

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.024

❖ 临床研究 ❖

# 化免治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌寡转移病灶放疗介入时机初步分析

马影颖, 彭杨, 廖梓伊, 曾丽, 张宇, 侯敏, 马代远

(川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 探索化疗联合免疫治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌 (NSCLC) 寡转移病灶放疗的介入时机。**方法:** 选取 50 例接受化疗联合免疫治疗驱动基因阴性 NSCLC 寡转移患者为研究对象, 按照全身治疗时间不同分为早放疗组 (全身治疗开始两个周期内寡转移灶接受放疗,  $n=24$ ) 和晚放疗组 (全身治疗开始两个周期后寡转移灶接受放疗,  $n=26$ )。比较两组患者的临床疗效和不良反应发生情况。**结果:** 早放疗组、晚放疗组疾病控制率分别为 50.0%、26.9%, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。早放疗组中位无进展生存时间 (PFS) 为 12.2 个月长于晚放疗组的 5.3 个月 ( $P<0.05$ ); 早放疗组中位总生存时间 (OS) 20.5 个月, 与晚放疗组的 23.1 个月比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗相关不良反应均可耐受, 多为 1~2 级, 两组毒性反应发生率无统计学差异 ( $P>0.05$ )。**结论:** 化免治疗 NSCLC 寡转移患者, 转移灶早期介入放疗可延长 PFS 且不增加治疗相关不良反应。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 寡转移; 免疫治疗; 放疗; 最佳时间

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A

## A preliminary study on the timing of radiotherapy for chemoimmunotherapy in Oligometastatic Non-small-cell lung cancer with negative driver genes

MA Ying-ying, PENG Yang, LIAO Zi-yi, ZENG Li, ZHANG Yu, HOU Min, MA Dai-yuan

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the timing of radiotherapy for chemoimmunotherapy in Oligometastatic Non-small-cell lung cancer with negative driver genes. **Methods:** The clinical data of 50 patients with chemoimmunotherapy in Oligometastatic Non-small-cell lung cancer with negative driver genes were selected as the research subjects. They were divided into early radiotherapy group ( $\leq 2$  cycles of immunotherapy,  $n=24$ ) and deferred radiotherapy group ( $> 2$  cycles of immunotherapy,  $n=26$ ) according to the different duration of systemic treatment. The clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The tumor control rates in the early radiotherapy group and the deferred radiotherapy group were 50.0% and 26.9%, respectively, with no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). The progression free survival (PFS) in early radiotherapy group was longer than that in the deferred radiotherapy group (12.2 months vs. 5.3 months,  $P<0.05$ ). The overall survival time (OS) in two groups were no significance (20.5 months vs. 23.1 months,  $P>0.05$ ). Adverse reactions related to treatment were tolerable, mostly ranging from grade 1~2. There was no statistically significant difference in the incidence of toxic reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The study suggests that early initiation of local radiotherapy for chemoimmunotherapy in negative driver genes NSCLC patients with oligometastasis resulted in better PFS and do not result more adverse reactions.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; Oligometastases; Immunotherapy; Radiotherapy; Optimal time

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 85%, 大多数患者在确诊时即为晚期, 其中位生存时间仅 8~11 个月<sup>[1]</sup>。晚期 NSCLC 转移模式分为寡转移和广泛转移, 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<sup>[2]</sup>。既往研究<sup>[3-5]</sup>表明, 对于存在寡转移的晚期 NSCLC, 全身治疗基础上联合放疗或手术等局部治疗手段可提高局部控制率及生存率。但在免疫治疗

基金项目: 川北医学院附属医院科研发展计划项目 (2022LC009)

作者简介: 马影颖 (1998-), 女, 硕士研究生。E-mail: 624734472@qq.com

通讯作者: 马代远, 博士, 教授。E-mail: mdyx@163.com

时代,关于寡转移病灶放疗的介入时机、免疫治疗的持续时间以及放化免最佳联合方式等问题仍缺乏确定性证据。本研究旨在对接受化疗联合免疫治疗驱动基因阴性寡转移 NSCLC 患者进行研究,初步评估寡转移病灶放疗介入的时机。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2023 年 10 月川北医学院附属医院收治并接受化疗联合免疫治疗的 50 例驱动基因阴性 NSCLC 寡转移患者为研究对象。纳入标准:(1)病理诊断为 NSCLC;(2)影像学证实为 IV 期 NSCLC,且 $\leq 5$  个转移病灶,最多累及 3 个转移器官,寡转移病灶接受过放疗;(3)EGFR、ALK、ROS1 基因阴性;(4)ECOG 评分 $\leq 2$  分;(5)一线接受化疗及免疫治疗且至少完成 4 个周期;(6)均在系统治疗 4~6 周期期间完成总剂量 $\geq 30$  Gy 的原发灶局部放疗。排除标准:(1)未完成 4~6 周期化免治疗;(2)EGFR、ALK、ROS1 基因任一阳性;(3)未行原发灶局部放疗;(4)病例资料不完整。按照全身治疗时间不同分为早放疗组(全身治疗开始两个周期内寡转移灶接受放疗, $n=24$ )和晚放疗组(全身治疗开始两个周期后寡转移灶接受放疗, $n=26$ )。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [n(%)]

