢冰等进行了一系列前瞻性的研究^[2,3]发现在Ⅳ期 NSCLC 患者中胸部放射治疗的介入可以延长生存时间,且高剂量放疗($\geq 63\text{Gy}$)更有优势,虽然增加了毒性但可接受。近来发现,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)在具有 EGFR 19 或 21 外显子活化突变的晚期 NSCLC 中较标准方案化疗有显著性优势,毒性又低于化疗^[4]。TKI 代替化疗与放疗联合是否更有应用价值?遗憾的是目前靶向药物联合局部治疗的临床研究极少,结论并不明确。我们选择 TKI 治疗有效并且是惟一全身治疗的Ⅳ期 NSCLC 病例,把同期接受原发灶局部放疗的患者进行回顾性分析。为减少偏倚,我们选择目前广泛应用的 EGFR-TKI 药物埃克替尼,ICOGN 研究及 CONVINCENCE 研究已证实埃克替尼疗效确切,毒性反应轻微,可作为进展期 EGFR 基因突变的肺癌的一线治疗方案。我们试图了解 TKI 类药物治疗有效的Ⅳ期 NSCLC 局部放疗的可行性及价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择本中心 2006 年 1 月至 2014 年 12 月期间原发灶放射治疗并同期口服埃克替尼的Ⅳ期 NSCLC 病例,均有病理组织学或细胞学诊断,并同时满足以下条件:①埃克替尼标准剂量(125 毫克,每天 3 次)治疗 8 周后评价肿瘤缩小或稳定并继续 TKI 治疗直至肿瘤进展或出现不可耐受的毒性,不论是一线、二线或三线及以上;②在埃克替尼治疗中且肿瘤进展前完成原发灶放射治疗,伴或不伴转移灶放射治疗,排除肿瘤进展后方进行原发灶放疗的病例;③埃克替尼为惟一的全身治疗,排除同期联合化疗的病例。结果共有 43 例患者符合标准,其中男性 30 例,女性 13 例;年龄 39~77 岁,中位年龄 63 岁;病理类型:腺癌 40 例,鳞癌 3 例;脑转移 14 例,肺转移 27 例,骨转移 24 例,肝转移 7 例,肾上腺转移 11 例,胸膜和心包膜转移 7 例;EGFR 基因突变类型中 19 缺失 16 例,21 突变 14 例,未知 11 例,无

突变 2 例;埃克替尼一线治疗 3 例,二线治疗 23 例,三线及以上 17 例;原发灶放疗生物剂量未达 62Gy 者 15 例,62Gy 及以上 28 例。

1.2 治疗方案

所有患者均口服埃克替尼(浙江贝达药业股份有限公司生产)125 毫克,每天 3 次,直至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应。同时接受原发灶的放射治疗,且均采用精确放射治疗技术,以大孔径 CT 进行模拟定位,扫描图像经局域网络系统传至治疗计划系统(treatment planning system, TPS),遵循 I-CRU 83 号文件及 RTOG 0324 勾画靶区和正常器官,所有靶区需两名高级职称放射治疗医师共同确认。放疗技术包括三维适形技术(3DCRT)、调强技术(IMRT)、旋转技术(VMAT)、图像引导技术(IGRT)和体部立体定向放疗技术(SBRT),具体根据患者个体化设计。部分患者还在同时接受了转移灶的放射治疗,与原发灶的放射治疗同时或序贯进行。

1.3 研究指标及评估方法

研究指标包括治疗毒性和远期疗效。治疗毒性根据 NCI-CTC 3.0 标准评估。远期疗效包括疾病无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总体生存时间(overall survival, OS)。PFS 定义为患者口服 TKI 第 1 天至疾病进展或死亡。OS 定义为全身抗肿瘤治疗(化疗或靶向治疗)第 1 天至死亡或末次随访时间。

