

器官和病灶联合定义寡转移Ⅳ期 NSCLC 原发灶三维根治剂量放疗的意义—— PPRA-RTOG 003 再分析

王春兰 苏胜发 欧阳伟炜 马筑 李青松 王羽 栗蕙芹 卢冰

550004 贵州医科大学肿瘤学教研室硕士研究生(王春兰);贵州医科大学附属肿瘤医院

贵州省肿瘤医院胸部肿瘤科(苏胜发、欧阳伟炜、马筑、李青松、王羽、栗蕙芹、卢冰)

通信作者:卢冰,Email:lbgymaaaa@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.000

【摘要】 目的 分析器官和病灶联合定义寡转移Ⅳ期 NSCLC 原发灶 3DRT 剂量及其相关因素对生存的影响。**方法** 定义单器官和 2 个器官中每器官 1 个转移病灶为寡转移,共 115 例,分析剂量及相关因素与总生存的关系, *Kaplan-Meier* 法计算生存并 *Logrank* 检验, *Cox* 回归模型行多因素分析。**结果** 115 例中位生存期(MST)为 14 个月,1、2、3 年 OS 率分别为 55.7%、18.3%、11.5%。原发灶剂量 \geq 和 $<$ 63 Gy 的 OS 比较,全组、2 周期化疗获益、放疗获益 MST 延长,分别为 17 个月和 13 个月 ($P=0.046$)、17 个月和 13 个月 ($P=0.037$)、18 个月和 14 个月 ($P=0.022$);转移灶放疗、原发灶有效有延长生存的趋势,MST 均为 17 个月和 13 个月 ($P=0.055$ 和 $P=0.065$);4~6 周期化疗的 MST 为 16 个月和 13 个月 ($P=0.165$)。放疗有效、原发灶体积 $<120.1 \text{ cm}^3$ 、治疗后 KPS 改善比无效、大体积、KPS 降低患者的 MST 延长(15 个月比 12 个月, $P=0.036$;17 个月和 11 个月, $P=0.002$;14 个月和 10 个月, $P=0.031$)。多因素分析原发灶剂量和体积 ($P=0.020$ 和 $P=0.001$)、治疗后 KPS 变化 ($P=0.021$) 显著影响生存。**结论** 联合器官和病灶定义的寡转移Ⅳ期 NSCLC 化疗同期原发灶根治剂量放疗的生存期显著延长,原发灶体积、治疗后 KPS 是影响生存的独立预后因子。

【关键词】 癌,非小细胞肺; 寡转移; 同期化放疗; 放疗疗法,三维; 放疗剂量; 预后

基金项目:贵州省科技公关项目[SY[2010]3078];贵州省社发攻关资助项目[SY[2012]3097]

Significance of three-dimensional radical radiotherapy dose determined by organ-lesion combination for primary tumor of oligometastatic stage IV NSCLC: a reanalysis of PPRA-RTOG 003 Wang

Chunlan, Su Shengfa, Ouyang Weiwei, Ma Zhu, Li Qingsong, Wang Yu, Li Huiqin, Lu Bing

Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China (Wang CHL); Department of Thoracic Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province Tumor Hospital; Guiyang 550004, China (Su SHF, Ouyang WW, Ma ZH, Li QS, Wang Y, Li HQ, Lu B)

