

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.05.021

三维适形大分割放射治疗局部中晚期非小细胞肺癌的不良反应与长期生存分析

沈文斌¹, 祝淑钗¹, 高红梅², 李娟¹, 苏景伟¹, 刘志坤¹, 李幼梅¹, 万钧¹

Toxic Effect and Long-term Survival of Three Dimensional Conformal High-dose Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Shen Wenbin¹, Zhu Shuchai¹, Gao Hongmei², Li Juan¹, Su Jingwei¹, Liu Zhikun¹, Li Youmei¹, Wan Jun¹

1. Department of Radiation Oncology, The Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Radiation, The Frist Hospital of Shijiazhuang

Corresponding Author: Zhu Shuchai, E-mail: wbshen1979@sina.com

Abstract: Objective To compare the long term survival and side effects of the high-dose radiotherapy with the convention radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer(NSCLC), and to analysis the prognostic factors. **Methods** From Jan, 2000 to Jan, 2004, 75 patients underwent high-dose radiotherapy(HRT) and 83 patients received conventional radiotherapy(CRT) in non-small cell lung cancer were analyzed. The clinical evaluation of the patients in the recent 3 months after radiotherapy were carried out according RECIST criteria. The toxicity reaction to the patients were graded. SPSS11.5 software was used for statistical analysis. **Results** The two groups had the same variable. For all patients, the overall response rate(CR + PR) was 80.4%, and the 1-, 3- and 5- year survival rates were 44.9%, 19.0% and 11.7%, respectively. There were no statistics significance between HRT group and CRT group. For all patients, the 1-, 3- and 5-years local control rate was 76.8%, 48.1% and 40.5%, respectively. There were statistics significance between HRT group and CRT group($\chi^2 = 3.80, P = 0.041$). The multivariate analysis showed that the maximum diameter of tumor, chemotherapy, treatment time and short-term curative effect were independent prognostic factors. Compared HRT group with CRT group, the treatment time was shorter($\chi^2 = 3.93, P = 0.047$), and the short-term curative effect was better($\chi^2 = 9.649, P = 0.022$). But, there were no statistics significance between the two groups in the rate of radiation injury. **Conclusion** The high-dose radiotherapy has a good long effective in the treatment of NSCLC. The treatment time was shorter and the side effects were not more.

Key words: Non-small cell lung cancer; Three dimensional conformal radiotherapy; High-dose radiotherapy; Prognosis; Toxic effect

摘要:目的 比较大分割与常规分割三维适形放射治疗局部晚期非小细胞肺癌的长期生存疗效及不良反应,并分析影响预后的因素。**方法** 对我院自2000年1月至2004年1月收治行大分割放射治疗的75例和同期行常规分割放疗的83例非小细胞肺癌患者进行分析。放疗后3个月内参照RECIST标准评价近期疗效,并对患者的急慢性放射损伤进行分级和评价,随访至2009年12月31日,计算1、3、5年生存期和生存率。采用SPSS11.5统计软件进行统计分析。**结果** 两组患者各组变量均衡,全组患者1、3、5年生存率为44.9%、19.0%及11.7%;两组患者生存率比较差异未见统计学意义($\chi^2 = 3.33, P = 0.068$)。全组患者1、3、5年局部控制率为76.8%、48.1%及40.5%;两组患者局部控制率差异有统计学意义($\chi^2 = 3.80, P = 0.041$)。肿瘤最大直径、是否化疗、治疗时间、近期疗效为患者预后的独立影响因素。大分割放疗组与常规分割放疗组患者相比,前者治疗天数显著低于后者($\chi^2 = 3.93, P = 0.047$),近期疗效亦显著好于后者($\chi^2 = 9.649, P = 0.022$),两组患者2级以上放射性肺和食管损伤差异均无统计学意义。**结论** 非小细胞肺癌的大分割放射治疗有较好的远期疗效,患者治疗时间减少,不良反应未见明显增加。

