

EGFR 不同突变亚型与肺腺癌脑转移预后的相关性分析

周炜 张洁 贾海霞 曹建忠 张霞琴 宋欣 李红卫

030001 太原,山西医科大学附属肿瘤医院放疗中心

通信作者:李红卫,Email:3420010@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.02.006

【摘要】 **目的** 探讨肺腺癌脑转移患者 EGFR 不同突变亚型与预后的相关性。**方法** 回顾分析 2010—2015 年本院收治的经 EGFR 基因突变检测的肺腺癌脑转移患者 256 例临床资料,筛选脑转移的预后影响因素。*Kaplan-Meier* 法计算生存率 *Logrank* 法检验和单因素预后分析,*Cox* 模型多因素预后分析。**结果** 全组患者中位生存期为 10.13 个月。单因素分析显示性别、EGFR 突变状态、19 外显子缺失突变、脑转移时 KPS 评分、靶向治疗与预后有关 ($P=0.006, 0.001, 0.010, 0.000, 0.003$),多因素分析显示脑转移时 KPS 评分、19 外显子缺失突变为脑转移患者预后影响因素 ($P=0.000, 0.045$)。将全组病例纳入 RPA 预后分级指数,检验显示差异有统计学意义 ($P=0.000$)。**结论** 19 外显子缺失突变是肺腺癌脑转移患者的预后影响因素,可以考虑将其纳入肺腺癌脑转移瘤预后评分系统。EGFR-TKI 使 EGFR 基因突变肺腺癌脑转移患者生存获益,尤其是 19 外显子缺失突变患者。

【关键词】 肿瘤转移,脑; 肺肿瘤; 表皮生长因子受体; 预后

基金项目:吴阶平医学基金(320.6750.12693);山西省卫生计生委科研课题(2015052)

Association between epidermal growth factor receptor mutation subtypes and the prognosis of brain metastases in patients with lung adenocarcinoma Zhou Wei, Zhang Jie, Jia Haixia, Cao Jianzhong, Zhang Xiaqin, Song Xin, Li Hongwei

Department of Radiation Oncology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Hongwei, Email: 3420010@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the association between epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation subtypes and the prognosis of brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 256 patients who were admitted to our hospital and confirmed with brain metastases of lung adenocarcinoma by EGFR mutation detection from 2010 to 2015. The prognostic factors for brain metastases were analyzed. The survival rate was calculated by the *Kaplan-Meier* method and analyzed by the log-rank test. The univariate and multivariate prognostic analyses were performed by the log-rank test and the *Cox* proportional hazards model. **Results** The median survival time was 10.13 months in all patients. The univariate analysis showed that sex, EGFR mutation status, exon 19 deletion, the Karnofsky Performance Status (KPS) score of brain metastases, and targeted therapy were prognostic predictors ($P=0.006, 0.001, 0.010, 0.000, 0.003$). The multivariate analysis showed that the KPS score and exon 19 deletion were prognostic factors for brain metastases ($P=0.000, 0.045$). When grouped into the recursive partitioning analysis classes, all the patients were split into three subgroups with significantly different prognosis ($P=0.000$). **Conclusions** Exon 19 deletion is a prognostic predictor of brain metastases in patients with lung adenocarcinoma, which can be integrated into the prognosis scoring system for brain metastases of lung adenocarcinoma. EGFR tyrosine kinase inhibitors improve the survival in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma and EGFR mutation, particularly, in those with exon 19 deletion.

