论　著

DOI: 10.11724/jdmu.2026.03.06

EGFR 突变型局部晚期非小细胞肺癌放疗联合 EGFR-TKI 的治疗研究

徐源欣[1]，田莹莹[2]，张　卓[1]

（1. 大连医科大学附属第二医院 肿瘤放疗科，辽宁 大连 116027；2. 康复大学青岛中心医院 放射治疗二科，山东 青岛 266042）

［**摘要**］ **目的**　探讨放疗联合酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗对表皮生长因子受体（EGFR）突变型的局部晚期非小细胞肺癌（LA-NSCLC）患者生存及不良反应的影响。**方法**　收集 2012 年 1 月至 2024 年 3 月于大连医科大学附属第二医院治疗的 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者 45 例，在全身化疗基础上，根据最初治疗方式分为 TKI 联合放疗组（TKI+RT 组）16 例和 TKI 治疗组（TKI 组）29 例。比较两组患者无进展生存（PFS）、总生存（OS）、无局部区域复发生存（LRRFS）、无远处转移生存（DMFS）及治疗期间的不良反应，并对影响两组患者生存结果的因素进行分析，同时进行相关生存率以及亚组分析。**结果**　全组患者经过 43.8（32.4，59.8）个月的中位随访，TKI+RT 组和 TKI 组患者中位 PFS 为 24.2 个月 vs 14.2 个月（*P*=0.006）；中位 OS 为 55.3 个月 vs 43.4 个月（*P*=0.415）；中位 LRRFS 为 38.5 个月 vs 15.4 个月（*P*＜0.001）；中位 DMFS 为 26.9 个月 vs 15.8 个月（*P*=0.020）。其中，2 年 PFS 率为 53.3% vs 16.1%（*P*=0.018）；2 年 LRRFS 率为 64.6% vs 16.7%（*P*=0.003）；2 年 DMFS 率为 60.0% vs 26.6%（*P*=0.041）。进一步分析显示，TKI+RT 治疗方案在不同特征人群中均显示出 PFS、LRRFS、DMFS 获益。EGFR 19del 是患者 PFS 的独立保护因素（HR=0.47，*P*=0.036），TKI+RT 治疗则是影响患者 LRRFS 的独立保护因素（HR=0.31，*P*=0.005）。整个治疗期间所有患者耐受性良好，均未见严重不良事件发生。**结论**　针对 EGFR 突变阳性的 LA-NSCLC 患者，放疗联合 TKI 治疗可显著提高 PFS、LRRFS、DMFS，且不会额外增加不良反应的发生，但 OS 的提高不明显，仍需今后研究进一步证实。

［**关键词**］ 表皮生长因子受体突变；酪氨酸激酶抑制剂；局部晚期非小细胞肺癌；放射治疗

［**中图分类号**］ R734.1　　［**文献标志码**］ A　　**文章编号**：1671-7295(2026)03-0231-09

Study of radiotherapy combined with TKI in the treatment of epidermal growth factor receptor mutant locally advanced NSCLC

XU Yuanxin[1], TIAN Yingying[2], ZHANG Zhuo[1]

(1. *Department of Radiation Oncology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian* 116027, *China*; 2. *Department of Radiation Therapy 2, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao* 266042, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the effect of radiotherapy combined with tyrosine kinase inhibitor (TKI) on survival and toxicities in patients with locally advanced, EGFR-mutant non-small cell lung cancer (LA-NSCLC). **Methods** A total of 45 patients with EGFR-mutant locally advanced non-small cell lung cancer who were treated in the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2012 to March 2024 were collected. On the basis of systemic chemotherapy, according to the initial treatment modality, patients were divided into the TKI combined with radiotherapy group (TKI+RT group, *n*=16) and the TKI group (*n*=29). Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), locoregional recurrence-free survival (LRRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), and treatment-related toxicities were compared between the two groups. Factors affecting survival outcomes in the two groups were analyzed. Finally, survival rates and subgroup analyses were also performed.

