

局部治疗联合继续EGFR-TKI治疗作为对EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型晚期肺癌的治疗策略

Helena A. Yu, MD,* Camelia S. Sima, MD, MS,† James Huang, MD,† Stephen B. Solomon, MD,§
Andreas Rimner, MD,|| Paul Paik, MD,* M. Catherine Pietanza, MD,* Christopher G. Azzoli, MD,*
Naiyer A. Rizvi, MD,* Lee M. Krug, MD,* Vincent A. Miller, MD,* Mark G. Kris, MD,*
Gregory J. Riely, MD, PhD*

背景: 表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 的获得性耐药常常限制了其在EGFR突变型肺癌的治疗。目前尚无认可的用于获得性耐药后的靶向治疗药物。转移灶切除术常在其他肿瘤中用于治疗少发性转移。我们假定局部治疗能改善EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者的结局。

方法: 通过对EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者的前瞻性活检标本及其他机构注册的生物样本进行回顾性分析, 确立了接受非中枢神经系统局部治疗的患者作为研究对象。

结果: 18例接受选择性局部治疗 (手术切除、射频消融或放疗) 的患者入选该研究。局部治疗耐受性良好, 1个月内85%的患者再次开始TKI治疗。接受局部治疗后至疾病进展的中位时间为10个月 (95%可信区间[CI]: 2-27个月), 至后续全身治疗

改变的中位时间为22个月 (95% CI: 6-30个月)。自局部治疗起的中位总生存时间为41个月 (95% CI: 26个月-尚存活)。

结论: 对于EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者, 局部治疗联合继续EGFR-TKI治疗可用于治疗少发性转移。局部治疗后继续EGFR-TKI治疗耐受性良好, 且能延长无进展生存期以及总生存期。需要选择接受其他全身治疗的个体进行进一步的研究。

关键词: EGFR突变型肺癌, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的获得性耐药, 转移灶切除术, 局部治疗
(*J Thorac Oncol.* 2013;8: 346-351)

*Thoracic Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine; †Thoracic Service, Department of Surgery; ‡Department of Epidemiology and Biostatistics; §Department of Radiology; and [double vertical lines]Department of Radiation Oncology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York, New York.

Address for correspondence: Gregory J. Riely, MD, PhD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 300 East 66th St., New York, NY 10065.

Disclosures: Dr. Riely has consulted for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Ariad, Tragara, Daiichi, Novartis, Abbott Molecular, and Celgene, and has received grants from Infinity Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Chugai, Pfizer, Merck, and GlaxoSmithKline. Dr. Riely has also had travel expenses covered by Bristol-Myers Squibb. Dr. Solomon has consulted for Johnson and Johnson and Covidien, and has received grants from GE Healthcare and AngioDynamics. Dr. Miller is currently employed by and owns stock in Foundation Medicine. Dr. Miller also has a patent issued from Molecular T790M for detection of EGFR T790M. Dr. Krug has consulted for Genentech. Dr. Kris has received grants from Pfizer and Boehringer Ingelheim, and has consulted for Pfizer, Boehringer Ingelheim, Genentech/Roche, Millenium Pharmaceuticals, Bind Biosciences and Covidien. The other authors declare no conflicts of interest.

Copyright © 2013 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/13/0803-0346

随着基因组的变化, 非小细胞肺癌日益被细分为不同的分子亚型: 例如表皮生长因子受体 (EGFR) 型、KRAS型, 以及间变型淋巴瘤激酶 (ALK) 型^[1,2], 对治疗和预后均有意义。最近, RET和ROS1基因驱动分子的改变也被划归为由原癌基因决定的癌症类型^[3,4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 吉非替尼和厄洛替尼可使EGFR突变型患者获得更好的疗效^[1,5,6]。多项前瞻性研究表明, 与标准一线化疗相比, 吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼能获得更长的无进展生存期以及更高的影像学缓解率^[7-11]。

虽然这些药物的初始疗效良好, 但是所有患者的中位无进展生存期仅为12~16个月^[7-12]。一些分子机制导致患者会对EGFR TKI药物产生获得性耐药, 尽管仍有35%的患者耐药原因不明^[13]。最常见的耐药原因为T790M错义突变^[14]和MET基因扩增^[15,16]; 小细胞组织学变化是一个罕见的耐药原因^[17]。尽管临

