

一线 TKI 联合放疗对 *EGFR* 基因突变的同时性寡转移非小细胞肺癌 75 例预后的影响分析

王 一, 龚虹云, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 探讨在接受一线表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 全身治疗的基础上联合放疗能否延长 *EGFR* 基因敏感突变的同时性寡转移非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者生存期。[方法] 回顾性分析 75 例确诊为晚期 NSCLC 患者的临床资料, 寡转移、*EGFR* 基因敏感突变并且接受一线 TKI 治疗的患者纳入本研究, 其中部分患者还接受原发灶和所有转移病灶的放疗。采用 Kaplan-Meier 法评估其无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。[结果] 75 例患者中 32 例 (42.7%) 接受了全部病灶的放疗 (放疗组), 43 例 (57.3%) 未接受放疗 (未放疗组)。放疗组的 PFS 优于未放疗组 (中位 PFS: 19.0 个月 vs 13.0 个月, $P < 0.001$), 放疗组的 OS 也优于未放疗组 (中位 OS: 35.0 个月 vs 26.0 个月, $P = 0.009$)。Cox 多因素回归分析显示转移灶数目不超过 2 个、对原发及转移灶进行放疗为 PFS 和 OS 的独立预后因素。放疗引起的 3 级及以上不良反应包括放射性肺炎 (6.3%) 和放射性食管炎 (12.5%)。[结论] 对于 *EGFR* 基因敏感突变的同时性寡转移 NSCLC 患者, 在 TKI 一线治疗的基础上对所有病灶进行放疗是一种可行的选择, 与未放疗的患者相比, 可显著延长 PFS 和 OS。

关键词: 非小细胞肺癌; 寡转移; 表皮生长因子受体敏感突变; 放疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)06-0465-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.06.B005

Effect of First-line TKI Combined with Radiotherapy on the Prognosis of 75 Synchronous Oligometastatic *EGFR*-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients

WANG Yi, GONG Hong-yun, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: [Objective] To investigate whether radiotherapy combined with first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) can improve the survival of patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). [Methods] The clinical data of 75 patients with advanced NSCLC were retrospectively analyzed. Patients with synchronous oligometastases and *EGFR* sensitive mutation that received first-line EGFR-TKI were included in this study. Part of them received radiotherapy for primary and all metastatic lesions. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated by Kaplan-Meier curves. [Results] Of the 75 patients, 32 (42.7%) received radiotherapy for all residual lesions (RT group), and 43 (57.3%) did not receive any radiotherapy (non-RT group). The PFS in the RT group was significantly better than that in the non-RT group (median PFS: 19.0 months vs 13.0 months, $P < 0.001$). The OS in the RT group was also better than that in the non-RT group (median OS: 35.0 months vs 26.0 months, $P = 0.009$). The results of the Cox multivariate regression analysis revealed that the number of metastatic lesions (≤ 2) and radiotherapy for primary and all metastatic lesions were independent prognostic factors for PFS and OS. Adverse events (grade ≥ 3) caused by radiotherapy included pneumonia (6.3%) and esophagitis (12.5%). [Conclusion] For synchronous oligometastatic NSCLC with *EGFR* sensitive mutation, radiotherapy for primary and all metastatic lesions on the basis of first-line TKI is a feasible choice, which can significantly improve PFS and OS compared with patients without radiotherapy.

Subject words: non-small cell lung cancer; oligometastases; epidermal growth factor receptor sensitive mutation; radiotherapy

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤, 也是癌

症相关死亡的主要原因。其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 85%, 在确诊时约有 30% 的患者已发展为晚期, 其 5 年生存

通信作者: 宋启斌, E-mail: qibinsong@whu.edu.cn;