第一作者简介：徐源欣（1999—），女，医师。E-mail: 15642929777@163.com

通信作者：张 卓，教授。E-mail: 799832582@qq.com

Results After a median follow-up of 43.8 (32.4, 59.8) months in the overall cohort, the median PFS was 24.2 months in patients receiving TKI+RT versus 14.2 months in those receiving TKI (*P*=0.006). The median OS was 55.3 months versus 43.4 months (*P*=0.415), the median LRRFS was 38.5 months versus 15.4 months (*P*＜0.001), and the median DMFS was 26.9 months versus 15.8 months (*P*=0.020), respectively. The 2-year PFS rates were 53.3% versus 16.1% (*P*=0.018), the 2-year LRRFS rates were 64.6% versus 16.7% (*P*=0.003), and the 2-year DMFS rates were 60.0% versus 26.6% (*P*=0.041). Subgroup analysis showed that the TKI+RT treatment regimen demonstrated benefits in PFS, LRRFS, and DMFS across populations with different clinical characteristics. EGFR 19del was an independent protective factor for PFS (HR=0.47, *P*=0.036), while TKI+RT treatment was an independent protective factor affecting LRRFS (HR=0.31, *P*=0.005). Patients tolerated treatment well throughout the treatment period, and no severe adverse events were observed. **Conclusion** For patients with EGFR-mutant LA-NSCLC, radiotherapy combined with TKI treatment significantly improved PFS, LRRFS, and DMFS without additionally increasing the incidence of adverse reactions. However, the improvement in OS was not significant, and further studies are needed for confirmation.

［**Keywords**］epidermal growth factor receptor mutation; tyrosine kinase inhibitor; locally advanced non-small cell lung cancer; radiotherapy

肺癌的发病率和死亡率居恶性肿瘤第 1 位，根据全球癌症统计数据，每年有超过 200 万新诊断肺癌患者，其中一半发生在亚洲[1-2]。尽管我国在癌症控制方面取得了一定进展，但肺癌新发病例数仍在持续上升[3]。其中 80%～85% 的患者为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），约 1/3 的患者在确诊时已失去根治性手术机会，为局部晚期 NSCLC（locally advanced NSCLC, LA-NSCLC）患者[4]，其治疗与早期和晚期患者的策略有所不同，除了控制局部病灶外，远处转移的预防也同样重要。目前，PACIFIC 治疗模式，即同步放化疗后巩固免疫治疗，与单纯同步放化疗相比，表现出了显著而持久的生存益处，成为这部分患者的标准治疗模式[5]。但在 PACIFIC 亚组分析中发现，患者中仅 6% 为 EGFR 突变型，这部分患者的免疫巩固治疗和安慰剂的生存结果相似，中位无进展生存（PFS）：11.2 个月 vs 10.9 个月；中位总生存（OS）：46.8 个月 vs 43.0 个月，并没有从巩固免疫治疗中获益，且发生免疫相关不良反应的概率升高[6]。既往研究表明，在 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者中，靶向治疗联合放化疗方案可延长患者生存。本文拟探讨 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者采用放疗联合酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2024 年 3 月大连医科大学附属第二医院收治的 45 例 LA-NSCLC 患者临床资料。在全身化疗基础上，依据治疗方案的不同，将患者分为放疗联合 TKI 治疗组（TKI+RT 组）16 例，行放疗联合靶向治疗；TKI 治疗组（TKI 组）29 例，行靶向治疗。本研究已通过大连医科大学附属第二医院伦理委员会审查批准（伦理批号：KY2025-033-01）。

1.2 纳入及排除标准

（1）纳入标准：①年龄≥18 岁；②组织学证实非小细胞肺腺癌（或腺鳞癌）；③组织或血液标本基因检测提示 EGFR 突变；④患者的原发病灶及区域淋巴结均以胸部增强 CT 检查为基础，依照 AJCC 第 9 版 TNM 分期，初诊时或术后复发重新分期为局部晚期；⑤一般状态良好，无不稳定的系统性疾病，能够耐受放化疗及靶向治疗；⑥卡氏（KPS）评分≥60 分。

（2）排除标准：①合并其他恶性肿瘤；②对放化疗或靶向治疗等治疗有禁忌证或既往针对 NSCLC 已经接受过抗肿瘤治疗；③存在 ALK 阳性或 EGFR 突变信息不全；④随访时间不足（＜6 个月）。

1.3 靶向治疗及化疗

本研究中使用的 EGFR 突变 TKI 为吉非替尼 250 mg 或奥希替尼 80 mg，每日 1 次口服。化疗方案是以铂类为基础的双药联合化疗：紫杉醇类（培美曲塞 500 mg/m^2 或白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m^2）联合铂类［卡铂 AUC=5 mg/（mL·min）或顺铂 75 mg/m^2］。共 4 周期。

1.4 放射治疗

根据国际靶区勾画指南对所有接受胸部放射治疗的患者进行靶区勾画设计，整个治疗过程采用调强适形放射治疗（IMRT）。原发肿瘤（GTVp）及临床阳性区域淋巴结（GTVnd）共同组成肿瘤靶区（GTV），临床靶区（CTV）和临床靶体积-肿大淋巴结（CTVnd）则分别在 GTVp 和 GTVnd 基础上外扩 0.8 cm 和 0.5 cm。最后在 CTV 上外扩 0.5 cm 形成计划靶区（PTV）。处方剂量：95%PGTVp 60 Gy 分 28～30 次，1.8～2.0 Gy/次，95%PGTVnd 60 Gy 分 28～30 次，1.8～2.0 Gy/次，95% PTV 50 Gy 分 28～30 次，1.8～2.0 Gy/次。