Corresponding author: Lu Bing, Email: lbgymaaaa@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of three-dimensional radiotherapy dose determined by organ-lesion combination for the primary tumor of oligometastatic stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) and related factors on survival. **Methods** Oligometastasis was defined as the metastatic lesion in only one organ or 1 metastatic lesion in each of two organs. A total of 115 patients were enrolled, and the association of dose and related factors with overall survival was investigated. The *Kaplan-Meier* method was used to calculate survival rates and the log-rank test was used for survival difference analysis, and the *Cox* regression model was used for multivariate analysis. **Results** Of all patients, the median survival time (MST) was 14 months, and the 1-, 2-, and 3-year overall survival (OS) rates were 55.7%, 18.3%, and 11.5%, respectively. All the patients, the patients benefiting from two-cycle chemotherapy, and the patients benefiting from chemoradiotherapy showed prolonged MST, and in patients receiving a primary tumor dose of ≥ 63 Gy or < 63 Gy, the MST was 17 months and 13 months ($P=0.046$), 17 months and 13 months ($P=0.037$), and 18 months and 14 months ($P=0.022$), respectively. Radiotherapy for metastatic lesion and effective treatment for primary tumor tended to prolong survival time, and the MST was 17 months and 13 months, respectively ($P=0.055$ and 0.065). The patients receiving 4-6 cycles of chemotherapy had an MST

of 16 months and 13 months, respectively ($P=0.165$). The patients who received effective chemoradiotherapy, had a primary tumor volume of $<120.1\text{ cm}^3$, and had improvement in Karnofsky Performance Scale (KPS) after treatment showed a prolonged MST compared with those who did not respond to chemoradiotherapy and had a large primary tumor volume and a reduction in KPS (15 months vs. 12 months, $P=0.036$; 17 months vs. 11 months, $P=0.002$; 14 months vs. 10 months, $P=0.031$). The multivariate analysis showed that primary tumor dose and volume ($P=0.020$ and 0.001) and the change in KPS after treatment ($P=0.021$) significantly affected survival. **Conclusions** The doses of chemotherapy and concurrent radical radiotherapy determined by organ-lesion combination for oligometastatic stage IV NSCLC can significantly prolong survival time, and primary tumor volume and KPS after treatment are the independent prognostic factors for survival.

【Key words】 Carcinoma, non-small cell lung cancer; Oligometastases; Concurrent chemoradiotherapy; Radiotherapy, three-dimensional; Radiotherapy dose; Prognosis

Fund program: Key Scientific and Technological Project in Guizhou Province [SY [2010]3078]; Project Supported by the Research on Social Development of Guizhou Province [SY [2012]3097]

肺癌中 85% 为 NSCLC^[1-2], 初诊时约 55% 的 NSCLC 已经存在远处转移^[3]。90th 年代提出寡转移的概念, 定义远处转移仅局限于一个或有限数目的转移器官或 ≤ 3 个、 ≤ 5 个转移病灶, 定义寡转移的依据并不一致。本研究联合转移器官和病灶数目定义寡转移, 对一项 IV 期 NSCLC 化疗同期原发灶 3DRT 多中心、前瞻性、II 期临床研究进行分层分析, 探讨原发灶 3DRT 剂量及其他相关因素对生存影响。

材料与amp;方法

1. 入组标准: 经病理或细胞学确诊的初治 NSCLC、临床分期 (UICC 2002 分期标准) 为 IV 期的 NSCLC; 年龄 18~80 岁; KPS ≥ 70 ; 转移器官数目 ≤ 3 个; 无放疗、化疗禁忌证; 预计至少完成 2 个周期化疗; 放疗计划设计时 PTV 剂量要求至少 36 Gy。

2. 排除标准: 合并恶性胸腔积液的 IV 期患者; 既往有胸部放疗史或 (和) 手术史; 妊娠、哺乳期患者; 有恶性肿瘤病史患者。

3. 寡转移定义: 定义初诊时远处转移发生于 1 个器官为寡转移 (oligometastases, OM); 远处转移器官为 2 个, 但每器官仅出现 1 个转移病灶的病例也为寡转移 IV 期 NSCLC, 其他为非寡转移 (non-oligometastases, NOM)。