【Key words】 Neoplasm metastasis, brain; Lung neoplasms; Epidermal growth factor receptor; Prognosis

Fund programs: Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.12693); Scientific Research Project of Shanxi Province Health and Family Planning Commission (2015052)

肺癌是发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中 NSCLC 约占 80%。在疾病的进展过程中,20%~40% 患者出现脑转移,其中肺腺癌患者脑转移率约 50%^[1-2]。脑转移是其最重要的晚期转归之一,也是预后不良的重要因素。文献报道 NSCLC 脑转移患者在不治疗情况下的中位生存期仅为 4~7 周^[3-5],经过标准的 WBRT 后中位生存期也只提高到 4~6 个月^[6]。近年来,EGFR 突变被认为是肺腺癌重要的生物标志物。EGFR 突变的肺腺癌在接受 EGFR-TKI 后,与传统的含铂双药联合方案可以取得较好 PFS。EGFR-TKI 在治疗 NSCLC 脑转移方面也取得了很好的疗效^[7-10]。研究显示 EGFR 基因突变状态可能是肺腺癌脑转移预后的因素之一^[11-13],然而也有一些研究没能证实这两者之间相关性^[14-15],故 EGFR 突变状态与 NSCLC 脑转移患者预后关系仍需进一步探讨。此外,EGFR 基因突变存在不同亚型,比如常见 19 外显子缺失突变、21 外显子点突变,这些突变亚型与此类患者预后也无明确研究结论。因此,本研究通过回顾性分析 1 063 例肺腺癌患者中 256 例脑转移患者,探讨 EGFR 不同突变状态与肺腺癌脑转移预后的相关性。

材料与方法

1.研究对象:选取 2010 年 8 月至 2015 年 1 月在本院的 1 063 例肺腺癌患者,在初诊或治疗进程中有 256 例患者经头颅 MRI 和/增强 CT 被确诊为脑转移。所有患者均经病理确诊为肺腺癌。患者临床特征包括年龄、性别、吸烟史、PS 评分、原发肿瘤控制情况、其他颅外疾病、脑转移的数目、EGFR 突变情况、治疗情况等。

2.治疗方法:WBRT 采用 6 MV X 线水平对穿照射及 3DRT,放疗剂量为 D_T 30 Gy 分 10 次 2 周完成或 D_T 40 Gy 分 20 次 4 周完成。靶向治疗采用每日口服吉非替尼 250 mg (1 次/d)、厄洛替尼 150 mg (1 次/d)或埃克替尼 125 mg (3 次/d),直到病变进展。全身化疗主要采用含铂双药联合方案,包括 NP 方案(长春瑞滨 25 mg/m²+顺铂 80 mg/m²)、TP 方案(紫杉醇 135~175 mg/m²+顺铂 75 mg/m²)、GP 方案(吉西他滨 1250 mg/m²+顺铂 75 mg/m²)、PC 方案(培美曲塞 500 mg/m²+顺铂 75 mg/m²),化疗周期为 3~4 周期。

3.EGFR 基因突变检测:对所有就诊的肺腺癌患者进行 EGFR 基因检测。其中 2010 年 8 月至 2013 年 3 月的 250 例患者采用 DNA 直接测序法,其

他的 813 例患者采用扩增阻遏突变系统进行测定。组织标本采用原发病灶或转移灶组织。基因检测位点包括 18、19、20、21 外显子。

4.统计方法:采用 SPSS 19.0 软件对 EGFR 突变组与野生型之间率的比较行 Fisher's 精确概率法检验,连续变量间的比较行成组 *t* 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并 Logrank 检验和单因素预后分析,Cox 模型多因素预后分析,采用 forward:wald 法(分两步进行:首先将总的 EGFR 基因突变状态与其他单因素分析中有统计学意义($P<0.05$)的纳入统计分析;其次,将 EGFR 基因突变亚型与其他单因素分析中有意义($P<0.05$)的纳入统计分析,此时不纳入总的 EGFR 基因突变状态因素)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1.一般临床情况:256 例 NSCLC 脑转移患者的基本情况和 EGFR 突变状况见表 1。其中男 138 例(53.9%)、女 118 例(46.1%),年龄 28~79 岁(中位数 57 岁)。EGFR 突变 108 例(42.2%),野生型 148 例(57.8%)。突变患者中包括 19 外显子缺失 45 例,21 外显子点突变(L858R)51 例,18 外显子突变 4 例,20 外显子突变 3 例,19 和 21 外显子同时突变 2 例,19 和 20 位点突变 1 例,18 和 20 位点同时突变 2 例。出现原发灶与颅脑同时转移 142 例(55.5%),异时转移 114 例(44.5%)。脑转移时患者 KPS 评分<70 分 72 例(28.1%),70~80 分 154 例(60.2%),90~100 分 30 例(11.7%)。全组患者中接受全身化疗 139 例(54.3%),接受 EGFR-TKI 靶向治疗 85 例(33.2%),接受 WBRT 的 127 例(49.6%)。同时接受 \geq 两种治疗方案的 147 例(57.4%),对症支持治疗 34 例(13.3%)。另外,48 例出现 19 外显子缺失突变者中接受靶向治疗者 39 例(81.3%),未接受靶向治疗者 9 例(18.7%)。