资料	早放疗组 (n=24)	晚放疗组 (n=26)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)			0.278	0.598
<64	11(45.80)	13(50.00)		
$\geq 64$	13(54.20)	13(50.00)		
性别			0.254	0.614
男	5(20.80)	19(73.10)		
女	19(79.20)	7(26.90)		
ECOG 评分(分)			0.087	0.768
0	13(54.20)	13(50.00)		
1~2	11(45.80)	13(50.00)		
吸烟史			0.674	0.412
有	12(50.00)	16(61.50)		
无	12(50.00)	10(38.50)		
T 分期			0.074	0.786
T1~2	12(50.00)	12(46.20)		
T3~4	12(50.00)	14(53.80)		
N 分期			1.923	0.166
N0~1	12(50.00)	8(30.80)		
N2~3	12(50.00)	18(69.20)		
临床分期			1.937	0.164
IVa	11(45.80)	7(26.90)		
IVb	13(54.20)	19(73.10)		
病理类型			1.239	0.266
腺癌	13(54.20)	10(38.50)		
鳞状细胞癌	11(45.80)	16(61.50)		

### 续表 1

资料	早放疗组 (n=24)	晚放疗组 (n=26)	$\chi^2$ 值	P 值
转移灶数量(个)			0.031	0.860
1~2	17(70.80)	19(73.10)		
3~5	7(29.20)	7(26.90)		
转移器官数量(个)			0.001	0.982
1	13(54.20)	14(53.80)		
2~3	11(45.80)	12(46.20)		
维持治疗			1.847	0.174
是	19(79.20)	16(61.50)		
否	5(20.80)	10(38.50)		
二线治疗方案			0.168	0.682
单用化疗	5(20.80)	6(23.10)		
化疗+免疫治疗	7(29.10)	6(23.10)		

### 1.2 治疗方案

1.2.1 全身治疗方案 一线全身治疗采用化疗联合免疫治疗,化疗采用含铂双药方案,以培美曲塞联合顺铂或奈达铂及紫杉醇联合卡铂或奈达铂方案为主,免疫治疗药物以替雷利珠单抗、信迪利单抗为主。一线治疗进展后二线及后线治疗多采用多西他赛单药或者联合免疫跨线治疗。

1.2.2 放疗方案 肺部原发灶放疗采用常规分割调强放射治疗(IMRT)模式,总剂量 $\geq 30$  Gy。寡转移病灶均采用大分割三维适形调强放疗模式,常用的分割模式为:肺转移灶 50~60 Gy/10Fx、骨转移灶 30~40 Gy/10Fx、脑转移灶 30~40 Gy/(6~8) Fx、肝转移灶 30~40 Gy/(6-8) Fx,可结合病理类型及患者状况酌情增减照射剂量,只要患者能耐受,尽可能对所有转移灶进行放疗。

### 1.3 疗效及毒性评价

根据 RECIST1.1 标准评价疗效,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) 例数/总例数  $\times 100\%$ 。总生存期(overall survival, OS)定义为从确诊寡转移至死亡或未次随访。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从确诊寡转移后首次治疗到疾病进展或死亡,CTCAE 5.0 版评估不良反应。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料用[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验;采用 Kaplan-Meier 法评价 OS 和 PFS。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价及生存分析

本研究随访截止至 2023 年 10 月,中位随访时

间 29.1 个月 (23.8 ~ 34.5 个月)。早放疗组 DCR 为 50.0%;晚放疗组 DCR 为 26.9%,两组 DCR 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

在本研究中,早放疗组和晚放疗组的中位 PFS 分别为 12.2 个月 (95% CI: 10.2 ~ 14.1) 和 5.3 个月 (95% CI: 0.0 ~ 10.6),早放疗组的 PFS 优于晚放疗组 ( $P = 0.046$ )。见图 1。早放疗组和晚放疗组的中位 OS 分别为 20.5 个月 (95% CI: 17.4 ~ 30.5) 和 23.1 个月 (95% CI: 19.2 ~ 31.1),两组 OS 比较,差异无统计学意义 ( $P = 0.440$ )。见图 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [ $n$  (%) ]