1.4 随访

患者复诊和随访根据美国癌症综合网络指南进行,内容包括体检、胸部影像学、腹部超声及实验室检查等,必要时结合全身骨扫描和颅脑 MRI。随访主要采用查阅病历档案、复诊、电话随访,未能联系到的发送信件或者尽可能查询当地有关部门的生存记录。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件行数据分析。把对患者预后可能产生影响的特征性因素,包括性别、年龄、转移部位、基因突变类型、靶向治疗时机和放疗生物剂量,将各因素有关资料进行量化赋值,输入计算机。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-rank 检验, Cox 回归模型行多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 放射治疗期间治疗相关毒性

所有患者均顺利完成放疗, 两组常见毒性反应为皮疹、放射性食管炎和骨髓抑制, 大多为 1~2 级。3 级毒性反应有放射性肺损伤 2 例、放射性食管炎 6 例、骨髓抑制 6 例。无 4 级及以上毒性 (Table 1)。

2.2 生存分析

随访截止日期为 2016 年 10 月 16 日, 中位随访时间 38.9 个月, 2 例失访。至随访截止日期 36 例患者疾病进展, 失败模式为胸部放射野外进展 29 例, 同时存在胸部放射野内进展和野外进展 14 例, 无单纯胸部放射野内进展者。中位肿瘤进展时间为 15.0 个月, 1、2、3 年无进展生存率分别为 62.8%、39.5% 和 19.6% (Figure 1)。32 例患者死亡, 全组中位生存时间为 30.9 个月, 1、2、3 年生存率分别为 97.7%、71.8% 和 39.7% (Figure 2)。共有 13 例患者生存时间超过 3 年, 其中有 5 例仍存活, 3 例为无瘤生存, 最长 1 例患者无瘤生存 74.1 个月。

2.3 影响生存预后因素分析

单因素分析结果显示, 基因突变类型 ($P=0.006$) 和是否肝转移 ($P=0.013$) 与预后显著性相关, 而女性 ($P=0.084$) 和生物放疗剂量 $\geq 62\text{Gy}$ ($P=0.067$) 有提高生存的趋势 (Table 2)。

多因素分析结果显示: 将单因素分析中 P 值小于 0.1 的变量为性别、是否肝转移、突变类型和放疗生物剂量, 把这 4 个变量代入 Cox 回归模型, 使用向

Table 1 Treatment-related toxicity during radiotherapy

Related toxicity	Grade 1~2 (N)	Grade 3 (N)
Skin rash	19	0
Dysphagia-esophageal related to radiation	30	6
Pneumonitis	11	2
Fatigue	12	0
Diarrhea	9	0
Myelosuppression	27	6
Hepatic injury	4	0
Radiation dermatitis	8	0

后 Wald 法进行分析, 最终结果显示突变类型 ($P=0.022$) 是影响预后的独立因素 ($\text{HR}=1.565$, 95%CI: 1.067~2.296, $P=0.022$)。

3 讨论

Ⅲ期不可手术的 NSCLC 标准治疗为同步放化疗, 5 年无瘤生存率接近 20%, 但同步放化疗后中位生存时间仅 17 个月。Ⅳ期具有 EGFR 活化突变的患者如果使用 EGFR-TKI, 中位生存时间可达 20 个月甚至更久, 但 5 年生存率接近 0。这提示我们: 虽然 TKI 可使肿瘤长期稳定, 但要达到治愈的目的, 需要结合局部治疗。使用 TKI 后, 几乎所有的患者均发生耐药而致肿瘤进展, 而进展的基础就是残留的肿瘤病灶。Mehta 等^[5]对晚期 NSCLC 治疗后续进展模式的研究发现, 经过有效的化疗后有 50%~65% 的患者 9 个月内疾病稳定或仅在局部继续生长, 并不发生