床证据表明EGFR-TKI治疗后疾病仍会进展,但继续治疗似乎可以提供持续的临床获益^[18,19]。当疾病进展时,标准细胞毒化疗可以联合或者取代EGFR-TKI治疗。细胞毒化疗联合EGFR-TKI治疗已作为一线治疗进行了评估,且与单纯化疗的毒性相当^[12]。少量研究表明,化疗结合继续EGFR-TKI治疗比单纯化疗对于获得性耐药患者的缓解率更高^[20]。尽管第二代不可逆EGFR-TKI治疗、其他新药以及联合疗法的评估正在进行,但当前仍然没有被批准用于获得性耐药的靶向治疗。

放疗、射频消融或转移灶切除术等局部治疗均已证实为肾细胞癌、肉瘤以及结直肠癌的治疗策略。这些方法已被美国国家综合癌症网(NCCN)推荐为治疗少发性转移疾病的标准治疗^[21-25]。少发性转移的定义有多种,一般指少于5个非连续的疾病部位。接受局部治疗的理想人选为原发肿瘤得到控制,且手术切除能避免疾病复发的少发性转移患者。经过选择的患者,其长期生存获益高于仅接受全身治疗的患者^[26]。通常,用于选择接受转移灶切除术患者的预后因子反映了较缓慢的疾病进展^[27-29]。

局部治疗通常并不用于转移性肺癌。尽管一些病例报告和回顾性研究表明,对于少发性转移,尤其是位于肺部、肾上腺或中枢神经系统的转移灶,手术切除或放疗有潜在获益^[30-33],但其他研究并不支持这一观点^[34]。与接受细胞毒化疗的EGFR野生型患者相比,接受EGFR-TKI治疗的EGFR突变型肺癌患者通常临床进程更长,所以EGFR突变型肺癌患者或许是研究局部治疗临床应用的合适人选。本研究重点分析了对EGFR-TKI获得性耐药的接受局部治疗联合继续EGFR-TKI治疗的疗效。我们假定局部治疗与EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者的结局改善相关。

材料和方法

研究设计

既往接受过厄洛替尼或吉非替尼等EGFR-TKI治疗,且治疗后出现进展,后续又接受放疗、射频消融或手术治疗一个进展部位的EGFR突变型肺癌患者可入组本研究。我们从签署前瞻性重复活检协议的对EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者或者其他机构审查委员会(IRB)批准的生物样本协议的患者中确定了研究对象。术后不良反应分级使用“常见不良反应毒性标准v.4.0”。Memorial Sloan-Kettering癌症研究中心机构审查/隐私委员会批准了本研究的数据收集。

我们收集了所有患者的临床特征和治疗过程资料,包括EGFR突变类型以及确认的发生获得性耐药的机制。包括靶向EGFR治疗和EGFR-TKI治疗出现进展后的其他疗法在内的临床过程均记录在案。手术切除、射频消融、立体定向放疗和传统放疗等局部疗法的资料也都进行了记录。脑转移癌的标准疗法为局部治疗,因此脑转移局部治疗不包括在本研究中。所关注的结局指标包括至疾病进展时间、局部治疗至下一次全身治疗的时间以及局部治疗后的总生存时间。对于大部分患者,疾病进展日期的确定是依据常规影像学监测和/或症状进展,每2到3个月使用常规成像扫描进行快速早期放射影像学评估。当治疗发生变化时,包括增加细胞毒化疗或入组临床试验,记录全身治疗改变的时间。

统计学分析

我们将未接受局部治疗但签署过前瞻性研究同意书的获得性耐药患者作为对照组。采用Wilcoxon非参秩和检验(针对连续变量)和Fisher精确检验(针对分类变量)比较接受和未接受局部治疗的获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者临床变量的分布。至疾病进展时间和总生存时间的计算分别是从小局部治疗开始至疾病出现进展或者死亡的这段时间,采用Kaplan-Meier法进行分析。研究期间没有发生疾病进展或死亡的患者在最近一次随访时计为删失。

