

非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展

冯娟^{1,2}, 陶秀娟²

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044, 2. 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要:约 30%~50% 的非小细胞肺癌患者在疾病过程中发生脑转移。随着治疗手段的不断发展, 患者的生存期得到明显改善。目前的治疗方法主要有手术、放疗、化疗和靶向药物治疗。虽然治疗方法众多, 但如何针对不同患者制定最佳治疗方案, 仍需要不断深入研究和总结。全文就近几年非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展作一综述。

关键词:非小细胞肺癌; 脑转移; 个体化治疗; 综合治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)12-1015-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2013.12.A013

Progress in the Treatment of Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer

FENG Juan^{1,2}, TAO Xiu-juan²

(1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

2. Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: About 30%~50% patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) would have cerebral metastases in the course of their illnesses. With the development of treatment methods, the survival of patients has been significantly improved. The current treatments mainly are surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy. Although there are many approaches, how to make the best plan for different patients still need to be studied and summarized. In this paper, the treatments of brain metastases in recent years were summarized.

Key words: non-small cell lung cancer; brain metastases; individualized treatment; comprehensive treatment.

肺癌是发病率较高的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(non-small cell-lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 80%~85%。7.4%~10% 的 NSCLC 患者在初诊时发现脑转移, 30%~50% 的 NSCLC 患者在疾病过程中发生脑转移^[1]。脑转移瘤可引起神经系统功能障碍、脑出血、脑疝等并发症, 严重影响患者的生存质量和生存期; 一般对症支持治疗, 患者的生存期仅为 1~2 个月。20 世纪 50 年代肾上腺皮质激素的应用, 明显改善了脑转移患者的临床症状和生存质量, 中位生存期提高到 2~3 个月; 20 世纪 70 年代全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)成为肺癌脑转移的标准治疗方法, 中位生存期可延长到 6 个月^[2]; 20 世纪 80 年代主要采取手术切除肺癌单发脑转移灶, 中位生存期可达 10 个月左右^[3,4]。近十几年来, 手

术、放疗及化疗的综合治疗是研究热点, 另外, 近几年靶向药物的应用成为新的研究热点。个体化治疗问题, 即如何选择最安全有效、最适合患者的的治疗方法, 以延长脑转移患者的生存期, 仍需要我们进一步探索和总结。

1 手 术

目前脑转移瘤手术治疗的适应证为: 颅内为孤立性病灶或相互靠近的多个病灶, 病灶位置较表浅、位于非重要功能区, 患者的全身状态良好, 肺部病灶已控制, 无其他器官转移。手术切除脑转移灶后的患者中位生存期可达 40 周, 5 年生存率 10%~20%^[4]。对于可手术切除脑转移灶的患者, 是否应该对肺部原发病灶进行处理是目前研究的热点问题之一。

Iwasaki 等^[5]研究了 70 例 NSCLC 合并脑转移患

收稿日期: 2013-05-20; 修回日期: 2013-07-19

通讯作者: 陶秀娟, E-mail: txj2002@yahoo.com.cn

者,患者随机分为脑转移灶并肺原发灶切除组(A组)和单纯脑转移灶切除组(B组),A组的1年生存率、3年生存率(66.4%、22.9%)均明显优于B组(33.2%、6.6%)($P<0.05$)。Girard等^[6]对某机构的51例NSCLC合并脑转移患者进行回顾性分析,所有患者都进行了脑部转移灶的手术切除,其中29例患者进行了肺部原发灶的手术或放疗,其余22例患者没有处理肺部原发灶,最终结果显示原发灶处理组较未处理组的中位生存期(22.5个月 vs 7.1个月)、1年生存率(69% vs 33%)、2年生存率(42% vs 5%)均有显著优势,差异均有统计学意义($P<0.001$),认为对肺部原发灶的处理有利于延长患者的生存期。以上研究表明:对于可以手术的脑转移患者,在对脑转移灶手术切除的同时进行肺部原发灶的处理,可以使患者受益,在临床工作中是值得推广的治疗方式。