1.5 资料收集及随访

收集患者的一般资料，包括年龄、性别、吸烟及

饮酒史、基础疾病情况、原发灶部位、突变类型、病理类型及肿瘤分期。并在治疗期间及结束后对患者进行随访，治疗后前 2 年每 3 个月复查一次，第 3～5 年每 6 个月复查一次，5 年后每年复查一次，随访日期截至 2024 年 9 月 30 日。

1.6 研究终点和不良事件

研究终点包括 PFS、OS、无局部区域复发生存（LRRFS）和无远处转移生存（DMFS）以及治疗期间的不良反应。依照 CTCAE 5.0 版和 RTOG 急性放射不良反应标准进行评估，包括血液学毒性（如白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少）和非血液学毒性（如肝功能异常、肾功能异常、胃肠道反应、皮疹、疲劳、放射性肺炎、放射性食管炎）。

1.7 统计学方法

使用 IBM SPSS Version 26.0 进行统计学分析，对于计量资料，如果符合正态分布，采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验进行两组间的比较。若数据为偏态分布，则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，并采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较。计数资料采用 n（%）表示，应用卡方检验或 Fisher 精确检验进行两组间比较。使用 Kaplan-Meier 法计算 PFS、OS 及 LRRFS、DMFS，并采用 log-rank 法进行组间比较。COX 回归风险预后模型进行单因素和多因素分析。所有 P 值均采用双侧检验，$P<0.05$ 为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本特征

全组患者中位年龄 62（55, 65）岁，其中女性 27 例（60.0%），腺癌 44 例（97.78%）。19 号外显子缺失（19del）和 21 号外显子 L858R 基因点突变（L858R）分别为 20 例（44.44%）和 21 例（46.67%），罕见突变仅为 4 例（8.89%）。两组患者基线特征差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

2.2 生存结果分析

全组中位随访时间为 43.8（32.4, 59.8）个月。随访过程中，共 42 例患者出现疾病进展，其中 TKI+RT 组 14 例，TKI 组 28 例。全组中位 PFS 和 OS 分别为 17.3（95%CI 13.4～21.1）个月和 46.0（95%CI 40.6～51.4）个

表 1 患者基本特征

Tab. 1 General data of patients

［n（%）］

项目	总计	TKI组（n=29）	TKI+RT组（n=16）	χ^2	P
性别				1.034	0.309
女	27（60.00）	19（65.52）	8（50.00）		
男	18（40.00）	10（34.48）	8（50.00）		
年龄/岁				0.001	0.977
＜60	17（37.78）	11（37.93）	6（37.50）		
≥60	28（62.22）	18（62.07）	10（62.50）		
吸烟史				0.027	0.869
无	33（73.33）	22（75.86）	11（68.75）		
有	12（26.67）	7（24.14）	5（31.25）		
饮酒史				0.000	1.000
无	40（88.89）	26（89.66）	14（87.50）		
有	5（11.11）	3（10.34）	2（12.50）		
高血压				0.048	0.826
无	30（66.67）	19（65.52）	11（68.75）		
有	15（33.33）	10（34.48）	5（31.25）		
糖尿病				0.722	0.395
无	38（84.44）	23（79.31）	15（93.75）		
有	7（15.56）	6（20.69）	1（6.25）		

表 1（续）

Tab. 1 (continued)

项目	总计	TKI组（*n*=29）	TKI+RT组（*n*=16）	χ^2	*P*
冠心病					1.000
无	43（95.56）	28（96.55）	15（93.75）		
有	2（4.44）	1（3.45）	1（6.25）		
KPS评分/分				0.000	0.992
＜80	7（15.56）	4（13.79）	3（18.75）		
≥80	38（84.44）	25（86.21）	13（81.25）		
临床分期				1.980	0.408
ⅢA	19（42.22）	10（34.48）	9（56.25）		
ⅢB	21（46.67）	15（51.72）	6（37.50）		
ⅢC	5（11.11）	4（13.79）	1（6.25）		
T分期				1.751	0.186
T1～2	25（55.56）	14（48.28）	11（68.75）		
T3～4	20（44.44）	15（51.72）	5（31.25）		
N分期				0.000	1.000
N0～1	7（15.56）	5（17.24）	2（12.50）		
N2～3	38（84.44）	24（82.76）	14（87.50）		
突变类型				0.614	0.812
L858R	21（46.67）	14（48.28）	7（43.75）		
19del	20（44.44）	13（44.83）	7（43.75）		
罕见突变	4（8.89）	2（6.90）	2（12.50）		
病理类型					0.356
腺癌	44（97.78）	29（100）	15（93.75）		
腺鳞癌	1（2.22）	0	1（6.25）		
原发灶部位				0.310	0.577
右肺	25（55.56）	17（58.60）	8（50.00）		
左肺	20（44.44）	12（41.40）	8（50.00）		