2.不同临床因素与 EGFR 突变的关系:结果显示 EGFR 突变主要与性别($P=0.000$)、吸烟史($P=0.000$)、KPS 评分($P=0.016$)有关,见表 2。同时 EGFR 突变患者中 KPS 70~80 分占 64.8%,接受靶向治疗的占 62%,中枢外转移占 74.1%,原发灶控制占 25%。

3.影响肺腺癌脑转移预后单因素及多因素分析:随访截至 2015 年 12 月,78 例患者存活,患者随访存活 0.5~54.8 个月,中位 OS 期为 10.1 个月,1 年 OS 率为 33.6%。将患者临床特征如性别、年

龄、吸烟史、病理类型、EGFR 突变状况、脑转移时 KPS 评分、治疗情况等与预后关系进行单因素

表 1 256 例肺腺癌脑转移患者基本临床特征及 Logrank 单因素生存分析

项目	例数(%)	单因素分析	
		中位生存(月)	P 值
性别			
男	138(53.9)	8.6	0.006
女	118(46.1)	14.3	
吸烟史			
吸烟	115(44.9)	8.0	0.052
无吸烟	141(55.1)	11.8	
年龄			
≤65 岁	208(81.3)	10.2	0.524
>65 岁	48(18.7)	9.9	
KPS 评分			
<70	72(28.1)	3.4	0.000
70~80	154(60.2)	12.1	
90~100	30(11.7)	27.1	
脑转移个数			
1 个	105(41.0)	12.5	0.068
≥2	151(59.0)	8.7	
颅外转移			
有	179(69.9)	9.6	0.304
无	77(30.1)	12.5	
原发灶控制			
控制	61(23.8)	15.2	0.274
未控制	195(76.2)	9.2	
全身化疗			
有	139(54.3)	12.0	0.170
无	117(45.7)	8.0	
全脑放疗			
有	127(49.6)	12.5	0.234
无	129(50.4)	8.6	
靶向治疗			
有	85(33.2)	15.1	0.003
无	171(66.8)	8.6	
EGFR 突变状态			
突变型	108(42.2)	15.3	0.000
野生型	148(57.8)	8.2	
19 外显子突变			
有	48(18.8)	16.4	0.010
无	208(81.3)	9.6	
21 外显子点突变			
有	53(20.7)	11.8	0.138
无	203(79.3)	9.7	
18 突变			
有	6(2.3)	19.0	0.165
无	250(97.7)	9.9	
20 突变			
有	6(2.3)	14.4	0.975
无	250(97.7)	9.9	