龚虹云, E-mail: dr_gonghongyun@163.com

收稿日期: 2022-03-15; 修回日期: 2022-06-13

率低于 20%^[1]。寡转移为晚期肺癌转移的一种特殊类型,这一概念由 Hellman 等^[2]首次提出,是介于局限性原发灶与广泛性转移之间的过渡阶段,欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)肺癌小组将寡转移定义为不超过 5 个转移灶,最多累及 3 个器官^[3]。由于其转移灶及转移器官数量有限,肿瘤生物侵袭性温和,因此被认为有潜在治愈可能。现代影像学技术对于孤立和微小转移灶的识别具有更高的灵敏度和特异度,可以更好地识别出寡转移肿瘤患者,越来越多的研究者也开始关注这部分人群。目前已有一些研究表明在全身治疗的基础上联合放疗或手术等根治性的局部治疗手段可以延长寡转移 NSCLC 患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[4-6]。在基因分型指导下的精准治疗时代,作为 NSCLC 中最常见的驱动基因类型,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变晚期 NSCLC 的一线标准治疗是酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)^[7-8],而现有研究中纳入的 EGFR 突变人群明显不足,接受的系统性全身治疗多为化疗。因此,EGFR 突变的同时性寡转移 NSCLC 患者在 TKI 治疗的基础上是否同样能从放疗中获益目前尚无明确结论。本研究回顾性分析相关临床数据,探讨 EGFR 敏感突变的同时性寡转移 NSCLC 患者一线 TKI 治疗期间接受放疗对生存的影响及相关不良反应。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 10 月于武汉大学人民医院首诊为晚期 NSCLC 患者的临床资料。寡转移(EORTC 标准)^[3]、EGFR 基因敏感突变并且接受一线 TKI 治疗的患者纳入本研究。纳入标准:(1)病理诊断为 NSCLC;(2)影像学证实为 IV 期 NSCLC,且不超过 5 个转移病灶,最多累及 3 个转移器官;(3)经基因检测证实 EGFR 19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 突变;(4)ECOG 评分 ≤ 2 ;(5)年龄 ≥ 18 岁;(6)接受一线 TKI 治疗;(7)病例资料完整。排除标准:(1)存在弥漫性浆膜转移(脑膜、心包、胸膜)或骨髓累及;(2)严重的心血管系统基础疾

病或肝肾功能不全;(3)合并其他恶性肿瘤。从电子病历中获取患者基线特征,包括诊断时的性别、年龄、吸烟状况、ECOG-PS、病理类型、TNM 分期、EGFR 突变类型、转移部位及数目等。本研究所有被随访的患者数据均符合相关数据保护和隐私规定,本研究经医院伦理委员会审批通过。

共有 78 例患者纳入研究,至随访结束 3 例患者失访,75 例患者临床资料被纳入最终研究分析。患者中位年龄 64 岁(41~88 岁);女性占 58.7%,病理类型均为腺癌;大多数患者 ECOG 评分为 0 分(36.0%)或 1 分(57.3%);不吸烟者占 84.0%;65.3%为 N₂₋₃ 期。19 外显子缺失突变占 54.7%;多数患者有 1 个(34.7%)或 2 个(33.3%)转移灶,转移部位多见于骨(49.3%)和脑(46.7%)(Table 1)。

1.2 靶向治疗及放疗方案

所有患者一线全身治疗方案均为 EGFR-TKI,未进行化疗,多数患者使用第一代 TKI(吉非替尼 250 mg,每天 1 次;厄洛替尼 150 mg,每天 1 次;埃克替尼 125 mg,每天 3 次),仅有 2 例在 FLAURA 研究公布结果之后入组的患者一线使用了奥希替尼(80 mg,每天 1 次)。部分患者除一线 TKI 外还接受了包括原发灶、区域淋巴结和所有寡转移灶的放疗(放疗组),其余患者一线治疗仅使用 EGFR-TKI,未进行放疗(未放疗组)。放疗组患者接受放疗的时间为一线 TKI 治疗期间,具体放疗方案的选择根据不同靶病变的位置和大小、患者年龄、体力状况、心肺功能等由多学科团队个性化定制。肺部原发肿瘤放疗主要为总剂量 56~72 Gy 的常规分割或大分割三维适形调强放疗、立体定向体部放疗;骨转移灶接受 30~50 Gy 的放疗,脑转移灶行 51~60 Gy 的立体定向放疗;肾上腺转移灶放疗剂量为 45~50 Gy,颈部淋巴结及腋窝淋巴结接受 55~60 Gy 放疗。

1.3 随访及病情评价

开始 TKI 治疗后第一年每个月随访 1 次,第 2~3 年每 3 个月随访 1 次,3 年后每 6 个月随访 1 次,直至患者死亡或研究截止(末次随访时间为 2022 年 1 月 30 日)。根据《实体瘤疗效评价标准 1.1 版本》^[9]进行疗效评价。主要观察指标为 PFS,次要观察指标为 OS 和不良事件(adverse event, AE)发生情况。PFS 定义为患者从研究治疗开始至进展或任何原因导致死亡的时间,OS 定义为患者从研究治疗开始至任何