结 果

颅内治疗过程

在184例确认发生获得性耐药的患者中,42例患者在治疗过程中发生脑转移,因而需要一种或多种直接干预中枢神经系统(CNS)的疗法。其中8例患者接受了开颅术,用以切除脑部单发转移瘤或少发转移瘤。10例患者接受了立体定向放疗,28例患者接受了全脑放疗。脑转移癌的标准疗法为局部治疗,因此脑转移的局部治疗不包括在本研究中。在进展至脑转移的42例患者中,2例接受CNS治疗的患者也同时接受了非CNS区域的局部治疗。这些非CNS治疗过程也包括在本分析中。

临床和分子学特征

18例EGFR突变型晚期肺癌患者接受了一种或多种除颅内治疗外的局部治疗。从诊断出晚期肿瘤至接受局部治疗的中心位时间为26个月(95% CI: 11-57个月)。接受局部治疗时,

表1. 患者特征

	局部治疗 患者	全身治疗 患者	P值
特征	n = 18	n = 166	
年龄 (岁)			
中位值	57	58	0.67
范围	44–69	26–86	
性别 (%)			
男性	8 (44)	56 (34)	0.44
女性	10 (56)	110 (66)	
种族 (%)			
白种人	13 (72)	116 (70)	*0.99
亚裔	4 (22)	34 (20)	
黑种人	1 (6)	14 (8)	
其他人种	0	2 (1)	
吸烟史 (%)			
从不吸烟	11 (61)	116 (70)	0.43
曾经吸烟	7 (39)	50 (30)	
每年中位盒数	20	16	
范围	1–56	1–60	
首次诊断疾病分期 (%)			
I-II	2 (11)	22 (13)	0.55
IIIA-IIIB	3 (17)	15 (9)	
IVA-IVB	13 (72)	129 (78)	
疾病转移部位			
肺	14	139	0.59
脑	3	41	
骨	4	65	
淋巴结	8	50	
内脏 (肝、脾等)	2	32	
EGFR突变类型 (%)			
19号外显子缺失	14 (78)	109 (66)	0.63
21号外显子 L858R突变	4 (22)	53 (32)	
其他	0	4 (2)	
对TKI最佳疗效			
完全缓解	1	2	0.70
部分缓解	13	130	
疾病稳定	1	19	
辅助治疗	3	13	
疾病进展	0	2	
首次EGFR-TKI TTP (月)			
中位值	19	12	0.089
范围	5–33	2–73	
耐药机制, 例数 (%)			
T790M	11 (61%)	84 (51%)	**0.63
MET基因扩增	1	5	
小细胞组织学	1	3	
未知	6	75	

* 白种人 vs 其他所有人种, $P=0.99$ 。
** T790M组 vs 其他所有组, $P=0.63$ 。
EGFR: 表皮生长因子受体; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; TTP: 至疾病进展时间。

表2. 局部治疗方式

治疗例数	
总数	18
肺部	15
射频消融	2
立体定向放疗	1
放射治疗	1
肺叶切除术	7
楔形切除术	1
全肺切除术	3
淋巴结 (锁骨上淋巴结)	
放射治疗	1
肾上腺	
肾上腺切除术	2

除1例患者外, 其他所有患者均出现了少发性转移 (<5个疾病部位)。这些患者的临床特征及分子学特征总结于表1。接受局部治疗的患者和仅接受全身治疗的患者在年龄、性别、种族、吸烟史、诊断分期以及疾病转移部位上均无显著差异。与全身治疗组相比, 局部治疗组的患者在接受局部治疗前对于EGFR-TKI治疗的至进展时间较长, 但无显著性 ($P=0.09$)。两组患者耐药发生机制相似, 最常见的机制为T790M点突变, 其次为MET基因扩增; 小细胞组织学变化为最不常见的耐药机制。其中局部治疗组有1例患者发生了获得性PIK3CA突变。

局部治疗及治疗后情况

局部治疗的详细描述总结于表2。大部分患者对肺转移癌进行了手术切除。18例接受局部治疗的患者中有15例在EGFR-TKI治疗后出现影像学进展的4个月内进行了局部治疗。其余3例患者在局部治疗前接受了其他全身治疗 (临床试验或