2 立体定向放射外科或立体定向放疗

立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)和立体定向放疗(stereotactic radiotherapy, SRT)适用于脑转移灶不能手术且数目较少的NSCLC患者,具有精确性高、损伤小、风险低等优势,逐渐成为脑转移瘤的重要治疗手段。Kim等^[7]对分别以化疗、WBRT和SRS为主要治疗手段的治疗疗效进行了比较,129例NSCLC无临床症状的脑转移患者入组,其中78例单纯化疗、27例WBRT序贯化疗、24例SRS序贯化疗,随访30个月,总的中位生存期为15.6个月,单纯化疗组、WBRT序贯化疗组、SRS序贯化疗组的中位生存期分别为13.9个月、17.7个月、22.4个月,虽然三组间的差异无统计学意义($P=0.86$),但SRS序贯化疗较其他两种治疗方案有延长生存的趋势;对其中的110例腺癌患者的分析显示:SRS组的中位生存期较WBRT组(29.3个月 vs 17.7个月, $P=0.01$)、单纯化疗组(29.3个月 vs 14.6个月, $P=0.04$)均有显著延长。该项研究的结论为:对于无临床症状的NSCLC合并脑转移患者,尤其腺癌患者,可考虑将SRS作为首选治疗。上述研究提示对于适合行SRS治疗的患者,SRS后行化疗较单纯化疗有更好的疗效,较WBRT联合化疗也更有优势,应优先考虑此治疗方案。但SRS治疗肺癌脑转移只

是综合治疗的一个方面,不能完全替代其他治疗,常选择与其他治疗方式联合应用,以提高疗效。

3 全脑放疗

全脑放疗(WBRT)是脑转移瘤的标准治疗方法,常用于不能手术的、多发脑转移瘤患者,患者的生存期一般为3~6个月。WBRT能改善肿瘤局部控制情况,缓解神经系统症状,减少颅内转移。WBRT可单独应用,也可同手术、SRS、化疗等联合应用。

QUARTZ试验^[8]是一项Ⅲ期随机临床试验,其目的是比较最佳支持治疗(optimal supportive care, OSC)联合WBRT和单纯OSC对NSCLC脑转移患者的治疗效果,共有151例不能手术的患者入组(中位年龄为67岁, $KPS<70$ 分),所有患者随机分为OSC联合WBRT组(75例)和单纯OSC组(76例),结果显示:两组的中位生存期分别为49d、51d,差异无统计学意义($P>0.05$),且生存质量无明显差异。该研究提示对 $KPS<70$ 分的NSCLC脑转移患者行WBRT治疗效果不佳,可考虑单纯最佳支持治疗。对于全身状态差、估计生存期 <2 个月的患者,可能行WBRT治疗的意义不大。

手术或立体定向放射外科(SRS)治疗后,行WBRT是否有利于生存,是研究的重点之一。一项研究^[9]比较了SRS+WBRT和单纯SRS治疗的效果,66例符合条件的患者入组,结果显示SRS+WBRT组的中位生存期、半年生存率、1年生存率分别为10.3个月、90%和38%,而单纯SRS组分别为7.2个月、84%和19%,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示SRS后行WBRT治疗使患者明显获益。Ma等^[10]进行了高分割立体定向放射治疗(hypofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT)联合WBRT与单纯HSRT比较的研究,171例患者入组,其中54例行HSRT治疗,117例行WBRT+HSRT治疗,联合WBRT治疗组的中位生存期较单纯HSRT治疗组明显延长(13个月 vs 9个月),1年生存率也较HSRT组显著增高(68.3% vs 43.3%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。以上研究提示,对于身体状态较好的患者,选择SRT后行WBRT,可延长患者的生存期,减少复发的风险。

4 化 疗

化疗的适用范围广,可用于多发脑转移灶、转移灶位于重要功能区、不能行手术和 SRS 治疗的患者,经系统化疗后患者的生存期一般为 6~10 个月。既往学者多认为化疗药物难以通过血脑屏障,影响化疗效果,近几年研究发现脑转移患者血脑屏障有一定的破坏,药物可以通过血脑屏障,同时应用甘露醇使血脑屏障开放后,部分药物可达到有效治疗浓度^[11]。