关键词: 非小细胞肺癌;三维适形放疗;大分割;预后;不良反应

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)05-0577-05

0 引言

近年来大分割放射治疗在早期非小细胞肺癌

(Non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗中取得了较好的效果,对中晚期 NSCLC 患者的治疗效果如何,特别是其长期效果目前报道不多,现收集本院2000年1月—2004年1月收治的符合本研究入组条件的158例局部晚期非小细胞肺癌患者,按其接受的分割方式不同分为三维适形大分割放射治疗组(High-dose Radiotherapy, HRT)75例和三维适形常规分割放射治疗组(Convention Radiotherapy,

收稿日期:2011-08-02;修回日期:2011-11-18

作者单位:1.050011 石家庄,河北医科大学第四医院放疗科;2.石家庄市第一医院影像科

通信作者:祝淑钗, E-mail: wbshen1979@sina.com

作者简介:沈文斌(1979-),男,硕士,主治医师,主要从事肿瘤放射治疗的研究

CRT)83 例,并对两组患者分析如下。

1 资料与方法

1.1 入组标准

经病理或细胞学证实为 NSCLC 患者 158 例,其中鳞癌 106 例,腺癌 47 例,病理不详 5 例;所有入组患者治疗前均行胸部 CT、腹部超声及全身骨扫描和相关化验检查。按 1997 年 AJCC 分期标准进行分期,其中ⅢA 期 73 例,ⅢB 期 85 例;均为首程接受放射治疗;治疗前无恶性胸水;所有患者均按治疗计划完成放疗。放疗前后接受根治性手术者和(或)既往恶性肿瘤史不能排除肺转移者未入组。

1.2 三维适形放射治疗方法

CT 模拟定位机扫描图像通过网络传输至三维治疗计划系统(美国 CMS 公司 Focus 3.0)。由副主任医师以上的高年资医师逐层勾画大体肿瘤区(GTV)、临床靶区(CTV)、计划靶区(PTV)和重要剂量限制性器官,将 HRT 组患者前程常规照射野及处方剂量拟合进后程三维适形放疗计划,给出肿瘤的治疗剂量要求及重要器官的剂量限值,处方剂量定义为 95%PTV 所接受的剂量,PTV 均匀性控制在 95%~107%以内。

1.3 处方剂量

75 例行 HRT 患者,前程二维常规前后对穿常规单次剂量 2.0 Gy,1 日 1 次,1 周 5 次,总处方剂量 30~34 Gy,仅 1 例患者前程放疗剂量为 10 Gy;后程大分割,单次处方剂量 3.0~4.0 Gy,每日 1 次,每周 3 次,依据放射治疗中的生物剂量等效模式换算公式 $BED = nd \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$ 进行等剂量换算(α/β 取值为 10)。等效生物总剂量为 51~79 Gy,中位剂量为 70 Gy。83 例常规分割患者单次处方剂量 1.8~2.0 Gy,一日 1 次,一周 5 次,总处方剂量 50~70 Gy,中位剂量 64 Gy。全组患者等效生物剂量为 50~79 Gy,中位剂量 66 Gy。

1.4 疗效及不良反应评价标准

放疗后 3 月内参照 RECIST 标准评价近期疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)和疾病进展(PD)。急慢性不良反应按照世界卫生组织(WHO)和美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)急慢性放射损伤分级标准评价,分为 0~4 级,本研究仅分析有症状的放射性损伤患者。

1.5 随访状况

根据病案及门诊随访记录,辅以电话及信件随访,生存期从治疗开始时间计算,终止日期为死亡时间或末次随访日。截止 2009 年 12 月 31 日,随访率 100%,其中随访满 1、3、5 年者分别为 78 例、30 例和 17 例。

1.6 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析,组间比较采用 Log-rank 法;计量资料两组间比较采用 *t* 检验,多组之间采用方差齐性检验,计数资料组间采

用 χ^2 检验;采用 Kaplan Meier 法进行生存分析。采用 Cox 逐步回归模型进行多因素分析,评估独立预后因素($\alpha = 0.3$)。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