原因引起死亡的时间。采用美国国家癌症研究所不良事件常见术语标准 (common terminology criteria for adverse events,CTCAE)第 5.0 版评估 AE。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。以最大值、最小值及中位数对计量资料进行统计描

Table 1 Baseline characteristics of 75 cases with NSCLC

Characteristic	N (%)
Gender	
Male	31 (41.3)
Female	44 (58.7)
ECOG performance status	
0	27 (36.0)
1	43 (57.3)
2	5 (6.7)
Smoking status	
Non-smoker	63 (84.0)
Present or former smoker	12 (16.0)
Histology	
Adenocarcinoma	75 (100.0)
T stage	
T ₁	19 (25.3)
T ₂	23 (30.7)
T ₃	12 (16.0)
T ₄	21 (28.0)
N stage	
N ₀₋₁	26 (34.7)
N ₂₋₃	49 (65.3)
EGFR mutation	
Exon 19 deletion	41 (54.7)
Exon 21 L858R	34 (45.3)
Metastases number	
1	26 (34.7)
2	25 (33.3)
3	13 (17.3)
4	7 (9.3)
5	4 (5.3)
Metastasis location	
Bone	37 (49.3)
Brain	35 (46.7)
Liver	17 (22.7)
Adrenal	17 (22.7)
Contralateral lung	14 (18.7)
Cervical lymph nodes	3 (4.0)
Axillary lymph nodes	1 (1.3)
TKI	
Gefitinib	40 (53.3)
Icotinib	30 (40.0)
Erlotinib	3 (4.0)
Osimertinib	2 (2.7)

述,以例数和率(%)描述计数资料,采用 Pearson 卡方检验比较基线特征均衡性。Kaplan-Meier 法进行生存分析,通过 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 风险比例回归模型分析与 PFS、OS 相关的独立预测指标(单因素分析中 $P<0.05$ 及临床认为对预后可能有临床意义的变量纳入 Cox 风险比例回归模型进行多因素分析,同时考虑到模型稳定性,根据病例数控制纳入变量个数)。使用 X-tile(Yale University, New Haven, CT, USA) 软件确定连续性疗效预测指标的最佳截断值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 生存情况及预后影响因素分析

75 例患者中,32 例(42.7%)患者接受了包括原发灶、转移淋巴结和所有寡转移灶的放疗(放疗组),43 例(57.3%)患者一线治疗仅使用 EGFR-TKI,未进行放疗(未放疗组)。两组患者的年龄、性别、ECOG 评分、吸烟状况、T 分期、N 分期、EGFR 突变类型、转移数目差异均无统计学意义($P>0.05$),基线水平均衡可比(Table 2)。

研究中位随访时间 44.0 个月(8.0~63.0 个月)。放疗组和未放疗组的中位 PFS 分别为 19.0 个月(95% CI:11.3~26.7)和 13.0 个月(95% CI:11.6~14.4),放疗组的 PFS 显著优于未放疗组($HR=0.245$,95%CI:0.138~0.435, $P<0.001$)(Figure 1)。放疗组和未放疗组的中位 OS 分别为 35.0 个月(95% CI:30.0~40.0)和 26.0 个月(95% CI:22.2~30.0),放疗组的 OS 显著优于未放疗组($HR=0.503$,95%CI:0.294~0.861, $P=0.009$)(Figure 2)。

单因素分析及 Cox 多因素回归分析显示,1~2 个转移灶($HR=0.572$,95%CI:0.336~0.973, $P=0.039$)、对原发及转移灶进行放疗($HR=0.252$,95%CI:0.137~0.465, $P<0.001$)是 PFS 较好的独立预测因素(Table 3)。且 1~2 个转移灶($HR=0.543$,95%CI:0.312~0.944, $P=0.030$)、对原发及转移灶进行放疗($HR=0.554$,95%CI:0.318~0.964, $P=0.037$)也是 OS 较好的独立预测因素(Table 4)。