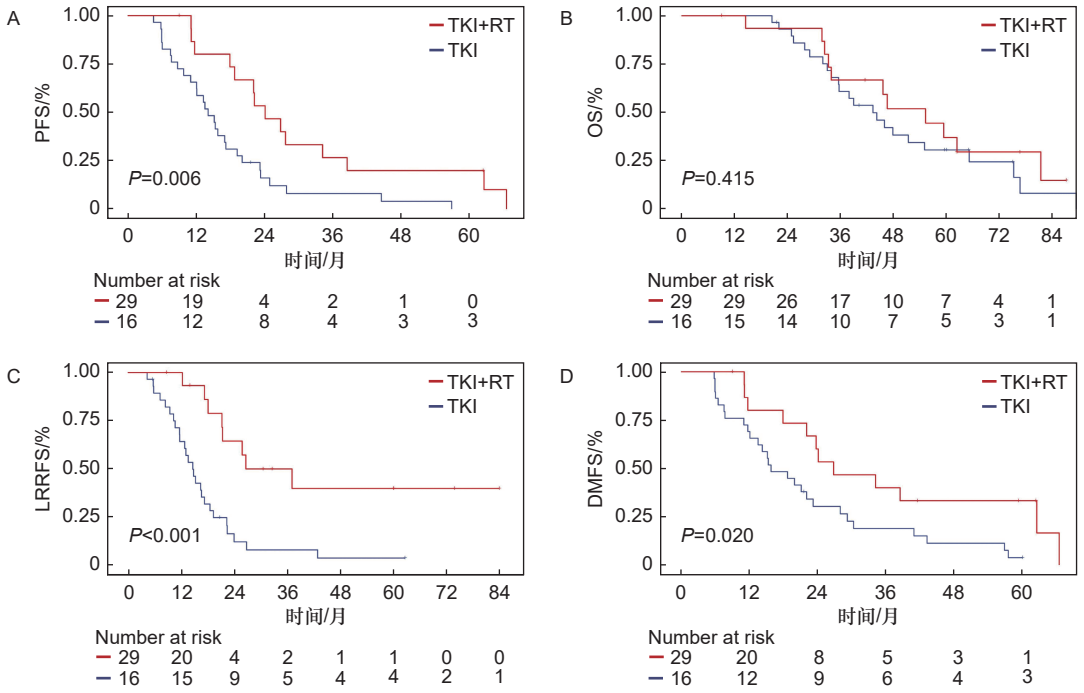
注：罕见突变包括1例20外显子插入突变，1例18外显子G719S/20外显子S768A突变，1例20外显子S768I突变，1例18外显子点突变。

月。TKI+RT、TKI 两组中位 PFS 为 24.2（95%CI 18.2～30.1）个月 vs 14.2（95%CI 10.8～17.5）个月（*P*=0.006），中位 OS 为 55.3（95%CI 38.4～72.2）个月 vs 43.4（95%CI 33.5～53.2）个月（*P*=0.415）。TKI+RT 组和 TKI 组的 1 年、2 年 PFS 率分别为 80.0% vs 65.5%（*P*=0.441），53.3% vs 16.1%（*P*=0.018）；3 年、5 年 OS 率分别为 66.7% vs 60.8%（*P*=0.654），37.0% vs 30.7%（*P*=0.539）。见图 1A、B。

TKI+RT、TKI 两组中位 LRRFS 为 38.5（95%CI 22.3～NA）个月 vs 15.4（95%CI 12.2～20.1）个月（*P*＜0.001）。中位 DMFS 为 26.9（95%CI 22.1～NA）个月 vs 15.8（95%CI 13.6～28.0）个月（*P*=0.020）。TKI+RT 组和 TKI 组的 1 年、2 年 LRRFS 率为 93.3% vs 71.5%（*P*=0.072），64.6% vs 16.7%（*P*=0.003）；1 年、2 年 DMFS 率为 80.0% vs 69.0%（*P*=0.589）、60.0% vs 26.6%（*P*=0.041）。见图 1C、D。

2.3 COX 单因素、多因素分析

应用 TKI+RT 方案治疗（HR=0.39, *P*=0.008）、EGFR 19del（HR=0.48, *P*=0.032）、有 PET/CT 辅助分期（HR=0.40, *P*=0.030）是 PFS 的保护因素。应用 TKI+RT 方案治疗也是 LRRFS 和 DMFS 的保护因素（HR=0.26, *P*=0.001; HR=0.43, *P*=0.024）。见表 2。将单因素分析中 *P*＜0.1 的因素纳入生存结果的多因素 COX 比例风险