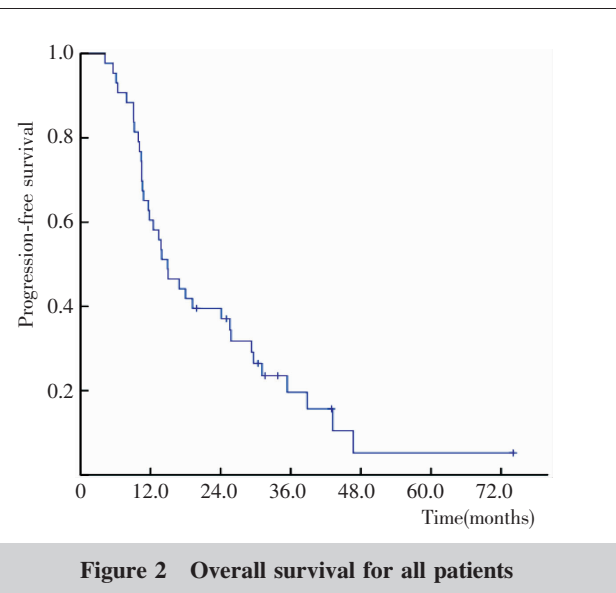
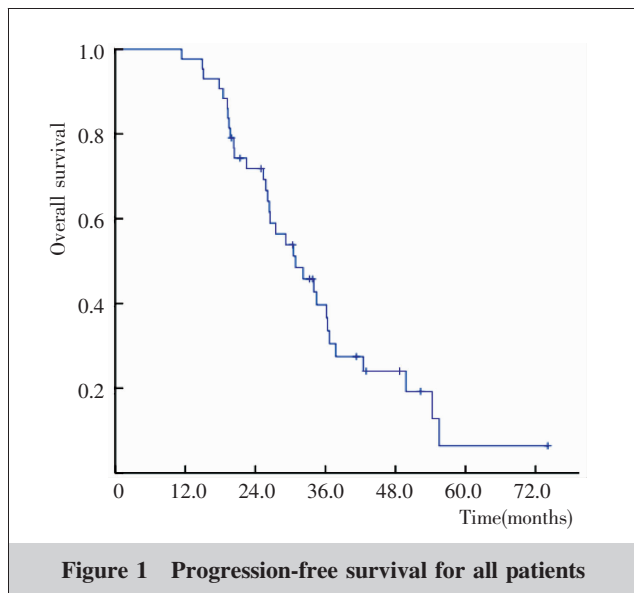


Table 2 Univariate analyses results of prognostic factors in stage IV NSCLC

Factors		N	Median survival (95%CI)(months)	Survival rate(%)			χ^2	P
				1-	2-	3-		
Gender	Male	30	26.5(26.1~36.1)	96.7	63.3	33.90	2.991	0.084
	Female	13	36.2(32.1~57.4)	100.0	90.9	53.0		
Age(years old)	<65	23	30.9(27.9~39.2)	95.7	77.7	37.1	0.004	0.947
	≥65	20	26.1(26.7~45.6)	100.0	65.0	41.8		
Brain metastasis	Yes	14	27.5(24.0~44.6)	100.0	63.5	31.7	0.190	0.663
	No	29	32.2(29.2~40.2)	96.6	75.9	43.90		
Pulmonary metastasis	Yes	27	25.4(21.9~35.3)	94.1	52.9	29.4	2.409	0.121
	No	16	34.5(31.5~43.8)	100.0	84.1	46.3		
Hepatic metastasis	Yes	7	19.3(16.0~31.7)	85.7	42.9	0	6.226	0.013
	No	36	32.2(30.8~42.3)	100.0	77.7	45.0		
Adrenal metastasis	Yes	11	36.2(25.1~43.8)	100.0	63.6	53.0	0.094	0.760
	No	32	30.9(28.6~39.9)	96.9	74.8	36.8		
Bone metastasis	Yes	24	30.9(26.8~38.0)	95.8	66.0	36.0	0.603	0.438
	No	19	34.5(29.6~51.3)	100.0	78.9	43.5		
Pleura or pericardium metastases	Yes	7	26.1(21.3~41.2)	100.0	71.4	28.6	0.973	0.324
	No	36	32.2(29.5~41.8)	97.2	71.9	42.4		
Mutation type	19Del	16	42.5(37.1~54.8)	100.0	100.0	77.9	7.419	0.006
	21Mutation	14	25.8(22.4~29.3)	100.0	56.3	16.1		
	Unknown	11	26.5(20.6~40.4)	90.9	54.5	22.7		
	Negative	2	15.1(10.2~30.3)	100.0	50.0	0		
Timing of targeted therapy	First line	3	34.0(34.0~34.0)	100.0	100.0	66.6	0.901	0.633
	Second line	23	32.2(27.6~43.8)	95.7	70.1	40.5		
	After second line	17	27.5(25.8~37.9)	100.0	70.1	38.2		
BED	<62Gy	15	26.1(22.3~34.8)	93.8	62.5	18.5	3.353	0.067
	≥62Gy	28	36.2(30.9~46.4)	100.0	77.2	51.7		