组别	PR	SD	PD	DCR
早放疗组 ( $n = 24$ )	2 (8.30)	10 (41.70)	12 (50.00)	12 (50.00)
晚放疗组 ( $n = 26$ )	1 (3.80)	6 (23.10)	19 (73.10)	17 (26.90)
$\chi^2$ 值				2.821
$P$ 值				0.093

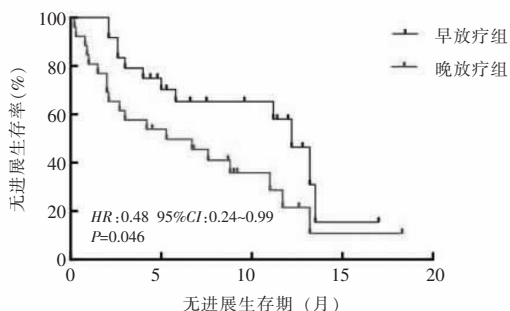


图 1 两组患者无进展生存曲线图

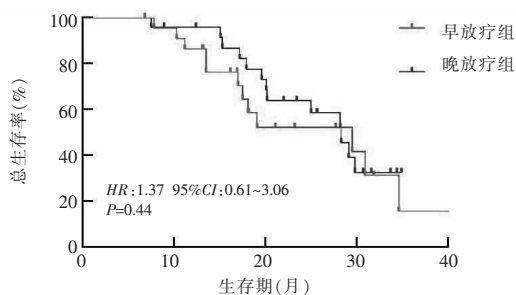


图 2 两组患者生存率生存曲线图

## 2.2 安全性分析

纳入的全组患者对治疗的耐受性良好,没有因不良反应而终止治疗的患者。观察到的不良反应均为轻中度,及时治疗后,所有不良事件均可耐受。治疗过程中最常见的毒性反应多为 1 ~ 2 级,包括胃肠道反应、骨髓抑制、肺炎等。早放疗组和晚放疗组毒性反应发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 [ $n$  (%) ]

组别	贫血	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	肺炎
早放疗组 ( $n = 24$ )	1 (4.16)	6 (25.00)	4 (16.66)	8 (33.33)	3 (12.50)
晚放疗组 ( $n = 26$ )	2 (7.69)	5 (19.23)	7 (26.92)	6 (23.07)	4 (15.38)
$\chi^2$ 值	0.275	0.242	0.765	0.651	0.086
$P$ 值	0.600	0.623	0.382	0.420	0.769

## 3 讨论

NSCLC 寡转移的预后较广泛转移者好,在标准的全身治疗基础上联合转移灶的局部治疗可以增加患者生存。一项多中心 II 期临床研究<sup>[6]</sup>,将一线治疗后的寡转移患者按 1:1 随机分配至局部巩固治疗组 (放化疗或手术) 或维持治疗组,研究结果提示,局部巩固治疗组明显优于维持治疗组 [PFS (14.2 个月 vs. 4.4 个月)、OS (41.2 个月 vs. 17.0 个月)]。Bauml 等<sup>[7]</sup>进行的单臂 II 期临床试验研究了在寡转移 NSCLC 患者中,局部消融治疗 (手术或放疗) 后 4 ~ 12 周内接受帕博利珠单抗免疫治疗,发现局部巩固治疗后接受免疫治疗 mPFS 达 19.1 个月,较历史数据约提高 3 倍,可改善患者的 PFS;1 年 OS 率达到了 91%,2 年 OS 率达到了 78%,中位 OS 达到 41.6 个月,可改善患者的长期生存。但上述研究局部巩固治疗基本放在有效的全身治疗之后进行,并未涉及放疗介入的早晚时机分析。