表 2 不同 EGFR 基因突变状态的临床因素的对比分析

项目	突变型(108 例)	野生型(148 例)	P 值
性别			
男	36(33.3)	102(68.9)	0.000
女	72(66.7)	46(31.1)	
年龄			
≤65 岁	87(80.6)	121(81.8)	0.808
>65 岁	21(19.4)	27(18.2)	
KPS 评分			
<70	21(19.4)	51(34.5)	0.016
70~80	70(64.8)	84(56.8)	
90~100	17(15.7)	13(8.8)	
吸烟史			
吸烟	25(23.1)	90(60.8)	0.000
无吸烟	83(76.9)	58(39.2)	
颅外转移			
有	80(74.1)	99(66.9)	0.216
无	28(25.9)	49(33.1)	
全脑放疗			
有	46(42.6)	81(54.7)	0.055
无	62(57.4)	67(45.3)	
全身化疗			
有	51(47.2)	88(59.5)	0.052
无	57(52.8)	60(40.5)	
靶向治疗			
有	67(62.0)	18(12.2)	0.000
无	41(38.0)	130(87.8)	
脑转移个数			
1 个	47(43.5)	58(39.2)	0.487
≥2 个	61(56.5)	90(60.8)	
原发灶控制情况			
控制	27(25.0)	34(23.0)	0.707
未控制	81(75.0)	114(77.0)	

分析,结果显示女性($P=0.006$)、EGFR 突变($P=0.000$)、19 外显子缺失突变($P=0.010$)、脑转移时 KPS 评分>70 分($P=0.000$)、靶向治疗($P=0.003$)的患者具有更长的生存期(表 1)。19 外显子缺失突变患者具有更长的生存期(图 1),其中 39 例接受靶向治疗者与 9 例未接受靶向治疗者中位生存时间为分别 16.4 个月和 8.7 个月。此外,不同 KPS 评分间也有明显差异,KPS 评分<70 分、80~90 分、90~100 分的中位 OS 期分别为 3.4、12.1、27.1 个月(图 2)。多因素分析结果显示只有 19 外显子缺失突变($P=0.045$)、脑转移时 KPS 评分($P=0.000$)为脑转移患者预后影响因素(表 3)。

4.不同 RPA 分级和预后的比较:所有患者被纳入 RTOG RPA 预后分级指数,其中 RPA I 12 例(4.7%),RPA II 172 例(67.2%),RPA III 72 例(28.1%),其中位 OS 期分别为 RPA I 20.0 个月

表 3 256 例肺腺癌脑转移患者 Cox 模型多因素生存分析

项目	例数 (%)	多因素分析		
		HR 值	95% CI	P 值
性别				
男	138 (53.9)	-	-	-
女	118 (46.1)			
KPS 评分				
<70	72 (28.1)	0.226	0.172~0.297	0.000
70~80	154 (60.2)			
90~100	30 (11.7)			
靶向治疗				
有	85 (33.2)	-	-	-
无	171 (66.8)			
EGFR 突变状态				
突变型	108 (42.2)	-	-	-
野生型	148 (57.8)			
19 外显子突变				
有	48 (18.8)	0.655	0.433~0.991	0.045
无	208 (81.3)			

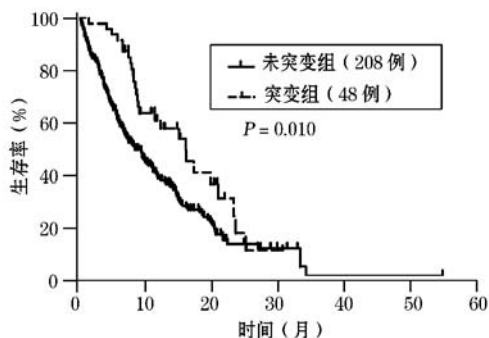


图 1 256 例肺腺癌脑转移患者有无 19 外显子突变的生存曲线比较

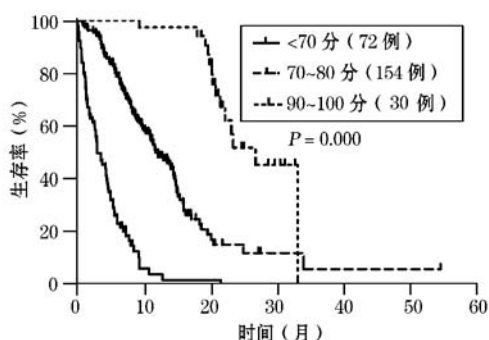


图 2 256 例肺腺癌脑转移患者不同 KPS 评分的生存曲线比较

(95% CI 13.7~26.2 个月); RPA II 14.8 个月 (95% CI 12.5~17.1 个月); RPA III 3.4 个月 (95% CI 2.0~4.9 个月) ($P=0.000$, 图 3)。