4. 一般临床资料: 2008 年 5 月至 2012 年 5 月国内 7 家肿瘤中心共计入组 203 例, 其中 25 例包括因不符合入组标准 (1 例)、病例报告表遗失 (4 例)、拒绝继续治疗 (15 例); 血液学毒性死亡 (3 例)、合并内科疾病死亡 (2 例) 未完成原发灶放疗计划而不纳入分析。完成治疗 178 例 (≥ 2 个周期化疗同期原发灶放疗剂量 $\geq 36\text{ Gy}$), 男女比例为 2.3 : 1, 中位年龄 57 岁 (22 岁~80 岁), 中位 GTV 体积为 120.1 cm^3 ($9.0\sim 854.5\text{ cm}^3$); 全组中 OM、NOM 分别占

65%、35%, 中位年龄分别为 58 岁、57 岁。详见表 1。

表 1 完成治疗 178 例 IV 期非小细胞肺癌患者临床特征

项目	寡转移	非寡转移	
性别(例)	男	84	40
	女	31	23
年龄(岁)	22~65	85	52
病理类型(例)	鳞癌	38	13
	非鳞癌	77	50
T 分期(例)	T ₁ +T ₂ 期	48	21
	T ₃ +T ₄ 期	67	42
N 分期(例)	N ₀ +N ₁ 期	20	7
	N ₂ +N ₃ 期	95	56
GTV 体积(cm^3)	9.0~854.54	37.18~627.63	
化疗周期(例)	2~3 个	43	25
	4~6 个	72	38
原发灶剂量(Gy)	63.0~76.5	47	31
	36.0~62.9	68	32
转移灶放疗(例)	是	84	51
	否	31	12
总近期疗效(例)	完全缓解	4	3
	部分缓解	81	39
	病情稳定	26	18
	病情进展	1	0
2 周期化疗的近期疗效(例)	完全缓解	0	1
	部分缓解	55	25
	病情稳定	31	21
	病情进展	5	1
放化近期疗效(例)	完全缓解	1	1
	部分缓解	73	44
	病情稳定	24	13
	病情进展	13	2
治疗前 KPS	70	12	14
	80	68	31
	90~100	35	18
治疗后 KPS	改善	92	47
	降低	23	16

5. 放疗: 6 MV X 线, 3DCRT (19 例) 或 IMRT

(96例)技术为非随机选择。原发灶 GTV 包括增强 CT 显示的原发病灶、引流区转移淋巴结(定义 ≥ 1 cm 或 ≥ 0.5 cm、 $3\geq$ 个);CTV 为 GTV 外放 6.0 mm;PTV 在 CTV 外放 5.0~10.0 mm。要求 100% 处方剂量包括 100% 的 GTV,90% 处方剂量包括 98%~100% 的 PTV。正常全肺体积为全肺体积减去 GTV,要求肺 $V_{20}\leq 32\%$,脊髓 $D_{max}\leq 50$ Gy,食管 $D_{mean}\leq 35$ Gy,心脏 $D_{mean}\leq 30$ Gy。原发灶放疗采用后程加速超分割(首程 PTV 剂量 36 Gy,1.8 Gy/次,1 次/d,5 d/周;后程 1.35 Gy/次,2 次/d,间隔 6 h 以上,5 d/周至 PTV 处方剂量 63 Gy)。放疗剂量至少 36 Gy,在正常组织可耐受情况下部分病例在完成 63 Gy 放疗后,针对残留的原发灶推量至 72 Gy,胸部原发灶放疗在化疗开始 1 周内同期进行。原发灶剂量为 36.0~76.5 Gy(中位数 59.4 Gy)。转移灶接受放疗 1.5~10 Gy/次,1 次/d,5 次/周,肿瘤剂量为 10~70 Gy。

6.化疗:OM 主要采用以铂类为基础的两药联合化疗,其中紫杉类+铂类方案 89 例(77.4%),长春瑞滨+顺铂方案 5 例(4.3%),培美曲赛+铂类方案 21 例(18.3%)。接受 2、3、4、5、6 周期化疗分别为 22、21、69、2、1 例,总周期数为 399,中位数 4 个,完成 4~6 周期化疗占 62.6%。