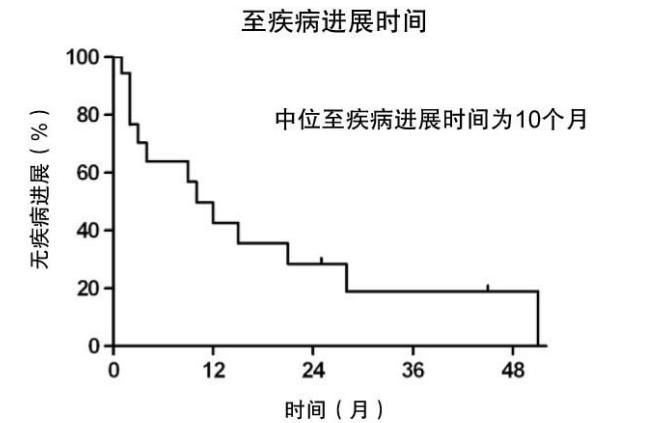


图1. 局部治疗后至疾病进展时间

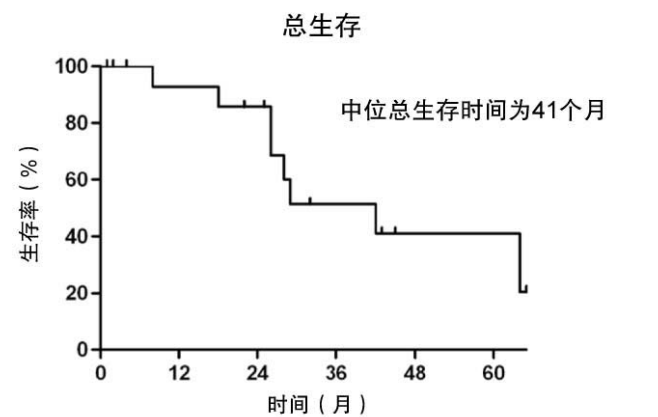


图2. 局部治疗后的总生存

者增加化疗)。大部分患者对局部治疗耐受。3例发生了术后并发症并延长了住院时间(10天~1个月)。这3例患者中,1例发生了2度术后心房纤颤,1例发生了3度术后肺炎和缺氧,另外1例发生了4度术后肺炎和急性呼吸窘迫综合征。18例患者中有13例在局部治疗后无疾病影像学证据。此外,18例患者中有15例患者在局部治疗后的1周内恢复了厄洛替尼或吉非替尼药物治疗。另外3例患者因局部治疗后无疾病征象而未继续EGFR-TKI治疗。

结局

18例患者中有13例在局部治疗后出现疾病进展,其中8例死亡。在13例疾病进展的患者中,12例为远处转移,1例经胸膜外全肺切除术后28周发生局部复发。患者接受局部治疗后至疾病进展的中位时间为10个月(95% CI: 2-27个月),范围为1至51个月(图1)。局部治疗至下一次全身治疗的中位时间为22个月(95% CI: 6-30个月),范围为1至54个月。局部治疗后的临床进程期间,18例患者中的11例患者接受了细胞毒化疗,6例患者入组了一项临床试验。中位总生存时间为41个月(95% CI: 26个月-尚存活)(图2),范围为1至65个月以上。每例接受局部治疗的患者结局见表3。

讨 论

EGFR突变型肺癌患者有独特的临床进程,尤其是发生EGFR-TKI获得性耐药后。目前尚无其他可靠且有效的针对这类患者的EGFR靶向治疗药物。可选择的治疗方案包括参与临床试验或标准细胞毒化疗联合或不联合继续EGFR-TKI治疗。本研究结果显示,接受手术切除、放疗或射频消融治疗等局部治疗的选择性患者的中位总生存时间为41个月,至疾病进

表3. 局部治疗后患者的结局

患者	治疗方式	至疾病进展时间(月)	至治疗改变时间(月)	至死亡时间(月)
1	肺叶切除术	1+ ^a	1+	1+
2	肺部SRS ^b	2+	2+	2+
3	肾上腺切除术	4+	4+	4+
4	纵隔和锁骨上淋巴结RT ^c	3	4	5+
5	全肺切除术	2	8	8
6	肺部RFA	2	3	18
7	肺部RFA	4	22+	22+
8	肺叶切除术	25+	25+	25+
9	肺部RT ^d	9	9	26
10	肺叶切除术	15	16	26
11	肾上腺切除术	1	4	28
12	全肺切除术	21	21	29
13	全肺切除术	28	29	32+
14	肺楔形切除术	2	6	42
15	肺叶切除术	12	30	43+
16	肺叶切除术	45+	45+	45+
17	肺叶切除术	51	54	64
18	肺叶切除术	10	23	65+