讨 论

本研究通过对 256 例肺腺癌脑转移患者的生存资料进行了回顾分析,结果显示 19 外显子缺失是肺腺癌患者脑转移预后因素 ($HR=0.655$, $95\% CI=$

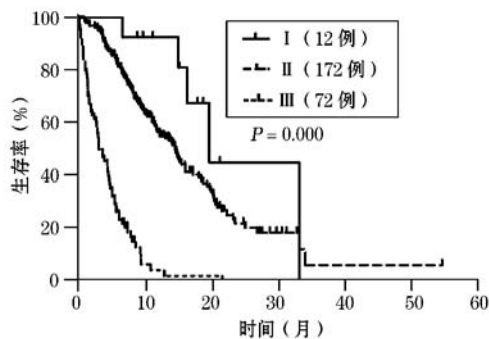


图 3 256 例肺腺癌脑转移患者不同 RPA 预后分级亚组的生存曲线比较

0.433~0.991, $P=0.045$), 同时脑转移时 KPS 评分也是预后因素。已有研究表明 EGFR 突变状态与 NSCLC 脑转移患者的预后密切相关。Eichler 等^[11]

对 180 例 NSCLC 脑转移患者临床资料分析结果显示 EGFR 突变型较野生型患者具有更长的生存时间 (20.4 个月比 10.1 个月, $P=0.002$)。Hsiao 等^[12]在 139 例肺腺癌脑转移患者的研究结果中显示 EGFR 突变也是预后因素, EGFR 突变型具有更长的生存时间 (13.6 比 6.8 个月, $P<0.001$)。然而,在 Gow 等^[14]有关 WBRT 的 NSCLC 脑转移患者 EGFR 突变状态和预后关系研究中未得到有统计学意义结果。Luo 等^[15]在 136 例 NSCLC 脑转移患者中生存分析中也得出类似阴性结果。本研究中无论单因素还是多因素分析中均显示 EGFR 基因突变状态与脑转移患者预后相关,并且进一步对 EGFR 突变的 2 个主要突变亚型分层分析显示,19 外显子缺失突变为肺腺癌患者预后因子。而 21 外显子点突变差异无统计学意义 ($P=0.138$)。

众所周知,19 外显子缺失突变和 21 外显子突变亚型是 EGFR 最常见突变类型,大约占整个突变的 85%。许多研究认为两种不同突变亚型可能代表 NSCLC 不同生物学类型,比如 Yang 等^[16]在一项随机、开放、III 期临床试验分析中,通过评估阿法替尼对 EGFR 突变的肺腺癌患者预后影响显示,19 外显子突变患者生存得到提高,而 21 点突变患者差异无统计学意义。Sekine 等^[17]关于 197 例 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者预后的分析,经厄洛替尼治疗后 19 外显子突变患者较 21 外显子突变显示出更长的生存期 ($P=0.019$)。本研究发现 19 外显子缺失可延长患者生存期,而其他突变形式生存差异无统计学意义。同时,我们发现 19 外显子突变患者在接受靶向治疗后具有更长中位生存期。这表明不同 EGFR 突变亚型可能具有不同的生物学特点及临床