A. PFS; B. OS; C. LRRFS; D. DMFS。

图 1　TKI+RT 组和 TKI 组生存曲线比较

Fig. 1　Survival curves of the TKI+RT and TKI groups

模型。结果显示，EGFR 19del 是 PFS 的独立保护因素（HR=0.47, *P*=0.036）。应用 TKI+RT 治疗方案是 LRRFS 的独立保护因素（HR=0.31, *P*=0.005）。见表 3。

2.4　不同治疗方案对生存的影响分析

对不同治疗方案的疗效进一步分析显示，与 TKI 组相比，TKI+RT 组的患者更倾向于 PFS、LRRFS 和 DMFS 得到延长，且这种生存获益在不同特征人群中差异无统计学意义（交互性 *P*＞0.05）。见图 2。

2.5　不良反应

两组较为常见的不良事件是白细胞减少、恶心呕吐和疲劳等，多为Ⅰ/Ⅱ级，未出现Ⅳ～Ⅴ级毒性反应。在接受放疗的患者中可观察到急性放射性肺炎、放射性食管炎的发生，多为轻度，Ⅰ/Ⅱ级发生率分别为 31.25% 和 12.5%。Ⅲ级发生率为 6.25%。

表 2　影响 PFS、OS、LRRFS、DMFS 的单因素分析

Tab. 2　Univariate analysis of factors influencing PFS, OS, LRRFS, and DMFS

因素	PFS		OS		LRRFS		DMFS	
	P	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）
治疗方案								
TKI		1.00		1.00		1.00		1.00
TKI+RT	0.008	0.39（0.20～0.78）	0.417	0.74（0.36～0.54）	0.001	0.26（0.11～0.58）	0.024	0.43（0.21～0.89）
性别								
女		1.00		1.00		1.00		1.00
男	0.692	1.13（0.61～2.11）	0.532	1.24（0.63～2.47）	0.528	1.24（0.63～2.45）	0.738	1.12（0.59～2.13）
年龄/岁								
＜60		1.00		1.00		1.00		1.00
≥60	0.801	1.09（0.57～2.06）	0.924	0.97（0.47～1.97）	0.425	0.76（0.38～1.50）	0.207	1.55（0.78～3.07）
吸烟史								
无		1.00		1.00		1.00		1.00
有	0.894	1.05（0.52～2.09）	0.240	1.56（0.74～3.25）	0.374	1.39（0.68～2.84）	0.936	0.97（0.48～1.98）

表 2（续）

Tab. 2 (continued)

因素	PFS		OS		LRRFS		DMFS	
	P	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）
饮酒史								
无		1.00		1.00		1.00		1.00
有	0.312	1.63（0.63～4.23）	0.707	1.20（0.46～3.14）	0.130	2.11（0.80～5.51）	0.853	0.91（0.32～2.57）
KPS评分/分								
＜80		1.00		1.00		1.00		1.00
≥80	0.382	1.48（0.62～3.53）	0.928	1.05（0.40～2.72）	0.423	1.48（0.57～3.82）	0.675	1.21（0.50～2.90）
临床分期								
ⅢA		1.00		1.00		1.00		1.00
ⅢB	0.873	1.06（0.54～2.04）	0.673	1.17（0.56～2.43）	0.854	1.07（0.51～2.24）	0.545	0.81（0.41～1.59）
ⅢC	0.419	1.52（0.55～4.18）	0.981	1.02（0.28～3.63）	0.213	1.94（0.68～5.48）	0.916	0.94（0.32～2.82）
T分期								
T1～2		1.00		1.00		1.00		1.00
T3～4	0.551	0.83（0.45～1.54）	0.946	0.98（0.49～1.94）	0.063	0.53（0.27～1.04）	0.946	0.98（0.51～1.88）
N分期								
N0～1		1.00		1.00		1.00		1.00
N2～3	0.934	1.04（0.43～2.48）	0.894	1.07（0.41～2.79）	0.407	1.45（0.60～3.52）	0.635	1.24（0.51～2.97）
突变类型								
L858R		1.00		1.00		1.00		1.00
19del	0.032	0.48（0.24～0.94）	0.345	0.70（0.34～1.46）	0.124	0.56（0.27～1.17）	0.102	0.57（0.29～1.12）
罕见突变	0.793	0.86（0.29～2.58）	0.805	1.17（0.34～4.05）	0.812	1.14（0.38～3.47）	0.495	0.65（0.19～2.23）
原发灶								
右肺		1.00		1.00		1.00		1.00
左肺	0.823	0.93（0.50～1.74）	0.083	0.52（0.25～1.09）	0.941	0.97（0.49～1.94）	0.995	1.00（0.52～1.90）
PET/CT								
无		1.00		1.00		1.00		1.00
有	0.030	0.40（0.17～0.92）	0.081	0.43（0.16～1.11）	0.085	0.46（0.19～1.11）	0.057	0.45（0.20～1.02）