免疫治疗时代,晚期 NSCLC 关于局部放疗的介入时机及获益人群的选择,目前尚无确定性或确证性研究结果。Ju 等<sup>[8]</sup>发现在完成免疫治疗前或免疫治疗期间接受放疗的转移性癌症患者,相比于免疫治疗后接受放疗的患者具有明显的生存获益。KEYNOTE-001 的二次分析<sup>[9]</sup>结果显示,放疗后早期介入免疫治疗具有更好的疗效 (PFS 4.4 个月 vs. 2.1 个月,OS 10.7 个月 vs. 5.3 个月)。研究<sup>[4-5]</sup>发现,免疫治疗之前、同步或之后接受放疗的转移性 NSCLC 患者,其 PFS 或 OS 均无明显的改善。Basanelli 等<sup>[10]</sup>对 95 名接受放疗和 nivolumab 治疗的晚期 NSCLC 患者进行了回顾性分析,发现在免疫治疗开始 60 d 以内接受放射治疗可明显延长患者 OS (mOS 22.4 个月 vs. 8.6 个月,  $P = 0.005$ ),而 PFS 并无明显改善 (mPFS 8.7 个月 vs. 6.3 个月,  $P = 0.21$ )。本研究显示,化免联合治疗两周期内开始转移灶的放疗可改善患者的 PFS,但似乎不影响 OS,可能是两组患者进展之后均进行了及时的后线治疗。对于肿瘤负荷重,需要快速减瘤的晚期患者,早期介入放疗可能可以更快的控制症状,改善生活质量。

在本研究中,全组患者最常见的毒性反应多为 1~2 级,包括胃肠道反应、骨髓抑制、放射性肺炎放疗相关的常见毒性等,早放疗组和晚放疗组毒性反应发生率无明显的统计学差异( $P > 0.05$ )。目前已经开展了多项免疫治疗同步联合放疗(concurrent chemoradiotherapy, cCRT)的临床试验。Jabbour 等<sup>[11-12]</sup>的一项非随机 II 期临床研究入组了 216 例接受帕博利珠单抗联合 cCRT 的患者,将晚期 NSCLC 患者按组织学亚型分为了两组(A 组包括鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌;B 组为非鳞癌组),其主要研究终点为 ORR 和 3 级及以上肺炎发生率。结果显示,两组患者的 ORR 都约为 70%,3 级及以上肺炎发生率分别为 8.0%、6.9%,成功证明了 cCRT 联合帕博利珠单抗的可行性及安全性。Lin 等<sup>[13]</sup>实验评估了阿替利珠单抗联合 cCRT 治疗 NSCLC 患者的疗效和安全性。结果显示,与 Bradley 等<sup>[14]</sup>研究或 Antonia 等<sup>[15]</sup>研究的历史数据相比,没有观察到毒性反应或严重肺炎风险增加。上述两个临床试验均证明了 cCRT 同步免疫治疗是安全可行的,与我们的研究结果相符。

综上,本研究对驱动基因阴性 NSCLC 寡转移患者放疗介入时机做了初步探索,转移灶早放疗是可以接受的,在不增加毒性的情况下可以改善 PFS,但纳入样本量相对较小,原发灶及转移灶放疗剂量分割方案难以绝对同质化,下一步需要扩大样本量进行前瞻性研究。

#### 参考文献

[1] Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(9): 849-861.

[2] Dingemans AM C, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report[J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2019, 14(12): 2109-2119.

[3] Yin L, Xue J, Li R, et al. Effect of low-dose radiation therapy on abscopal responses to hypofractionated radiation therapy and anti-PD1 in mice and patients with non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, 108(1): 212-224.

[4] 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 Oncology*, 2018, 4(1): e173501.

[5] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiother-

apy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393(10185): 2051-2058.

[6] 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]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(18): 1558-1565.

[7] Baum 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 Oncology*, 2019, 5(9): 1283-1290.

[8] Ju AW, Woody S, Hegde AM, et al. Survival is worse in patients completing immunotherapy prior to SBRT/SRS compared to those receiving it concurrently or after [J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, 108(3): e174-e175.

[9] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(7): 895-903.

[10] Bassanelli M, Ricciuti B, Giannarelli D, et al. Systemic effect of radiotherapy before or after nivolumab in lung cancer: an observational, retrospective, multicenter study [J]. *Tumori*, 2022, 108(3): 250-257.

[11] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy in patients with unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: the phase 2 KEYNOTE-799 nonrandomized trial [J]. *JAMA Oncology*, 2021, 7(9): 1-9.

[12] Jabbour SK, Lee KH, Frost N, et al. KEYNOTE-799: phase 2 trial of pembrolizumab plus platinum chemotherapy and radiotherapy for unresectable, locally advanced, stage 3 NSCLC [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15\_suppl): 8512.

[13] Lin SH, Lin Y, Yao L, et al. Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020, 15(2): 248-257.

[14] Bradley JD, Hu C, Komaki RR, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard- versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable stage III non-small-cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2020, 38(7): 706-714.

[15] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(20): 1919-1929.

(收稿日期: 2024-01-09)

修回日期: 2024-03-05)