2.2 安全性

治疗期间患者的耐受性良好,未观察到因不良反应而终止治疗患者,两组均未发生 5 级毒副反应。

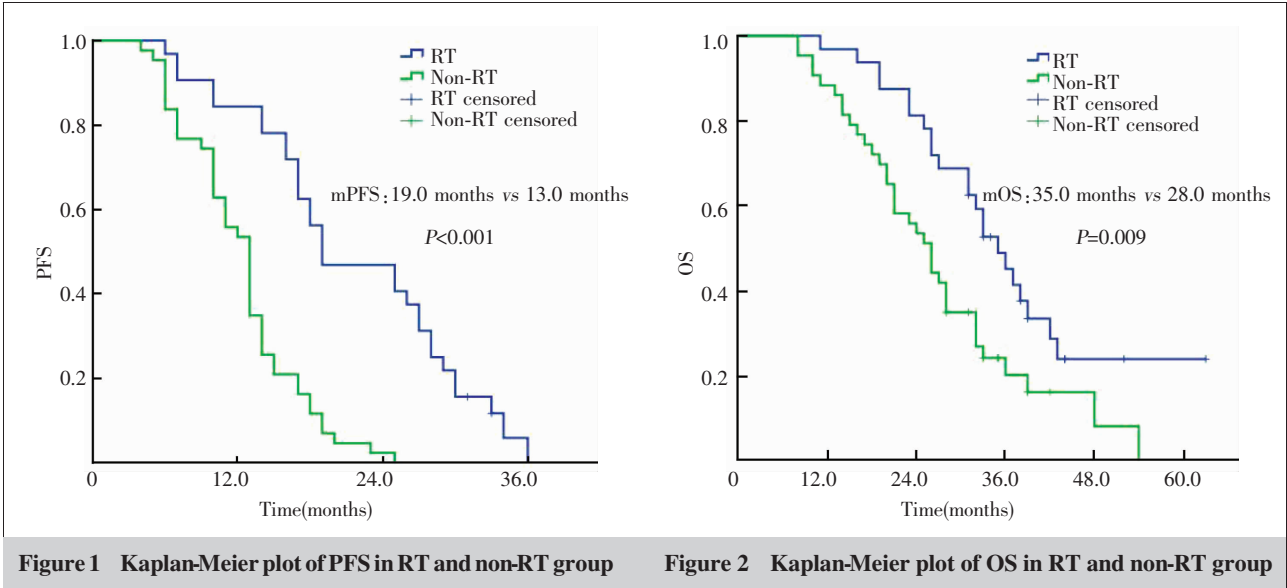


Figure 1 Kaplan-Meier plot of PFS in RT and non-RT group Figure 2 Kaplan-Meier plot of OS in RT and non-RT group

Table 2 The characteristics of patients in RT group and non-RT group[n(%)]

Characteristic	N	RT group (n=32)	Non-RT group (n=43)	χ^2	P
Age(years old)					
<68	47(62.7)	22(68.8)	25(58.1)	0.883	0.347
≥68	28(37.3)	10(31.3)	18(41.9)		
Gender					
Male	31(41.3)	17(53.1)	14(32.6)	3.200	0.074
Female	44(58.7)	15(46.9)	29(67.4)		
ECOG performance status					
0	27(36.0)	14(43.8)	13(30.2)	1.455	0.228
1~2	48(64.0)	18(56.3)	30(69.8)		
Smoking status					
Non-smoker	63(84.0)	28(87.5)	35(81.4)	0.509	0.476
Present or former smoker	12(16.0)	4(12.5)	8(18.6)		
T stage					
T ₁₋₂	42(56.0)	16(50.0)	26(60.5)	0.815	0.367
T ₃₋₄	33(44.0)	16(50.0)	17(39.5)		
N stage					
N ₀₋₁	26(34.7)	15(46.9)	11(25.6)	3.673	0.055
N ₂₋₃	49(65.3)	17(53.1)	32(74.4)		
EGFR mutation					
Exon 19 deletion	41(54.7)	18(56.3)	23(53.5)	0.056	0.812
Exon 21 L858R	34(45.3)	14(43.8)	20(46.5)		
Metastases number					
1~2	51(68.0)	21(65.6)	30(69.8)	0.145	0.704
3~5	24(32.0)	11(34.4)	13(30.2)		