^a 在定期随访中无疾病进展或未死亡的患者
^b 肺部SRS为4500cGy/5次
^c 淋巴结RT为5000cGy/25次
^d 肺部RT为6000cGy/3次
RT, 放射治疗; RFA, 射频消融; SRS, 立体定向放疗。

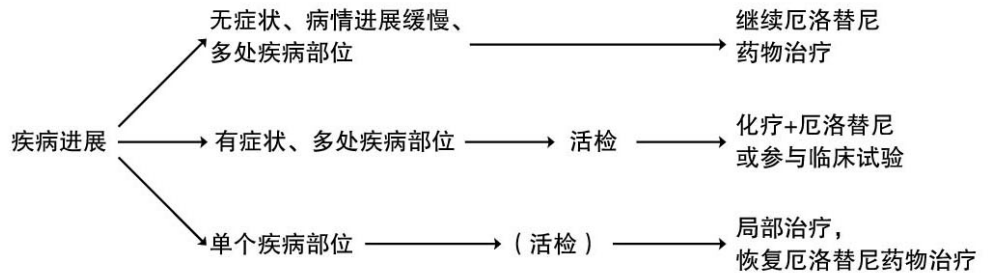


图3. 对EGFR-TKI获得性耐药患者的治疗方法

展的中位时间为10个月，局部治疗至下一次全身治疗的中位时间为22个月。本研究中EGFR突变型肺癌患者出现显著的临床结局可能是多种因素共同作用的结果，如独特的临床进程、患者的选择、TKI药物治疗的持续性获益甚至延续至疾病进展后^[18,20,35,36]，以及局部治疗的潜在获益。

EGFR突变型肺癌患者在接受EGFR-TKI治疗后结局得到改善，但化疗和手术治疗同样也显示了更好的结果^[7,37]。EGFR突变型肺癌患者即使出现获得性耐药后，依然存在较高的生存率，EGFR-TKI治疗进展后的中位总生存时间为16个月^[38]，而无EGFR突变的患者的中位总生存时间为12个月^[39]。获得性耐药患者的结局各不相同，一项分析表明T790M点突变的发生与疾病进展后结局的改善相关^[38]。

我们的数据证实，对于选择出来的获得性耐药患者，局部治疗有利于延长无疾病进展时间，这种疗法似乎优于长期以来所采用的标准疗法，且毒性最小，安全性良好。接受局部治疗的患者的治疗结局或许部分反映了疾病部位有限的患者，其疾病自然进程较为缓慢。在这一队列中，从确诊晚期癌症至局部治疗的中位时间为26个月，这表明缓慢的疾病进展过程早在局部治疗之前就已经出现。EGFR突变型肺癌队列与未接受局部治疗的获得性耐药队列相比，没有其他差异，因此表明其他因素可能有益于患者的选择。然而，由于本项研究所选择的接受局部治疗的患者例数太少，因此这两组患者之间的重要差异并不明显。

尽管本研究中患者的中位总生存时间和至疾病进展时间较长，但其治疗结局范围很宽。当局部治疗的部位是唯一已知疾病部位时，结局最佳。2例患者在5个月内进展至脑转移，另外2例无疾病进展时间较短的患者在进行局部治疗时已进展至骨转移。我们建议在任何经考虑后的局部治疗前应进行CNS扫描成像，并避免在骨转移产生时进行局部治疗，除非骨病变已经经过治疗并长期稳定。除了分析患者的临床以及分子学特征外，疾病进展部位，类似于前列腺特异性抗原速率的肿瘤生长速度^[40]，或许对确认接受局部治疗后可能有更好的结局的患者

有所帮助。此外，将正在生长的转移部位的基因组测序与病情稳定的转移部位和/或原发肿瘤基因测序比较分析，可能也会为我们正确调整局部治疗提供有用信息，使患者获益最大^[41,42]。

解释我们的数据时有几点值得说明。局部治疗仅用于10%的对EGFR-TKI获得性耐药的肿瘤患者，是一个很明显的经选择的患者组。此研究中几乎所有的患者在局部治疗后恢复了厄洛替尼或吉非替尼药物治疗。这也可能有助于患者获得良好的临床结局。需要开展评估局部治疗的前瞻性多中心研究以更确切地定义可从这一治疗策略获益的患者人群。