转归,提示未来可以根据不同突变状态来制定临床决策。

WBRT 是目前 NSCLC 脑转移尤其是颅内多发转移的主要治疗手段。目前,相关研究也显示 EGFR-TKI 对于治疗 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者同样可以取得令人满意的效果。Wu 等^[10]对 EGFR 基因突变无症状的 NSCLC 脑转移 II 期研究中发现,其中位生存期为 18.9 个月。同时,也有研究认为,靶向治疗联合 WBRT 可能进一步提高 EGFR 基因突变患者颅脑转移疗效^[18]。最近一项 Meta 分析也显示 EGFR-TKI 联合放疗能提高 LC 率,延长颅内进展及 OS 时间^[19]。然而,RTOG 一项随机对照试验显示 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者 WBRT 联合 TKIs 并未达到协同治疗效果^[20]。本研究单因素分析显示靶向治疗对患者生存差异有统计学意义,而在多因素分析中 WBRT 与靶向治疗差异均无统计学意义,可能因回顾性研究所致。因此,未来针对 EGFR 突变 NSCLC 脑转移患者治疗方案还有待进一步研究。

截至目前为止,一些常见预后指标,包括年龄、KPS 评分、是否有其他颅外转移已被纳入脑转移患者预后评分系统,但 EGFR 基因突变状态还未被纳入其中^[5]。本研究进一步对 EGFR 突变状态分层分析显示 19 外显子缺失突变也是肺腺癌脑转移的预后因素。本研究 RTOG 预后分级指数各亚组差异有统计学意义($P=0.000$),说明 RPA 分级在一定程度上适应肺腺癌脑转移患者;然而生存期>30 个月对生存期较长者预测性下降,可能与部分患者接受靶向治疗出现耐药相关;同时也说明 RPA 分级指数能对 EGFR 突变肺腺癌脑转移患者生存仍存在缺陷。因此,在肺癌走入以分子标记物为指导的精准治疗时代,为更好指导临床决策、制定更合理肺腺癌脑转移预后模型具有重要意义。根据本研究结果认为可以考虑将 19 外显子缺失突变纳入脑转移预后评分系统中。

总之,19 外显子突变和脑转移患者 KPS 评分是肺腺癌脑转移患者的预后因素。RPA 预后分级指数在此类患者中具有一定适应性,因此在制定肺腺癌脑转移预后模型时,19 外显子突变可作为一重要因素被纳入其中。在精准医学时代,未来也应根据 EGFR 突变状态而采取相应的个体化治疗。

参 考 文 献

[1] Soon YY, Leong CN, Koh WY, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-

small cell lung cancer with brain metastases; a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114 (2): 167-172. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.12.011.

[2] Nayak L, Lee EQ, Wen PY, et al. Epidemiology of brain metastases [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14 (1): 48-54. DOI: 10.1007/s11912-011-0203-y.

[3] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases; an analysis of 1,960 patients in the RTOG database [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70 (2): 510-514. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.

[4] Chang DB, Yang PC, Luh KT, et al. Late survival of non-small cell lung cancer patients with brain metastases; influence of treatment [J]. *Chest*, 1992, 101 (5): 1293-1297. DOI: 10.1378/chest.101.5.1293.

[5] Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 37 (4): 745-751. DOI: 10.1016/S0360-3016 (96)00619-0.

[6] McHaffie DR, Chabot P, Dagnault A, et al. Safety and feasibility of motexafin gadolinium administration with whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery boost in the treatment of ≤ 6 brain metastases; a multi-institutional phase II trial [J]. *J Neurooncol*, 2011, 105 (2): 301-308. DOI: 10.1007/s11060-011-0590-9.

[7] Li B, Sun SZ, Yang M, et al. The correlation between EGFR mutation status and the risk of brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124 (1): 79-85. DOI: 10.1007/s11060-015-1776-3.

[8] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer; a retrospective study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (3): 909-914. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.3.909.

[9] Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77 (3): 556-560. DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092.

[10] Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases; a phase II study (CTONG-0803) [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (4): 993-999. DOI: 10.1093/annonc/mds529.

[11] Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12 (11): 1193-1199. DOI: 10.1093/neuonc/noon076.