新的转移。说明全身治疗有效的前提下,肿瘤从暂时控制至出现新的广泛的转移之间有一个中间阶段。这个阶段是原先就存在的肿瘤(包括原发灶和转移灶)继续生长的过程,也提供给我们局部治疗“出击”的机会。如果所有的残留病灶均能得到根治性的治疗,那极有可能达到根治效果。所以我们认为,这类患者介入局部治疗是非常必要也是非常重要的。

EGFR-TKI类药物可使肿瘤长期缓解,且毒副作用轻微,多项体外基础研究还证实EGFR-TKI类药物存在明确的放射增敏作用。Das等^[6]更发现了一个有趣的现象:EGFR突变的肿瘤细胞对放射线敏感,而野生型抗拒。如果选择合适的患者,应用TKI联合放疗应有着明显优势。但目前TKI联合局部放疗的前瞻性临床研究较少,且无Ⅲ期研究,毒性和生存结果不一,并无突破性的研究结果见Table 3。

这些研究均采用三维放疗技术,大部分入组Ⅲ期的NSCLC患者,遗憾的是,几乎所有的研究入组患者均未经TKI有效性的选择。大量的研究证明,

在无EGFR基因突变的患者中使用TKI往往是失败的,无论是单用、联合化疗还是维持治疗^[19]。IPASS研究^[2]发现对于无EGFR突变的患者,吉非替尼组的PFS明显劣于化疗组;在有效率上,无EGFR突变者接受吉非替尼治疗竟仅1.1%有效,不仅低于有EGFR突变者接受吉非替尼治疗的71.2%,也显著性低于化疗组的47.3%和23.5%。TKI联合放疗的前瞻性研究中(Table 3),样本量最大的研究^[18]入组了75例患者,其中31例进行了基因检测但未发现EGFR基因突变患者,其余44例患者EGFR基因状态未知,因白种人EGFR突变几率低,可以推测该研究入组的患者中,绝大多数是EGFR突变阴性的患者,所以其生存数据并无出彩之处。Okamoto等^[11]研究中,2例患者检测到EGFR基因活化突变,均取得较好的疗效且生存期均超过5年。所以我们认为,TKI联合放疗的治疗模式应该仅适用于有EGFR基因活化突变或者已经证实EGFR-TKI治疗有效的患者。

本研究选择了埃克替尼治疗有效的患者联合局部放疗,取得了不俗的成绩,13 例患者生存时间超过 3 年,其中有 5 例仍存活,3 例为无瘤生存,最长 1 例患者无瘤生存 74.1 个月。失败模式均为全身进展,这暗示了局部放疗有积极的作用。与我们的研究类似,中国台北 Chang 等^[20]进行的一项回顾性单臂研究,对Ⅳ期非鳞 NSCLC 一线厄洛替尼或吉非替尼有效情况下,同时对所有病灶进行同步放射治疗,也取得了可观的疗效。