7.观察指标:主要研究终点为 OS。疗程中每 1~2 周评价 KPS,定义治疗后 KPS 稳定和增加 10% 以上为改善、减少 10% 及以上为降低。根据 RECIST1.0 于疗程中期两周期化疗结束后一周内采用靶病灶(未进行放疗)或联合原发灶和转移病灶(单纯骨转移和脑转移病例)评价化疗近期疗效(定义:靶病灶 CR+PR+SD 为化疗获益,靶病灶 PD 或出现新病灶为进展);疗程结束后分别评价原发灶近期疗效(定义:原发灶 CR+PR 为有效,NC+PD 为无效,不论是否出现转移病灶变化或新转移病灶)和放疗近期疗效(定义:原发灶和转移病灶评价为 CR+PR+SD 为获益、PD 为进展,原发灶为有效但是转移病灶进展或出现新病灶,均评价为进展)。本组样本量设为 200 例。

8.统计方法:采用 SPSS 15.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算 OS 并 Logrank 法检验和单因素预后分析,Cox 模型多因素预后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.OM 与 NOM 的生存:随访至 2014 年 2 月末,

随访时间为 1~63 个月,中位数 14 个月。随访率为 100%,1、2、3 年样本数分别为 70、23、12 例,OM 与 NOM 的 1、2、3 年 OS 和 MST 分别为 55.7%、18.3%、11.5% 和 14 个月与 55.3%、11.4%、0% 和 13 个月($P=0.117$)。

2.原发灶剂量对生存影响:原发灶剂量 ≥ 63 Gy 分别显示在全组、2 周期化疗获益、放疗获益时较 <63 Gy 的 OS 期延长($P=0.046$ 、 0.037 、 0.022),原发灶有效、转移病灶放疗、疗前 KPS ≥ 80 中分别表现显著延长 OS 的趋势($P=0.055$ 、 0.065 、 0.071),而 4-6 周期化疗强度下 MST 分别为 16 个月比 13 个月($P>0.05$),详见表 2、图 1、图 2。

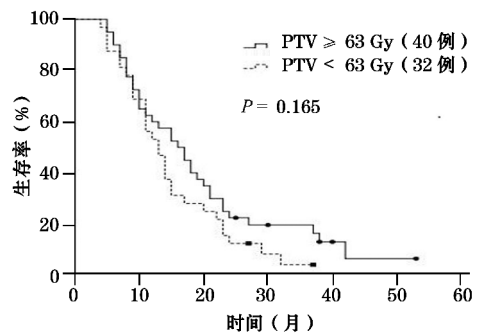


图 1 72 例寡转移 IV 期 NSCLC 患者 4~6 周期化疗同期 3DRT ≥ 63 Gy (40 例)与 <63 Gy (32 例)生存曲线比较

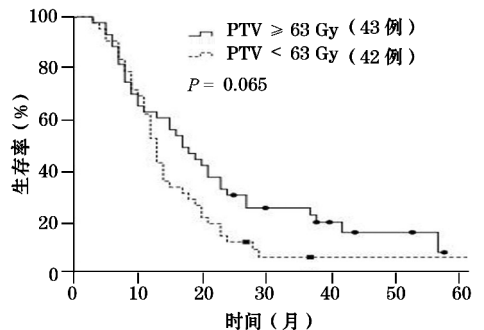


图 2 85 例寡转移 IV 期 NSCLC 患者原发灶近期疗效为有效时放疗 ≥ 63 Gy (43 例)与 <63 Gy (42 例)生存曲线比较

3.近期疗效、原发灶体积、疗后 KPS 变化对生存影响:放疗有效的 1、2、3 年 OS 和中位生存期比无效病例显著延长,原发灶有效和无效的 1 年 OS 率相似、MST 期均为 14 个月,但 2 年、3 年 OS 率分别为 21.2% 比 11.9%、14.6% 比 0% ($P>0.05$);