放疗组和未放疗组常见的毒副反应多为 1/2 级,包括皮疹、乏力、恶心呕吐、转氨酶升高、中性粒细胞减少等。未放疗组中,4 例(9.3%)患者出现 3~4 级皮肤毒性,1 例(2.3%)出现 4 级转氨酶升高;放疗组

中,4 例(12.5%)出现 3~4 级皮肤毒性,2 例(6.3%)发生 ≥3 级的放射性肺炎,4 例(12.5%)发生 ≥3 级的放射性食管炎。

3 讨论

考虑到局部治疗对寡转移 NSCLC 患者可能带来的获益,既往已经开展了多个前瞻性研究。Gomez 等^[4]的 II 期随机化研究入组了 74 例诱导化疗后不超过 3 个转移部位的患者,包括小部分接受靶向治疗的 EGFR 或间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)阳性的患者,接受局部巩固治疗组对比只接受维持治疗组 PFS 显著获益(中位 PFS:14.2 个月 vs 4.4 个月,P=0.022),两组患者 OS 也有显著性差异(41.2 个月 vs 17.0 个月,P=0.017);Iyengar 等^[5]进行了一项类似的随机 II 期试验,在诱导化疗(疗效评价至少为 SD)后,病变部位不超过 6 个的患者随机接受

SABR 序贯维持化疗或单独维持化疗,EGFR 或 ALK 阳性患者被排除在外,两组的中位 PFS 分别为 9.7 个月和 3.5 个月,SABR 组中无一例在初始病变部位进展。然而这些研究中 EGFR 突变的代表性人

Table 3 Univariable and multivariable analysis of covariables associated with PFS

Variable	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age(<68 years old vs ≥68 years old)	0.911	0.564~1.474	0.705	—	—	—
Gender(Male vs Female)	0.705	0.436~1.139	0.153	—	—	—
ECOG performance status(0 vs 1~2)	0.773	0.475~1.256	0.298	—	—	—
Smoking status(Non-smoker vs Present or former smoker)	0.635	0.339~1.191	0.157	—	—	—
T stage (T ₁₋₂ vs T ₃₋₄)	1.344	0.835~2.164	0.223	1.067	0.626~1.816	0.812
N stage(N ₀₋₁ vs N ₂₋₃)	0.924	0.568~1.503	0.750	1.091	0.627~1.896	0.758
EGFR mutation(Exon 19 deletion vs Exon 21 L858R)	1.175	0.731~1.888	0.505	—	—	—
Metastases number(1~2 vs 3~5)	0.574	0.348~0.949	0.030	0.572	0.336~0.973	0.039
Treatment(RT vs Non-RT)	0.245	0.138~0.435	<0.001	0.252	0.137~0.465	<0.001

Table 4 Univariable and multivariable analysis of covariables associated with OS

Variable	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95% CI	P
Age(<68 years old vs ≥68 years old)	0.911	0.564~1.474	0.705	—	—	—
Gender(Male vs Female)	0.705	0.436~1.139	0.153	—	—	—
ECOG performance status(0 vs 1~2)	0.641	0.365~1.126	0.122	0.709	0.398~1.261	0.241
Smoking status(Non-smoker vs Present or former smoker)	0.635	0.339~1.191	0.157	—	—	—
T stage(T ₁₋₂ vs T ₃₋₄)	1.344	0.835~2.164	0.223	1.264	0.702~2.275	0.435
N stage(N ₀₋₁ vs N ₂₋₃)	0.924	0.568~1.503	0.750	0.933	0.497~1.750	0.829
EGFR mutation(Exon 19 deletion vs Exon 21 L858R)	1.175	0.731~1.888	0.505	—	—	—
Metastases number(1~2 vs 3~5)	0.488	0.283~0.840	0.010	0.543	0.312~0.944	0.030
Treatment(RT vs Non-RT)	0.503	0.294~0.861	0.012	0.554	0.318~0.964	0.037