其次我们认为,放疗和 TKI 同步治疗中联合传统的化疗药物并不适合。CALGB 30106^[13]为一项吉非替尼联合同步放化疗的临床Ⅱ期研究,入组的是Ⅲ期不可切除 NSCLC,患者先接受 2 个周期紫杉醇加卡铂化疗并联合每天吉非替尼 250 mg 口服。按 PS 评分及体重下降情况分为两组:预后差组(PS=2 分或最近 3 月体重下降 $\geq$ 5%),预后好组(PS=0~1 分或体重下降<5%)。预后差组接受胸部常规分割放疗 66 Gy 同期口服吉非替尼,预后好组在此基础上联合每周紫杉醇、卡铂方案化疗。共入组 60 例患者,45 例患者接受基因检测,EGFR 突变阳性 13 例,预后好组 7 例,预后差组 6 例。结果显示,预后好组 PFS 为 9.2 个月,中位生存时间(overall survival,OS)13 个月;预后差组 PFS 为 13.4 个月,中位生存时间达 19 个月。Rothschild 等^[10]设计了一项Ⅰ期临床研究评价胸部放疗联合吉非替尼对Ⅲ期

Table 3 Prospective studies of EGFR-TKIs concurrent with thoracic radiation therapy

Author[ref.](year)	Patients (N)	Stage	EGFR status (N)	Chemotherapy	Radiotherapy	Efficacy	Toxicities (grade3~4)
Choong ^[7] (2008)	34	III	N/A	A: concurrent+consolidation B:induction+concurrent	66Gy	A: MOS 10.2months B: MOS 13.7 months	A: Esophagitis 17.6%;Pneumonia 5.9% B: Esophagitis 35.3%
Stinchcombe ^[8] (2008)	23	III	N/A	Induction+concurrent	74Gy	PFS: 9months MOS: 16months	Hematologic 19% ;Esophagitis 19% ; Arrhythmia 9.5% Hematologic 27% ;Esophagitis 27% ;Pneumonia 20%
Center ^[9] (2010)	16	III	N/A	Concurrent	70Gy	PFS: 7months MOS: 21months	A: Vomiting 20%; B: Vomiting 22% ;Esophagitis 22% ;Fatigue 22%; Infection 22%; Dyspnea 11%
Rothschild ^[10] (2011)	14	III	N/A	A(n=5):None B(n=9):concurrent	63Gy	PFS:6months MOS: 13months	Pneumonia 11%;Elevated AST/ALT33% Leucopenia 30%;Esophagitis 2%;Pneumonia 8%
Okamoto ^[11] (2011)	9	III	2/9 Mutation	None	60Gy	MOS: 11.5months	A: Esophagitis 19%;Pneumonia 15%; Fatigue 24%
Ramella ^[12] (2013)	60	III、IV	0/19 Mutation, 41 N/A	Concurrent	59.4Gy	PFS: 4.7months MOS: 23.3months	B: Esophagitis 31%;Pneumonia 16%; Fatigue 33%
Ready ^[13] (2010)	60	III	13/45 Mutation, 15 N/A	A(n=21):induction B(n=39):induction+concurrent	66Gy	A: PFS:13.4months MOS:19months B: PFS:9.2months MOS:13months	Pneumonia 4%;Esophagitis 4%;Fatigue 4%
Wang ^[14] (2011)	26	III、IV	1/26 Mutation	-	70Gy	PFS: 10.2months MOS: 21.8months	Esophagitis 29%;Pneumonia 4%; Hemorrhea 4%
Socinski ^[15] (2012)	45	III	N/A	Concurrent	74Gy	PFS:10.2months MOS:18.4months	Elevated AST/ALT33%;Pneumonia 2.9%
Niho ^[16] (2012)	38	III	N/A	Induction	60Gy	MOS:28.5months	Pneumonia 6.5%;Esophagitis 2.2%
Komaki ^[17] (2014)	46	III	4/46 Mutation	Concurrent	63Gy	PFS:13.6months MOS:25.8months	Pneumonia 1%;Esophagitis 5%
Lilenbaum ^[18] (2015)	75	III	0/31 Mutation, 47 N/A	Induction	66Gy	PFS: 11months MOS: 17months	