原发灶体积 <120.1 cm³、治疗后 KPS 改善患者生存期显著延长,见表 3。

4.影响预后多因素分析:原发灶剂量、治疗后 KPS 变化、GTV 体积对生存有显著影响;性别、化疗周期等对生存无明显影响,见表 4。

表 2 115 例寡转移Ⅳ期非小细胞肺癌治疗剂量对寡转移(单器官转移+2 病灶或 2 器官转移)生存的影响

原发灶剂量	例数	生存率(%)			中位生存期 (月)	95% CI	P 值
		1 年	2 年	3 年			
全组							
≥63 Gy	47	60	28	21	17	12.21~21.79	0.046
<63 Gy	68	53	12	3	13	11.27~14.73	
2 周期化疗获益							
≥63 Gy	27	59	37	22	17	5.13~28.87	0.037
<63 Gy	29	55	10	0	13	11.70~14.30	
放疗获益							
≥63 Gy	41	68	32	24	18	13.82~22.18	0.022
<63 Gy	57	56	14	3	14	11.90~16.10	
转移灶放疗							
≥63 Gy	35	57	29	22	17	7.73~26.27	0.055
<63 Gy	49	57	8	2	13	11.48~14.52	
原发灶 CR+PR							
≥63 Gy	43	61	30	22	17	11.86~22.14	0.065
<63 Gy	42	52	12	0	13	11.43~14.57	
4~6 周期化疗							
≥63 Gy	40	61	23	16	16	11.04~20.96	0.165
<63 Gy	32	53	13	0	13	10.23~15.77	
治疗前 KPS≥80							
≥63 Gy	40	63	28	19	17	12.35~21.65	0.071
<63 Gy	63	53	13	3	14	12.29~15.71	

效率仅为 30%,中位生存时间为 8~10 个月,而且不同的化疗方案疗效相似^[4]。Hellman 等^[5]提出肿瘤的“寡转移”概念,即在一定程度上远处转移只出现于 1 个或有限的器官。Mahta 等^[6]研究表明,Ⅳ期 NSCLC 初诊时 74% 患者的转移局限于 1~2 个器官,50% 患者的远处转移灶数目局限于 1~3 个。初诊Ⅳ期 NSCLC 的远处转移以单器官转移为主且转移病灶多数在 1~3 个^[7]。这种有限的转移特点为放疗等局部手段同时治疗 NSCLC 的原发和转移病灶创造了条件。近年研究提示Ⅳ期 NSCLC 化疗同期原发灶 3DRT 的生存优于单纯化疗、化疗联合 2DRT^[8]。不论以转移器官还是转移病灶数目定义,OM 患者生存期较 NOM 显著延长^[9-10],尤其是对伴发孤立脑转移病灶且原发灶可根治剂量放疗或根治性手术的病例能获得 20% 左右 5 年生存率^[11-12]。本研究联合转移器官和病灶数目定义的 115 例寡转移患者的 1、2、3 年 OS 及中位生存期较Ⅳ期单纯化疗生存率绝对值提高^[4],虽然 OM 与 NOM 的 OS 未表现统计学差异($P=0.117$),但 OM 的 3 年生存率为 11.5%,而 NOM 为 0%。

虽然远处转移是Ⅳ期 NSCLC 治疗失败的主要因素,但原发灶未控、复发、进展也是重要死因^[13],约 50% 患者因此而导致治疗失败,且原发灶未控制患者生存期更短、预后更差^[14-15]。Arrieta 等^[14]报道,脑转移Ⅳ期 NSCLC 在转移病灶放疗的同时,给予原发灶根治剂量放疗能获得较好的临床疗效。本研究结果显示全组原发灶剂量≥63 Gy 的生存期显著延长,说明提高剂量对改善生存有益;而 4~6 周期化疗同期原发灶根治剂量放疗(≥63 Gy)的 1 年 OS 率和中位生存期