见表 4。

3 讨 论

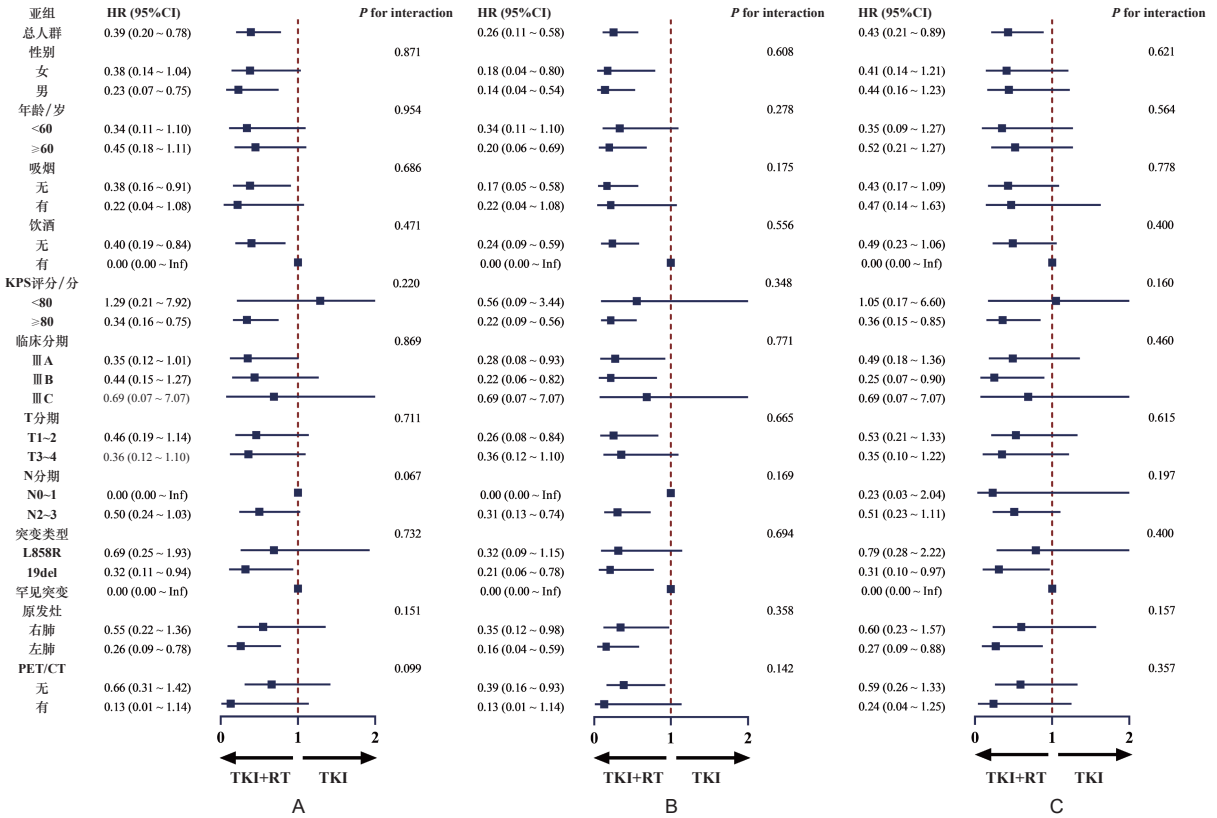
EGFR 突变在 NSCLC 患者中，尤其是亚洲肺腺癌患者中较为常见（10%～50%），其中 19del 和 L858R 占主导[7]。针对这一突变，TKI 的问世为 NSCLC 的治疗带来重大突破，显著改善了晚期患者的生存，但在 LA-NSCLC 患者中，治疗策略仍需优化。PACIFIC 研究确立了同步放化疗后免疫巩固治疗的地位，但亚组分析显示，EGFR 突变患者未能从中获益，且免疫相关不良反应风险增加，提示了免疫治疗在该人群中的局限性。

相反，Akamatsu 等[8] 和 Shigehiro 等[9] 发现，接受放化疗的 EGFR 突变患者总体反应率和无复发生存期优于野生型（76.9% vs 41.9%，*P*=0.02；18.1 个月 vs 13.0 个月，*P*=0.038）。机制上，EGFR 信号通路（如 PI3K-AKT 和 RAS-MAPK）的激活可促进放射抗性，而 TKI 则可通过抑制 DNA 修复和增强放射敏感性，与放疗协同增效[10]。目前，多项围绕着 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者放疗联合 TKI 药物治疗方案的研究已在进行。RECEL 研究比较了厄洛替尼与化疗分别联合放疗的疗效和耐受性。相较于化疗，靶向治疗提供了更长的 PFS（24.5 个月 vs 9.0 个月），并且耐受性良好[11]。