NSCLC 的可行性,第一阶段 5 例患者放疗联合单药吉非替尼,发生了 3 级呕吐 1 例,无 3 级以上毒性发生;第二阶段 9 例患者则在前方案中加入每周顺铂同步化疗,结果发生 3 级及以上的毒性为:呕吐、食管炎、感染、疲倦各 2 例,腹泻、呼吸困难、恶心、中性粒细胞减少、血小板减少各 1 例。这项研究提示,在胸部放疗联合 TKI 中,同步化疗的加入明显增加毒性。反之,在胸部放疗联合 TKI 的研究中,未同步化疗的均有较好的耐受性和完成率^[10,11,13,14,16,18,20]。本研究选择 TKI 为放疗期间惟一全身治疗方案的患者,严重毒性发生率低,3 级毒性反应为放射性肺损伤为 4.7%、放射性食管炎为 14.0%、骨髓抑制为 14.0%,无 4 级毒性。与未使用同步化疗的研究^[10,11,13,14,16,18,20]结果类似。Chang 等的研究^[20]有 2 例死于放射性肺炎,可能与该研究对所有病灶进行放疗导致肺的低剂量区范围较大有关。

另外,我们认为放疗剂量与预后有关,但是标准剂量应该是多少?目前尚无定论。对Ⅳ期 NSCLC,以往胸部放疗的目的往往是缓解症状、减轻痛苦,所以通常放疗剂量不高,推荐方案为 30Gy/10 次。随着放疗技术的改进和对Ⅳ期 NSCLC 认识的不断更新,目前发现胸部放疗可使患者生存获益。Fairchild 等^[21]对 13 项 NSCLC 胸部姑息性放疗随机对照研究的系统分析发现,对于一般情况较好的患者,采用高剂量的分割方案较常规 30Gy/10 次的标准方案改善了患者生存,2 年生存率为高剂量组的 26.5%和低剂量组的 21.7% ($P=0.002$),也更加有利于症状缓解,但其食管毒性加大。当然放疗剂量也并非越高越好,在 NSCLC 的根治性放疗领域,大样本Ⅲ期临床研究 RTOG 0617^[22]发现,胸部放疗 74Gy 高剂量组同步化疗生存反而劣于 60 Gy 标准组。在 12 项前瞻性研究中(Table 3),9 项研究胸部放疗剂量可能过高,且其中的 7 项更是联合同步化疗,所以不仅生存数据无优势还表现出了较明显的毒性。本研究中因放疗的技术不限,我们以肿瘤的有效生物剂量(BED)衡量,发现 $BED \geq 62Gy$ 的患者,即常规分割 2Gy/次共 25 次的剂量,有潜在生存获益($P=0.067$)。我们认为该剂量是一个合适的可供参考的剂量,但每个患者的放疗剂量需要根据患者体质、肿瘤位置、肿瘤大小以及放疗技术等因素个体化制定。

随着人类对恶性肿瘤的认识的不断更新以及医

疗技术的不断发展,局部治疗在Ⅳ期 NSCLC 中也有了新的使命。我们从寡转移患者中得到启发,应用立体定向放射治疗外科技术有很好的局部控制率和较长时间 PFS,结果并不亚于Ⅲ期的患者^[23-25]。随着肿瘤内科治疗的快速发展,具有 EGFR 活化突变Ⅳ期 NSCLC 患者生存时间一再创出新高,耐药后更有新的靶向药物体现出惊人的疗效^[26]。我们认为,此类患者很可能是继寡转移类患者之后,可以从局部治疗获益的新的群体,对于他们采用单药 TKI 联合局部放射治疗是完全可行的。期待大样本的随机对照研究证实。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] Ma J, Lu B, Li T, et al. A prospective, multicenter, phase II study of 3D radiotherapy concurrent with chemotherapy and erlotinib in stage IV non-small cell lung cancer—PPRA-RTOG003 [J]. Chin J Radiat Oncol, 2015, 24(4): 359-364. [马筑, 卢冰, 李涛, 等.Ⅳ期 NSCLC 化疗同期 3DRT 的前瞻性多中心Ⅱ期临床研究—PPRA-RTOG003 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(4): 359-364.]
- [3] Fu HY, Lu B, Zhou HN, et al. Clinical results analyses of concurrent radiochemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 18(1): 52-56. [付和谊, 卢冰, 周华宁, 等.Ⅳ期非小细胞肺癌同期化放疗的临床结果分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(1): 52-56.]
- [4] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [5] Mehta N, Mauer AM, Hellman S, et al. Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment[J]. Int J Oncol, 2004, 25(6): 1677-1683.
- [6] Das AK, Sato M, Story MD, et al. Non-small cell lung cancers with kinase domain mutations in the epidermal growth factor receptor are sensitive to ionizing radiation[J]. Cancer Res, 2006, 66(19): 9601-9608.
- [7] Choong NW, Mauer AM, Haraf DJ, et al. Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(9): 1003-1011.
- [8] Stinchcombe TE, Morris DE, Lee CB, et al. Induction