全组 158 例 NSCLC 患者于 2000 年 1 月—2004 年 1 月间在河北医科大学第四医院接受三维适形放疗。80 例患者未行化疗,在行化疗的 78 例患者中,同期放化疗 39 例,序贯放化疗 39 例;化疗主要是以铂类为基础的综合化疗方案,其中接受 1、2、3、4 个周期化疗的分别有 8、17、37、16 例。使用的化疗方案主要有 2 种:(1)EP(E: Vp-16 100 mg/m²,第 1~3 天;P:顺铂 40 mg/m²,第 1、2 天);(2)TP(T:紫杉醇 175 mg/m²,第 1 天;P:顺铂:40 mg/m²,第 2、3 天)。各组资料分布均衡,具有可比性,见表 1。

表 1 两组不同放疗方式患者组间变量比较结果

Table 1 Comparison of the variables between the CRT group and HRT group

| Variables | CRT(n) | HRT(n) | χ^2 | P |
|--------------------------------|--------|--------|----------|-------|
| Gender | | | | |
| Male | 46 | 47 | | |
| Female | 37 | 28 | 0.000 | 0.987 |
| Median age(year) | 64 | 63 | | |
| Karnofsky | | | | |
| ≥80 | 58 | 54 | | |
| <80 | 25 | 21 | 0.086 | 0.770 |
| Pathology | | | | |
| Squamous | 58 | 48 | | |
| Non-squamous | 25 | 27 | 0.617 | 0.432 |
| Lung disease history | | | | |
| Yes | 45 | 32 | | |
| No | 38 | 43 | 2.104 | 0.147 |
| Chemotherapy | | | | |
| Yes | 35 | 43 | | |
| No | 48 | 32 | 3.626 | 0.057 |
| Stage | | | | |
| Ⅲ a | 40 | 33 | | |
| Ⅲ b | 43 | 42 | 0.279 | 0.598 |
| Maximum diameter of tumor(cm) | | | | |
| ≤5 | 39 | 41 | | |
| >5 | 44 | 34 | 0.929 | 0.335 |
| Tumor volume(cm ³) | | | | |
| ≤90 | 43 | 43 | | |
| >90 | 40 | 32 | 0.485 | 0.486 |
| Treatment time(day) | | | | |
| ≤45 | 27 | 36 | | |
| >45 | 56 | 39 | 3.933 | 0.047 |
| Dose(Gy) | | | | |
| >66 | 20 | 42 | | |
| ≤66 | 63 | 33 | 16.820 | 0.000 |

2.2 近期疗效及长期生存

全组患者放疗后,CR 36 例(22.8%),PR 94 例(59.5%),SD 24 例(15.2%),PD 4 例(2.5%),两

组患者近期疗效差异有统计学意义,见表 2。全组患者 1、3、5 年生存率为 44.9%、19.0% 及 11.7%,中位生存期 11 月,两组患者生存率比较差异无统计学意义,见表 3 及图 1。全组患者 1、3、5 年局部控制率为 76.8%、48.1% 及 40.5%,两组患者局部控制率差异有统计学意义,见表 3 及图 2。

表 2 两组不同放疗方式患者近期疗效比较

Table 2 The short-term curative effect between the CRT group and HRT group

| Groups | CR(%) | PR(%) | SD(%) | PD(%) | χ^2 | P |
|--------|----------|----------|----------|--------|----------|-------|
| HRT | 25(33.3) | 40(53.3) | 9(12.0) | 1(1.3) | | |
| CRT | 11(13.3) | 54(65.1) | 15(18.1) | 3(3.6) | 9.469 | 0.022 |

表 3 两组不同放疗方式患者生存率与局控率比较

Table 3 The long-term survival and local control between the CRT group and HRT group

| Groups | Survival rate(%) | | | χ^2 | P | Local control rate(%) | | | χ^2 | P |
|--------|------------------|--------|--------|----------|-------|-----------------------|--------|--------|----------|-------|
| | 1-year | 3-year | 5-year | | | 1-year | 3-year | 5-year | | |
| HRT | 54.7 | 24.0 | 14.7 | | | 81.4 | 57.6 | 50.2 | | |
| CRT | 36.1 | 14.5 | 9.0 | 3.33 | 0.068 | 73.0 | 37.9 | 30.4 | 3.80 | 0.041 |