[12] Hsiao SH, Lin HC, Chou YT, et al. Impact of epidermal growth factor receptor mutations on intracranial treatment response and survival after brain metastases in lung adenocarcinoma patients [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81 (3): 455-461. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.06.004.

[13] Lee DW, Shin DY, Kim JW, et al. Additional prognostic role of EGFR activating mutations in lung adenocarcinoma patients with brain metastasis; integrating with lung specific GPA score [J]. *Lung Cancer*, 2014, 86 (3): 363-368. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.10.001.

[14] Gow CH, Chien CR, Chang YL, et al. Radiotherapy in lung adenocarcinoma with brain metastases; effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (1): 162-168. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1468.

[15] Luo DD, Ye X, Hu Z, et al. EGFR mutation status and its impact on survival of Chinese non-small cell lung cancer patients with

brain metastases [J]. Tumor Biol, 2014, 35 (3) : 2437-2444. DOI: 10.1007/s13277-013-1323-9.

[16] Yang JCH, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6) : analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (2) : 141-151. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14) 71173-8.

[17] Sekine A, Satoh H, Iwasawa T, et al. Prognostic factors for brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR mutation; influence of stable extracranial disease and erlotinib therapy [J]. Med Oncol, 2014, 31 : 228. DOI: 10.1007/s12032-014-0228-9.

[18] Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (7) : 895-902.

[19] Jiang T, Min WJ, Li YN, et al. Radiotherapy plus EGFR TKIs in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: an update meta-analysis [J]. Cancer Med, 2016, 5 (6) : 1055-1065. DOI: 10.1002/cam4. 673.

[20] Sperduto PW, Wang MH, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: radiation therapy oncology group 0320 [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85 (5) : 1312-1318. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.042.

(收稿日期:2016-06-12)

《中华放射肿瘤学杂志》第七届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音字母表排序)

总编辑 李晔雄

副总编辑 郎锦义 卢泰祥 潘建基 王绿化 于金明

编辑委员 白彦灵 柏森 包永星 陈龙华 陈佳艺 陈明 陈念永 陈显钊 程玉峰 戴建荣
 邓小武 董秀玥 傅深 傅小龙 高黎 高献书 郭小毛 韩春 贺晓东 胡超苏
 胡国清 惠周光 金凤 金晶 兰胜民 郎锦义 李宝生 李光 李高峰 李建彬
 李伟雄 李文辉 李先明 李晔雄 廖遇平 刘珈 刘孟忠 刘士新 卢冰 卢铀
 卢泰祥 马骏 马林 马胜林 潘建基 钱立庭 石梅 宋启斌 谭力 田野
 王俊杰 王平 王绿化 王荣福 王若峥 王小虎 王雅棣 吴敬波 吴君心 吴令英
 吴式琇 吴永忠 席许平 夏廷毅 夏云飞 肖光莉(澳门) 谢丛华 徐博 徐利明
 徐向英 徐志勇 杨伟志 叶明 易俊林 尹勇 尤庆山 于洪 于金明 郁志龙
 袁智勇 翟福山 张大昕 张福泉 张红雁 张红志 张瑾熔 张伟京 章真 赵快乐
 赵路军 折虹 郑容 周云峰 周宗玫 朱广迎 朱小东 朱远 祝淑叙

Bo Xu(美国) Feng-Ming(Spring)Kong(美国) Jiade J.Lu(新加坡) Joe Y.Chang(美国)

MIRIMANOFF René, Olivier(瑞士) Shiyu Song(美国) VALENTINI Vincenzo(意大利)

Ying Hitchcock(美国) Zhongxing Liao(美国)

《中华放射肿瘤学杂志》第七届编辑委员会通讯编委组成人员名单

(按姓氏汉语拼音字母表排序)

阿依古丽 陈宏 陈晓钟 樊旻 韩东生 胡炜 黎功 李涛 林承光 刘明
 刘跃平 吕长兴 马学军 邱杰 王淑莲 王维虎 文碧秀 肖江喜 杨坤禹 张玉晶