以铂类为基础的化疗被证明有效。Barlesi 等^[12]对顺铂联合培美曲塞一线治疗肺癌脑转移进行了 II 期临床研究,43 例符合条件的患者入组 (NSCLC 脑转移,不能手术,ECOG PS≤2 分),均给予标准剂量的顺铂联合培美曲塞治疗(3 周 1 次,共 6 个周期),为了防止疾病进展,同步或序贯 WBRT 治疗,结果显示:总有效率为 34.9%,颅内病灶的有效率为 41.9%,颅外病灶的有效率为 34.9%,中位生存期为 7.4 个月,疾病进展时间为 4.0 个月,主要副反应为中性粒细胞减少(11 例,Ⅰ~Ⅱ度)和贫血(6 例,Ⅰ~Ⅱ度)。Bailon 等^[13]以卡铂联合培美曲塞一线治疗 30 例 NSCLC 脑转移的腺癌患者,颅内病灶的有效率为 40%,中位生存期为 39 周,无病生存时间为 31 周;其结果与 Barlesi 等的研究相近。这两项研究提示铂类联合培美曲塞化疗可使 NSCLC 脑转移患者生存获益,对颅内病灶的有效率较高,中位生存期可达 7.4~9.1 个月,毒副反应可以耐受。另一项以顺铂联合替莫唑胺一线治疗 NSCLC 脑转移的 II 期研究^[14]结果显示:所有患者的客观缓解率仅为 16%,中位生存期为 5 个月,Ⅲ度中性粒细胞、血小板减少的发生率均为 20%。提示铂类联合替莫唑胺的有效性和安全性均不及铂类联合培美曲塞。目前用于 NSCLC 脑转移的化疗药物还有吉西他滨、紫杉醇、长春瑞滨、伊立替康等,一般联合铂类使用,中位生存期在 7 个月左右^[15]。

化疗药物与放疗、手术等联合治疗,是否能使 NSCLC 脑转移患者受益,也是目前研究的热点之一。陈丽昆等^[16]报道了 51 例 NSCLC 脑转移患者应用序贯化疗(TP-NP-GP)联合 WBRT 治疗,结果脑转移灶的有效率 60.4%,中位生存期 14.7 个月。美国的一项 III 期临床研究^[17]比较了莫特沙芬钆(MGd)联

合 WBRT 与单纯 WBRT 的疗效,共 544 例 NSCLC 脑转移患者入组,随机分为联合治疗组(279 例)和单纯 WBRT 组(275 例),治疗后所有患者的神经系统症状均有缓解,未出现明显毒副反应,以已缓解的神经系统症状再次出现的时间(病变进展时间)作为评价疗效的标准,联合治疗组、WBRT 组病变进展时间分别为 15 个月、10 个月,虽然差异无明显统计学意义($P=0.12$),但两组挽救治疗分别为 25 次、54 次,差异有显著统计学意义($P<0.001$);由于北美患者治疗更为及时,其病变进展时间的差异更显著(24.2 个月 vs 8.8 个月, $P=0.004$),表明联合治疗能使颅内病变进展时间明显延长。这项研究提示 MGd 联合 WBRT 能显著延长 NSCLC 脑转移患者的病变进展时间,并且未发生不可耐受的毒性反应,莫特沙芬钆可作为与 WBRT 联合应用治疗 NSCLC 脑转移的药物。

对以上研究进一步总结分析可知:化疗联合 WBRT 能使患者受益,较单纯化疗或 WBRT 能提高疗效、延长患者的生存期,是目前临床上比较常用的联合治疗方式。

5 靶向治疗

近些年,靶向药物成为治疗肺癌的新选择,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)对 EGFR 突变型的 NSCLC 患者治疗的有效率可达 70%~80%,且毒副作用小,身体状态差不能耐受其他治疗的患者也可使用。据研究 EGFR-TKIs 能通过血脑屏障,与 EGFR 受体相结合^[18],可用于 NSCLC 患者脑转移灶的治疗,其代表性的药物有吉非替尼、厄洛替尼。目前,对脑转移的 NSCLC 患者应用靶向药物治疗的研究越来越多,其安全性和有效性是研究的重点。Sandler 等^[19]进行的一项关于靶向治疗安全性的回顾性研究结果显示:抗 EGFR 治疗不会增加中枢神经系统出血的危险性。