未显示出优势,与低剂量病例相似,但从生存曲线图分析,12 个月左右两条曲线完全交叉,但 2、3 年后曲线完全分开,生存率绝对值区别较大;可能因为两

表 3 115 例寡转移Ⅳ期非小细胞肺癌患者近期疗效与生存的关系

原发灶剂量	例数	生存率(%)			中位生存期 (月)	95% CI	P 值
		1 年	2 年	3 年			
原发灶近期疗效							
CR+PR	85	58	21	15	14	11.54~16.46	0.212
SD+PD	27	52	12	0	14	10.20~17.80	
放疗近期疗效							
CR+PR	74	61	22	15	15	11.63~18.37	0.036
SD+PD	37	46	14	3	12	9.03~14.97	
原发灶体积							
<120.06 cm ³	62	68	24	16	17	13.15~0.85	0.002
≥120.06 cm ³	53	42	11	3	11	9.35~12.65	
治疗后 KPS 变化							
改善	92	60	21	13	14	11.44~16.56	0.031
降低	23	39	9	0	10	6.89~13.11	

表 4 115 例寡转移Ⅳ期非小细胞肺癌患者预后的多因素分析

影响因素	B 值	P 值	RR 值	RR 值 95% CI
性别(男与女)	-0.535	0.157	0.720	0.457~1.134
GTV(≥120.06 cm ³ 与 <120.06 cm ³)	-0.695	0.001	0.499	0.332~0.750
原发灶剂量(≥63 Gy 与 <63 Gy)	0.535	0.020	1.707	1.089~2.675
治疗后 KPS(改善与降低)	0.584	0.021	1.793	1.093~2.943
化疗周期(2~3 与 4~6)	0.170	0.440	1.185	0.770~1.826

讨 论

系统化疗是Ⅳ期 NSCLC 的标准治疗模式,但有

种剂量病例中化疗疗效不同或放疗有效性不一致、病例数少等原因干扰,从原发灶获得客观有效病例中根治剂量患者生存期延长趋势。虽然寡转移的特殊状态,转移病灶未控仍是失败重要因素,当化疗2周期获益、放疗均获益时,原发灶根治剂量放疗显著延长生存,说明对以器官和病灶联合定义的寡转移IV期 NSCLC 在化疗控制转移病灶基础上,原发灶根治剂量放疗更能显示对延长生存的作用,通过转移病灶放疗也可能降低因转移未控导致的治疗失败而使原发灶根治剂量放疗获得生存延长的趋势。同时,本研究结果显示治疗前 KPS ≥ 80 者进行高剂量放疗有延长生存趋势,说明 KPS 状态越好者更有可能从根治剂量放疗中获益。然而,IV期 NSCLC 预后不仅与疗前 KPS 相关^[16],与疗后 KPS 变化也有关。本研究单因素、多因素分析均显示疗后 KPS 评分变化与生存显著相关,疗后 KPS 改善较降低的预后好,提示在运用放疗化疗模式治疗IV期 NSCLC 时,动态关注治疗毒性,避免因治疗后 KPS 降低对生存的影响。

IV期 NSCLC 单纯化疗的近期疗效与生存相关,有效病例的生存期延长,CR>PR>SD>PD^[17],同时获得原发灶和转移灶控制可显著延长生存。本研究中放疗有效者生存期同样优于无效病例,在化疗基础上联合原发灶放疗显著增加近期疗效,远高于单纯化疗的30%左右^[18],同样提示放疗对生存的益处;虽然仅就原发灶有效病例1年OS和中位生存期比无效者未显示差异,但多因素分析显示放疗剂量是预后的影因素,说明原发灶3DCRT不仅争取有效率,更需要通过根治剂量获得更好LC率而有利于生存,控制转移病灶能更好地显示放疗对生存的益处。