- chemotherapy with carboplatin,irinotecan,and paclitaxel followed by high dose three-dimension conformal thoracic radiotherapy (74 Gy) with concurrent carboplatin,paclitaxel,and gefitinib in unresectable stage III A and stage III B non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2008,3(3):250–257.
- [9] Center B,Petty WJ,Ayala D,et al. A Phase I study of gefitinib with concurrent dose escalated weekly docetaxel and conformal three-dimensional thoracic radiation followed by consolidative docetaxel and maintenance gefitinib for patients with stage III non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*,2010,5(1):69–74.
- [10] Rothschild S,Bucher SE,Bernier J,et al. Gefitinib in combination with irradiation with or without cisplatin in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer;a Phase I trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,80(1):126–132.
- [11] Okamoto I,Takahashi T,Okamoto H,et al. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor[J]. *Lung Cancer*,2011,72(2):199–204.
- [12] Ramella S,Alberti AM,Cammiluzzi E,et al. Erlotinib and concurrent chemoradiation in pretreated NSCLC patients: radiobiological basis and clinical results[J]. *Bio Med Res Int*,2013,2013:403869.
- [13] Ready N,Jänne PA,Bogart J,et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis;cancer and leukemia group B (CALEB) 30106,a CALGB-stratified phase II trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2010,5(9):1382–1390.
- [14] Wang T,Xia TY,Wang YJ,et al. Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2011,81(3):e59–e65.
- [15] Socinski MA,Stinchcombe TE,Moore DT,et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined-modality treatment of stage III non-small-cell lung cancer;results of a phase I/II trial [J]. *J Clin Oncol*,2012,30(32):3953–3959.
- [16] Niho S,Ohe Y,Ishikura S,et al. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung;a multicenter feasibility study (JCOG 0402)[J]. *Ann Oncol*,2012,23(9):2253–2258.
- [17] Komaki R. Value of adding erlotinib to thoracic radiation therapy with chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer;a prospective phase II study[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*,2014,12(suppl1):6.
- [18] Lilenbaum R,Samuels M,Wang X,et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non small cell lung cancer;results CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG) [J]. *J Thorac Oncol*,2015,10(1):143–147.
- [19] Kelly K,Chansky K,Gaspar LE,et al.Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small cell lung cancer;SWOGS0023[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(15):2450–2456.
- [20] Chang CC,Chi KH,Kao SJ,et al. Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer;a mono-institutional experience[J]. *Lung Cancer*,2011,73(2):189–194.
- [21] Fairchild A,Harris K,Barnes E,et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer;a systematic review[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(24):4001–4011.
- [22] 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.
- [23] Norihisa Y,Nagata Y,Takayama K,et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008,72(2):398–403.
- [24] Khan AJ,Mehta PS,Zusag TW,et al. Long term disease-free survival resulting from combined modality management of patients presenting with oligometastatic,non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [J]. *Radiother Oncol*, 2006,81(2):163–167.
- [25] Milano MT,Katz AW,Schell MC,et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008,72(5):1516–1522.
- [26] Mok TS,Wu YL,Ahn MJ,et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*,2017,376(7):629–640.