临床上有单独使用 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 脑转移的,也有与放疗联合使用的。来自 Asan 医学中心的一项研究^[20],应用 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变的 NSCLC 脑转移患者,28 例符合条件的患者入组(中位年龄 58 岁,ECOG PS≤3,原发灶或转移灶未

经手术或放疗),均给予 EGFR-TKIs 治疗至疾病进展,结果 23 例患者获得 PR,3 例患者获得 SD,疾病控制率为 93%,中位无疾病进展生存时间为 6.6 个月,中位生存期为 15.9 个月。提示应用 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 突变型的 NSCLC 脑转移患者,疗效显著,有效率较高,生存期较长,生存质量较高,对有 EGFR 突变的 NSCLC 脑转移患者,是值得选择的一线治疗方案。美国德克萨斯大学 MD Anderson 癌症中心的一项 II 期临床研究^[21],观察厄洛替尼联合 WBRT 治疗 NSCLC 脑转移患者的疗效,入组的 40 例患者经治疗后,总疾病控制率为 86%,中位生存期 11.8 个月;其中 17 例明确 EGFR 状态的患者中,EGFR 突变型和 EGFR 野生型的中位生存期分别为 19.1 个月、9.3 个月;在整个治疗中没有增加神经系统的毒性。说明 EGFR-TKIs 联合 WBRT 较单纯 WBRT 或许可以提高疗效,但由于此研究样本量较小、混杂因素较多,结论还有待考证。

从以上研究可知,EGFR 突变型患者单独应用 EGFR-TKIs 疗效高,联合放疗能使患者受益更大。对于 EGFR 状态未知的患者,应用 EGFR-TKIs 联合放疗的效果还有待进一步研究。

傅华等^[22]报道了一项吉非替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移的研究,161 例患者,其中放疗与吉非替尼联合治疗组 38 例,常规放疗组 123 例,结果联合治疗组的客观有效率和疾病控制率分别为 31.6%、78.8%,显著高于常规治疗组的 15.4%、60.2%,差异均有统计学意义($P<0.05$);除皮疹外,联合治疗组的毒副反应无显著增加;目前,该研究的长期疗效还在观察。穆海玉等^[23]回顾性分析了 23 例 NSCLC 脑转移患者接受吉非替尼同步 SRS+WBRT 的疗效,结果有效率 21.7%,疾病控制率 73.9%,中位疾病进展时间 8.3 个月,中位生存时间 12.8 个月。上述研究显示吉非替尼联合放疗的疗效显著,但还需大规模、前瞻性的随机对照研究证实。

最新的一项 III 期临床研究 RTOG0320 实验^[24],目的是评价厄洛替尼、替莫唑胺与 WBRT+SRS 联合治疗可否延长生存期,NSCLC 伴 1~3 个脑转移灶的 126 例患者入组,随机分为 WBRT+SRS 组(44 例)、WBRT+SRS+替莫唑胺组(39 例)、WBRT+SRS+厄洛替尼组(41 例),结果显示三组的中位生存期分别为 13.4 个月、6.3 个月、6.1 个月,WBRT+SRS 组的生存

期较其他两组明显延长($P<0.01$),6 个月内 WBRT+SRS 组的中枢神经系统症状进展率和生存质量较其他两组有明显优势($P<0.01$),三组的 3~5 级毒副反应率分别为 11%、41%、49%($P<0.01$),结论为:WBRT+SRS 联合厄洛替尼、替莫唑胺治疗缩短了患者的生存期,并且增加了毒副反应,但生存期的缩短是否是由于毒性反应导致的尚不明确。