群不足,本研究通过回顾性分析证实了与未接受放疗患者相比,对于所有病变部位(原发灶、淋巴结和转移部位)进行放疗,可延长 EGFR 敏感突变的同时性寡转移 NSCLC 患者生存期,且毒副反应可耐受。我们的结果与 Xu 等^[10]的一项回顾性分析一致,该研究同样表明对比部分接受局部消融治疗(local ablative therapy,LAT)或未接受 LAT 者,对所有病灶进行 LAT 的 EGFR 突变寡转移 NSCLC 患者 PFS(20.6 个月 vs 15.6 个月 vs 13.9 个月, $P<0.001$)和 OS(40.9 个月 vs 34.1 个月 vs 30.8 个月, $P<0.001$) 显著提高,而部分 LAT 组和未行 LAT 组对比生存无统计学差异。

放疗的切入时机及获益人群的筛选至关重要。现有针对寡转移性 NSCLC 的临床试验大多要求在既往接受全身治疗(多为化疗)后未发生进展者入组进行局部治疗^[4-5],同样包括目前正在进行的 NRG LU002 和 SARON 试验。因为对全身治疗的反应是局部晚期和晚期 NSCLC 患者极其重要的预后因素^[11],且进行预先的系统治疗后完全缓解的病灶可能并不需要进行后续的放疗^[4]。而本研究并未将病例初始对 TKI 治疗的疗效作为纳入标准,患者在开始一线 TKI 治疗时即可进行放疗,因为已经通过肿

瘤 EGFR 敏感突变状态对患者进行了筛选,而且晚期 EGFR 突变肺癌一线治疗后多于原位复发^[12-13],在系统治疗进行的同时及早加用局部治疗,可能会改变预期的治疗失败模式^[5],增加肿瘤局部控制率,获得潜在的生存获益。

我们的研究表明,远处转移数目及全部病灶的放疗是患者 PFS 和 OS 的独立预测因素,转移数目较少(≤ 2 个)的患者可获得更长的生存期。这与既往一项研究结果相符^[14],在 EGFR 突变患者中,肿瘤负荷(以转移部位的数量表示)可预测接受吉非替尼治疗的 NSCLC 患者的亚生存期,转移数目超过 2 个的患者生存期显著低于转移数目为 1~2 个者(中位 PFS:8.5 个月 vs 14.0 个月, $P<0.001$)。本研究中 ECOG 评分、T 分期、N 分期等与生存结果无关,De Ruyscher 等^[15]报道的一项对寡转移 NSCLC 患者给予一线化疗和局部放疗的前瞻性单臂 II 期临床试验也得出了类似的结论。相反,Ashworth 等^[16]基于包含 757 例患者的一项 meta 分析确定了以下与 OS 相关的因素:同时转移与异时转移、N 分期和病理类型为腺癌。N 分期对生存影响的不同结果可能与本研究样本量不大有关,未来仍需要更多的大样本临

床研究来寻找与这部分人群生存相关的预测因素。

本研究中患者对治疗耐受性良好, 两组患者常见的副反应多为 1/2 级皮疹、乏力、恶心呕吐、转氨酶升高、中性粒细胞减少等。放疗组中与放疗相关的 ≥ 3 级不良反应包括 2 例 (6.3%) 放射性肺炎和 4 例 (12.5%) 放射性食管炎。有研究显示, TKI 联合放疗可通过减少 S 期细胞比例、诱导细胞凋亡等机制起到放疗增敏的作用^[17-18], 放疗与 TKI 联用在提高肿瘤治疗疗效的同时, 也可能加重正常组织的治疗反应。因此, 在联合治疗模式下, 除了 TKI 治疗的常见不良反应外, 放疗照射部位的不良反应发生风险也相应增加, 如放射性肺炎和放射性食管炎。此外, 亚洲人群 TKI 治疗有 1.6%~4.3% 的概率会发生间质性肺炎^[19], 胸部放疗的放射性肺损伤同样表现为肺间质损伤, 两者联用可能会有潜在的肺部不良反应风险。因此, 虽然目前的研究尚未观察到较严重的不良反应, TKI 与放疗联用时仍需要严格把控放疗的剂量、靶区范围等以最大限度保证安全性。