众所周知,肿瘤负荷大小与预后有关,局部晚期NSCLC原发灶体积小生存期长,以 ≤ 5 个转移病灶定义寡转移IV期 NSCLC^[19]的原发灶体积是预后独立影响因子,本研究对联合定义寡转移的原发灶体积 \geq 或 $< 120.1 \text{ cm}^3$ 的生存进行分析,同样表明原发灶体积是预后的独立影响因子。

综上所述,联合器官和病灶定义的寡转移IV期 NSCLC 化疗同期原发灶根治剂量放疗的生存期显著延长,原发灶体积、治疗后 KPS 是影响生存的独立预后因子。

参 考 文 献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29. DOI: 10.3322/caac.20138.

[2] Morgensztern D, Ng SH, Gao F, et al. Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer; a National Cancer Database survey [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 29-33. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c5920c.

[3] Ouyang WW, Su SF, Ma Z, et al. Prognosis of non-small cell lung cancer patients with bone oligometastases treated concurrently with thoracic three-dimensional radiotherapy and chemotherapy [J]. Radiat Oncol, 2014, 9(1): 147. DOI: 10.1186/1748-717X-9-147.

[4] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.

[5] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1): 8-10.

[6] 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. DOI: 10.3892/ijo.25.6.1677.

[7] 李凤虎, 卢冰, 付和谊, 等. 546例IV期 NSCLC 远处转移特点的放疗意义分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(2): 122-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.02.008.

Li FH, Lu B, Fu HY, et al. Metastasis features of 546 patients with stage IV non-small cell lung cancer at first visit and the significance in radiotherapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(2): 122-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.02.008.

[8] 付和谊, 卢冰, 欧阳伟炜, 等. IV期 NSCLC 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.052.

Fu HY, Lu B, Ouyang WW, et al. Clinical outcome of concurrent chemo-radiotherapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 18(1): 52-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.052.

[9] De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical Treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases; long-term results of a prospect IV e phase II trial (Net01282450) [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(10): 1547-1555. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318262caf6.

[10] Downey RJ. The management of non-small cell lung cancer with oligometastases [J]. Thorac Surg Clin, 2014, 24(4): 391-397. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2014.07.003.

[11] Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(1): 19-23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.031.

[12] Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(4): 467-473. DOI: 10.1510/icvts.2008.195776.

[13] 欧阳伟炜, 卢冰, 胡银祥, 等. IV期 NSCLC 同期放化疗单中心前瞻性生存分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(16): 1262-1266.

Ouyang WW, Lu B, Hu YX, et al. Prospect IV e surv IV al analysis from a single center for stage IV NSCLC patients treated with chemotherapy and radiotherapy [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2013, 20(16): 1262-1266.

[14] Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J, et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation [J]. Radiat Oncol, 2011, 6(1): 166. DOI: 10.1186/1748-717X-6-166.

[15] 田军, 施瑞浩, 江涛, 等. 45例肺癌脑转移放疗后生存期的影响因素 [J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(4): 310-312. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2006.04.017.

Tian J, Shi RH, Jiang T, et al. Influential factor for the survival after radiotherapy for brain metastases from the pulmonary tumor in the 45 patients [J]. *China Oncol*, 2006, 16(4):310-312. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2006.04.017.

[16] Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(5):1311-1318. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.009.

[17] Lara PN Jr, Redman MW, Kelly K, et al. Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung cancer; results from Southwest Oncology Group randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(3):463-467. DOI: 10.1200/JCO.

2007.13.0344.

[18] CIG Media Group. Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer (ECOG 1594) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2000, 2(1):21-22. DOI: 10.1016/S1525-7304(11)70620-9.

[19] Lopez GJL, Gomez D, Zhuang Y, et al. Prognostic impact of radiation therapy to the primary tumor in patients with non-small cell lung cancer and oligometastasis at diagnosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1):e61-e67. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.054.

(收稿日期:2015-09-08)