目前对于EGFR-TKI获得性耐药的肿瘤患者的最佳疗法尚无共识。我们治疗EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型晚期肺癌的标准方法是基于患者的疾病负荷（尤其是肿瘤转移的数量和部位）和患者的症状（图3）。若患者经EGFR-TKI治疗后无临床症状，且疾病进展缓慢，则我们会选择继续厄洛替尼或者吉非替尼药物治疗，并观察患者临床症状的发展或者疾病进展是否加速。尽管TKI治疗后疾病出现进展，但实验室^[18]和临床证据都表明继续EGFR治疗是有益的。该种治疗方案的各个方面都将从前瞻性研究中获益。由于小细胞组织转化和EGFR T790M预后价值的潜在益处，在患者发生获得性耐药时对其进行活组织检查可作为常规治疗的一部分。

本研究表明，对于EGFR-TKI获得性耐药的EGFR突变型肺癌患者，局部治疗是少发转移性疾病的一种有效治疗选择。与EGFR野生型疾病相比，EGFR突变型肺癌的疾病自然过程通常更为缓慢，而其中少发转移性EGFR突变型肺癌患者或许可以从局部直接治疗中获益。对于这些患者，局部治疗可使其获得更长的无进展生存期和总生存期；同时联合继续EGFR抑制剂可延长需转换至全身治疗的时间。这些局部治疗通常在最小毒性下施行，使其对疾病的控制可以持续数月至数年。在进行局部治疗前，患者需要进行一次全面的疾病评估。我们的经验建议对EGFR-TKI获得性耐药的少发转移性肺癌患者可考虑予以局部治疗。

参考文献

- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306–13311.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561–566.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131:1190–1203.
- Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18:375–377.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–2139.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–1500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al.; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–128.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–2388.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–246.
- Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:539–548.
- Jänne PA, Wang X, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2063–2069.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786–792.
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039–1043.
- Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20932–20937.
- Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked. *N Engl J Med* 2006;355:213–215.
- Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, et al. Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med* 2011;3:90ra59.
- Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011;17:6298–6303.
- Goldberg SB, Oxnard GE, Digumarthy S, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 7524).
- Downey RJ. Surgery for colorectal and sarcomatous pulmonary metastases: history, current management, and future directions. *Thorac Surg Clin* 2006;16:133–7, v.
- Russo P, O'Brien MF. Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Urol Clin North Am* 2008;35:679–86; viii.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network. (Accessed March 27, 2012, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.)
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. (Accessed March 27, 2012, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.)
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: Soft Tissue Sarcoma. National Comprehensive Cancer Network. (Accessed March 27, 2012, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.)
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(6 Suppl 2):S172–S178.
- Rios A, Galindo PJ, Torres J, et al. Factors causing early relapse after lung metastasis surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16:26–32.
- Younes RN, Fares AL, Gross JL. Pulmonary metastasectomy: a multivariate analysis of 440 patients undergoing complete resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:156–161.
- Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". *J Thorac Oncol* 2011;6:1373–1378.
- Pfannschmidt J, Schlöb A, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Adrenalectomy for solitary adrenal metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49:203–207.
- Furák J, Troján I, Szöke T, et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005;79:241–7; discussion 241.
- Voltolini L, Rapicetta C, Luzzi L, et al. Surgical treatment of synchronous multiple lung cancer located in a different lobe or lung: high survival in node-negative subgroup. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1198–1204.
- Yano T, Haro A, Yoshida T, et al. Prognostic impact of local treatment against postoperative oligometastases in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:852–855.
- Downey RJ, Ng KK, Kris MG, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 2002;38:193–197.
- Oxnard GR, Lo P, Jackman DM, et al. Delay of chemotherapy through use of post-progression erlotinib in patients with EGFR-mutant lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 7547).
- Faehling M, Eckert R, Kamp TG, et al. Treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors beyond progression in long-term responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A case-control study of overall survival. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 7572).
- Marks JL, Broderick S, Zhou Q, et al. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2008;3:111–116.
- Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17:1616–1622.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550.
- D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125–135.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–892.
- Vignot S, Frampton G, Yelensky R, et al. Concordance of driver mutations in primary and matched metastasis from patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) using next-generation sequencing (NGS). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 7529).