由于亚洲肺癌人群中 EGFR 突变率更高,吉非替尼的有效率较高,与欧美的研究结果可能存在差异。目前,亚洲地区的很多研究提示吉非替尼联合放疗治疗 NSCLC 脑转移患者的效果显著,但还缺乏大样本的研究进一步证实。

6 小 结

全脑放疗是 NSCLC 脑转移最基础的治疗方法,可单独应用,也可与手术、SRS 或化疗联合使用,可以提高治疗的有效率,延长生存期。对于身体状况良好、适合手术的 NSCLC 脑转移患者,应首选手术或 SRS/SRT 治疗。对于患者的药物治疗需根据其组织学类型、基因突变状态和特异分子表达等进行个体化选择。具有 EGFR 突变型患者,应用 EGFR-TKIs 药物治疗可使患者明显获益。NSCLC 患者发生脑转移后,其总体预后不佳,生存期较短。尽管目前治疗手段众多,但 2 年以上生存率仍然很低。治疗前综合评估,并根据不同患者的具体情况选择最佳治疗方案,即实现个体化治疗尤为重要。

参考文献:

- [1] Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2004, 45 (suppl 2): S253-S257.
- [2] Zabel A, Debus J. Treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): radiotherapy [J]. Lung Cancer, 2004, 45(Suppl 2): 247-252.
- [3] Wronski M, Arbit E, Burt M, et al. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991 [J]. J Neurosurg, 1995, 83(4): 605-616.
- [4] Lencioni R, Crecetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(7): 621-628.

- [5] Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, et al. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 26(3): 488–493.
- [6] Nicolas G, Vincent C, Tronc F, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases[J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(1): 51–58.
- [7] Kim KH, Lee J, Lee JJ, et al. Can upfront systemic chemotherapy replace stereotactic radiosurgery or whole brain radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases? [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2): 258–263.
- [8] Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, et al. Interim data from the medical research council QUARTZ trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013, 25 (3): 23–30.
- [9] Minniti G, Salvati M, Muni R, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiotherapy for treatment of multiple metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 3055–3061.
- [10] Ma LH, Li G, Zhang HW, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with or without whole-brain radiotherapy for patients with newly diagnosed brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(Suppl): 49–56.
- [11] Gerstner ER, Fine RL. Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2306–2312.
- [12] Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01) [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2466–2470.
- [13] Bailon O, Chouahnia K, Augier A, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 (4): 491–495.
- [14] Cortot AB, Geriniere L, Robinet G, et al. Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (9): 1412–1417.
- [15] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases [J]. *Oncoiogist*, 2007, 12(7): 884–898.
- [16] Chen LK, Yang QY, Liang Y, et al. Brain radiotherapy combined with sequential chemotherapy in non-small-cell Lung cancer patients with brain metastases [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2009, 12(3): 896–900. [陈丽昆, 杨群英, 梁颖, 等. 序贯化疗联合脑放射治疗非小细胞肺癌脑转移 [J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(3): 896–900.]
- [17] Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 71 (4): 1069–1076.
- [18] Britta W, Michael W, Ashfaq M, et al. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7): 1287–1289.
- [19] Sandler A, Hirsh V, Reck M, et al. An evidence-based review of the incidence of CNS bleeding with anti-VEGF therapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2012, 78 (1): 1–7.
- [20] SJ Parka, HT Kimb, DH Leea, 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.
- [21] 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.
- [22] Fu H, Zhang XL, Xiao Y, et al. Evaluation of gefitinib plus radiotherapy in non-small-cell Lung cancer patients with brain metastases [J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(8): 524–527. [傅华, 张雪琳, 肖瑜, 等. 吉非替尼联合放射治疗在非小细胞肺癌脑转移患者治疗中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(8): 524–527.]
- [23] Mu HY, Shen CY, Zou ZC, et al. Clinical study on concomitant of brain metastases from NSCLC with gefitinib, gamma stereotactic radiosurgery and whole-brain radiotherapy [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38 (24): 1510–1514. [穆海玉, 沈春燕, 邹忠材, 等. 吉非替尼同步 γ 射线立体定向外科加全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(24): 1510–1514.]
- [24] Sperduto PW, Wang Meihua, 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.