表 3　影响 PFS、OS、LRRFS、DMFS 的多因素分析

Tab. 3　Multivariate analysis of factors influencing PFS, OS and LRRFS

因素	PFS		OS		LRRFS		DMFS	
	P	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）
治疗方案								
TKI		1.00				1.00		1.00
TKI+RT	0.069	0.51（0.24～1.05）			0.005	0.31（0.14～0.71）	0.054	0.48（0.23～1.01）
T分期								
T1～2						1.00		
T3～4					0.176	0.62（0.31～1.24）		
突变类型								
L858R		1.00						
19del	0.036	0.47（0.23～0.95）						
罕见突变	0.729	0.82（0.26～2.56）						
原发灶								
右肺				1.00				
左肺			0.055	0.47（0.22～1.02）				
PET/CT								
无		1.00		1.00		1.00		1.00
有	0.084	0.46（0.19～1.11）	0.056	0.39（0.15～1.03）	0.276	0.61（0.25～1.49）	0.128	0.52（0.23～1.21）



A. PFS; B. LRRFS; C. DMFS。

图 2　所有患者生存结果亚组分析森林图

Fig. 2　Survival outcomes of all patients and forest plot of subgroup analysis

表 4 治疗期间不良事件情况

Tab. 4 Adverse events during treatment

［*n*（%）］

不良事件	TKI组（*n*=29）		TKI+RT组（*n*=16）		χ^2	*P*
	Ⅰ/Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅰ/Ⅱ级	Ⅲ级		
血液学毒性						
白细胞减少	9（31.03）	3（10.34）	6（37.50）	0	1.810	0.404
中性粒细胞减少	6（20.69）	2（6.90）	4（25.00）	0	1.199	0.549
血红蛋白减少	7（24.14）	3（10.34）	5（31.25）	0	1.867	0.393
血小板减少	5（17.24）	1（3.45）	3（18.75）	0	0.570	0.752
非血液学毒性						
转氨酶升高	7（24.14）	3（10.34）	3（18.75）	1（6.25）	0.464	0.793
肌酐增高	4（13.79）	1（3.45）	1（6.25）	0	1.223	0.542
恶心呕吐	10（34.48）	3（10.34）	2（12.50）	0	5.140	0.077
皮疹	6（20.69）	3（10.34）	4（25.00）	2（12.50）	0.194	0.908
疲劳	8（27.59）	2（6.90）	5（31.25）	0	1.168	0.558
放射性肺炎	0	0	5（31.25）	1（6.25）	12.548	0.002
放射性食管炎	0	0	2（12.50）	0	3.794	0.051

一项国际多中心回顾性研究显示，TKI 联合放化疗较单纯放化疗或免疫巩固可延长中位 PFS（26.1 个月 vs 6.9 个月 vs 10.3 个月），且复发风险降低[12]。REFRACT 研究也进一步证实，放疗联合靶向组的中位 PFS 达 26.2 个月，优于同步放化疗组（12.4 个月）和单纯靶向组（16.2 个月）（*P*＜0.001）[13]。本研究中，TKI+RT 组的中位 PFS（24.2 个月 vs 14.2 个月，*P*=0.006）和 2 年 PFS 率（53.3% vs 16.1%，*P*=0.018）均优于 TKI 组。此外，本研究还引入了 LRRFS 和 DMFS 两个生存期的计算，组间比较结果均显示差异具有统计学意义（*P*＜0.001；*P*=0.020），相关生存率也得到明显改善。这提示接受 TKI+RT 治疗的 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者，局部病灶以及远处转移的风险均得到了很好的控制，患者的无病生存得到了改善。并且，本研究结果还显示，19del 突变和 TKI+RT 方案分别为 PFS 和 LRRFS 的独立预后因素（HR=0.47，*P*=0.036；HR=0.31，*P*=0.005）。

LAURA 和 POLESTAR 研究的初步结果也进一步验证了 TKI 巩固治疗的潜力，奥希替尼和阿美替尼分别将中位 PFS 延长至 39.1 个月和 30.4 个月（安慰剂组分别为 5.6 个月和 3.8 个月，*P*＜0.001），且安全性良好[14-15]。本研究中 TKI+RT 组的不良反应整体可控，放射性肺炎和放射性食管炎的发生均为可接受范围，提示联合治疗并未增加不良反应发生率。