基于现有研究的良好结果, 从理论上讲, 对于寡转移患者可以设想任何系统治疗与任何根治性放疗或手术的所有组合和顺序。本研究中使用的药物多为一代 TKI, 仅有 2 例在 FLAURA 研究公布结果之后纳入的患者一线使用了奥希替尼, 且都未行放疗, 因此目前尚不清楚放疗联合一线奥希替尼在 EGFR 突变寡转移 NSCLC 患者中是否会显示出更好的生存结局。一项正在进行的 II 期随机化研究 NORTH-STAR(NCT03410043)将为我们解答这一问题。在免疫治疗的年代, 局部治疗可能通过降低肿瘤负荷, 促进 T 细胞恢复活性, 以增强 PD-1 抑制剂的疗效。Bauml 等^[20]最近报道了一项单臂 II 期研究, 45 例寡转移 NSCLC 患者在接受帕博利珠单抗治疗之前接受局部治疗 (包括 SABR 或手术等), 2 年生存率为 77.5%。另一项多中心的单臂 II 期研究^[21]将探索初治的同时性寡转移 NSCLC 患者在帕博利珠单抗联合铂基化疗后, 对所有病灶进行 LAT 的疗效和安全性。寡转移 NSCLC 人群中免疫单药或联合治疗基础上结合局部放疗也值得进一步探索。

本研究也存在不足之处: 首先, 本研究为一项单中心回顾性研究, 选择偏倚不可避免。其次, 本研究样本量较少, 不足以进一步进行亚组分析以寻找最

佳获益人群。再次, 本研究中放疗方案和剂量并未标准化, 具体治疗方案的选择是根据不同靶病变的位置和大小等由多学科团队个性化定制的。

综上, 在 TKI 一线治疗期间, 对 EGFR 基因敏感突变的同时性寡转移 NSCLC 患者来说, 对原发灶及所有寡转移灶进行放疗是一种可行的选择, 与未放疗的患者相比可显著延长 PFS 和 OS, 且毒副反应可耐受。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1):8-10.
- [3] Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer- a consensus report[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(12):2109-2119.
- [4] Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(18):1558-1565.
- [5] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(1):e173501.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8):735-742.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.

- [10] Xu Q,Zhou F,Liu H,et al. Consolidative local ablative therapy improves the survival of patients with synchronous oligometastatic NSCLC harboring EGFR activating mutation treated with first-line EGFR-TKIs[J]. *J Thorac Oncol*, 2018,13(9):1383–1392.
- [11] Planchard D,Popat S,Kerr K,et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis,treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2018,29 (Suppl 4):iv192–iv237.
- [12] Al-Halabi H,Sayegh K,Digamurthy SR,et al. Pattern of failure analysis in metastatic EGFR-mutant lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors to identify candidates for consolidation stereotactic body radiation therapy [J]. *J Thorac Oncol*,2015,10(11):1601–1607.
- [13] Patel SH,Rimmer A,Foster A,et al. Patterns of initial and intracranial failure in metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer treated with erlotinib [J]. *Lung Cancer*, 2017,108:109–114.
- [14] Park JH,Kim TM,Keam B,et al. Tumor burden is predictive of survival in patients with non-small-cell lung cancer and with activating epidermal growth factor receptor mutations who receive gefitinib [J]. *Clin Lung Cancer*, 2013,14(4):383–389.
- [15] De Ruysscher D,Wanders R,Hendriks LE,et al. Progression-free survival and overall survival beyond 5 years of NSCLC patients with synchronous oligometastases treated in a prospective phase II trial (NCT 01282450)[J]. *J Thorac Oncol*,2018,13(12):1958–1961.
- [16] Ashworth AB,Senan S,Palma DA,et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*,2014,15(5):346–355.
- [17] Zhuang HQ,Sun J,Yuan ZY,et al. Radiosensitizing effects of gefitinib at different administration times in vitro [J]. *Cancer Sci*,2009,100(8):1520–1525.
- [18] Chinnaiyan P,Huang S,Vallabhaneni G,et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva)[J]. *Cancer Res*,2005,65(8):3328–3335.
- [19] Shah RR. Tyrosine kinase inhibitor-induced interstitial lung disease: clinical features,diagnostic challenges,and therapeutic dilemmas [J]. *Drug Saf*,2016,39 (11):1073–1091.
- [20] Bauml JM,Mick R,Ciunci C,et al. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial[J]. *JAMA Oncol*,2019,5(9):1283–1290.
- [21] Miyawaki T,Kenmotsu H,Harada H,et al. Phase II study of multidisciplinary therapy combined with pembrolizumab for patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer TRAP OLIGO study (WJOG11118L)[J]. *BMC Cancer*,2021,21(1):4–9.