综上，对于 EGFR 突变型 LA-NSCLC，TKI 联合放疗不仅展现出显著的生存获益和局部控制优势，且安全性可控。但由于本研究局限在单中心，样本量小，治疗方案无法更加细化，没有突出 EGFR 突变型 LA-NSCLC 患者群体的个体化治疗。而一代和三代 TKI 本身存在治疗差异，结果上存在一定偏倚。未来需要通过前瞻性研究来优化联合策略（如介入时机、TKI 疗程），进一步证实其疗效。

EGFR 突变型的 LA-NSCLC 患者接受 TKI+RT 方案治疗较 TKI 治疗，中位 PFS、LRRFS、DMFS 均延长，并且 2 年 PFS、LRRFS、DMFS 率均得到改善，局部复发和远处转移风险降低。进一步分析显示，TKI+RT 治疗方案在不同特征人群中均显示出 PFS、LRRFS、DMFS 获益。EGFR 19del 是影响患者 PFS 的独立预后因素，TKI+RT 治疗则是影响患者 LRRFS 的独立预后因素。治疗期间 TKI+RT 组患者耐受性良好，不会额外增加不良反应。

参考文献：

[1] Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide[J]. Int J Cancer, 2025, 156(7): 1336-1346. DOI: 10.1002/ijc.35278.

[2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.

21820.

[3] Wu YJ, He SY, Cao MD, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. Chin Med J, 2024, 137(24): 3093-3100. DOI: 10.1097/cm9.0000000000003442.

[4] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.

[5] Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ non–small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(12): 1301-1311. DOI: 10.1200/jco.21.01308.

[6] Aredo JV, Mambetsariev I, Hellyer JA, et al. Durvalumab for stage Ⅲ EGFR-mutated NSCLC after definitive chemoradiotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(6): 1030-1041. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.1628.

[7] Wang XH, Meng X, Cai GX, et al. Survival outcomes of targeted and immune consolidation therapies in locally advanced unresectable lung adenocarcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 129: 111684. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111684.

[8] Yagishita S, Horinouchi H, Katsui Taniyama T, et al. Epidermal growth factor receptor mutation is associated with longer local control after definitive chemoradiotherapy in patients with stage Ⅲ nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(1): 140-148. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.344.

[9] Akamatsu H, Kaira K, Murakami H, et al. The impact of clinical outcomes according to EGFR mutation status in patients with locally advanced lung adenocarcinoma who recieved concurrent chemoradiotherapy[J]. Am J Clin Oncol, 2014, 37(2): 144-147. DOI: 10.1097/coc.0b013e31826e04f9.

[10] Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma[J]. Lab Investig, 2014, 94(2): 129-137. DOI: 10.1038/labinvest.2013.147.

[11] Xing LG, Wu G, Wang LH, et al. Erlotinib versus etoposide/cisplatin with radiation therapy in unresectable stage Ⅲ epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial[J]. Int J Radiat Oncol, 2021, 109(5): 1349-1358. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.026.

[12] Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, et al. Consolidation osimertinib versus durvalumab versus observation after concurrent chemoradiation in unresectable EGFR-mutant NSCLC: a multicenter retrospective cohort study[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(6): 928-940. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.01.012.

[13] Bi N, Xu KP, Ge H, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in EGFR-mutant locally advanced lung adenocarcinoma: a multi-center cohort study[J]. J Natl Cancer Cent, 2023, 3(1): 65-71. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.11.003.

[14] Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage Ⅲ epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase Ⅲ *LAURA* study[J]. Ann Oncol, 2024, 35(12): 1116-1125. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2243.

[15] Yu J, Meng X, Ge H, et al. PL04.13 aumolertinib maintenance after chemoradiotherapy in stage Ⅲ non-small-cell lung cancer: interim results of the phase Ⅲ study (POLESTAR)[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(10): S6-S7. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.09.021.

（收稿日期：2025-12-14；修回日期：2026-06-10）
责任编辑：李雅楠

（上接第 230 页）

[35] Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5): CD012852. DOI: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.

[36] 李聪聪, 赵爱民. 不明原因复发性流产的免疫指标筛查及诊治策略 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 567-570.

[37] 高睿, 秦朗, 陈晗笑. 阿司匹林联合低分子肝素治疗原因不明复发性流产的临床疗效: 系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(5): 74-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.05.19.

[38] Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(5): 525. e1-525. e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.

[39] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识 (2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090. DOI: 10.19538/j.fk2020110113.

[40] Kuroda K, Ikemoto Y, Horikawa T, et al. Novel approaches to the management of recurrent pregnancy loss: the OPTIMUM (OPtimization of Thyroid function, Thrombophilia, Immunity, and Uterine Milieu) treatment strategy[J]. Reprod Medicine & Biology, 2021, 20(4): 524-536. DOI: 10.1002/rmb2.12412.

（收稿日期：2026-03-23；修回日期：2026-06-10）
责任编辑：李雅楠