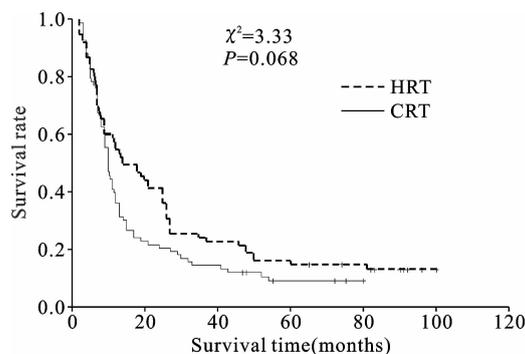


图 1 两组患者长期生存率比较

Figure 1 Long-term survival in the two groups

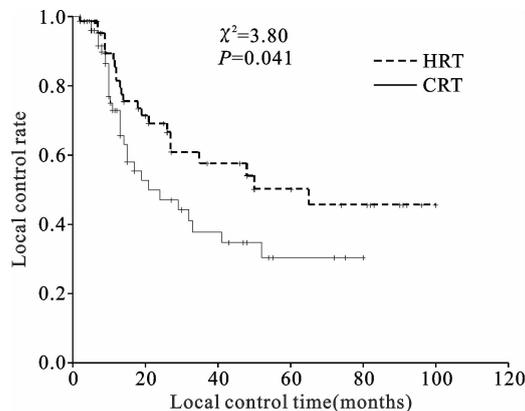


图 2 两组患者局部控制率比较

Figure 2 Local control in the two groups

2.3 预后影响因素

单因素分析表明影响预后的因素有:疗前卡氏评分、治疗时间长短、是否化疗、瘤体最大直径、肿瘤体积、等效生物剂量及近期疗效,见表 4。根据文献报道和本组病例单因素分析的结果,将以上影响预后的

单因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析,结果显示:肿瘤体积、是否化疗、治疗时间及近期疗效为影响局部晚期 NSCLC 预后的独立影响因素,见表 5。进一步对两组患者的治疗时间进行分析,HRT 组患者治疗时间为 26 天至 70 天,中位时间 46 天,其中 ≤ 45 天者 36 例,CRT 组患者治疗时间为 35 天至 70 天,中位时间 48 天,其中 ≤ 45 天者 27 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.933, P = 0.047$)。

表 4 158 例非小细胞肺癌患者的单因素分析

Table 4 Univariate analysis in the 158 cases of non-small cell lung cancer patients

| Variable | n | Overall survival(%) | | | χ^2 | P |
|--------------------------------------|-----|---------------------|--------|--------|----------|-------|
| | | 1-year | 3-year | 5-year | | |
| Gander | | | | | | |
| Male | 93 | 37.6 | 12.0 | 8.3 | | |
| Female | 65 | 55.4 | 26.2 | 16.3 | 3.36 | 0.067 |
| Age(years) | | | | | | |
| ≤ 60 | 62 | 38.7 | 14.5 | 11.3 | | |
| > 60 | 96 | 49.0 | 21.9 | 12.1 | 0.92 | 0.337 |
| Karnofsky | | | | | | |
| ≥ 80 | 112 | 52.7 | 24.7 | 16.7 | | |
| < 80 | 46 | 33.9 | 10.8 | 4.6 | 8.66 | 0.003 |
| Pathology | | | | | | |
| Squamous | 106 | 47.7 | 21.5 | 12.3 | | |
| Non-squamous | 52 | 43.0 | 14.1 | 11.2 | 0.65 | 0.453 |
| Emphysema | | | | | | |
| No | 117 | 53.9 | 20.5 | 12.2 | | |
| Yes | 41 | 36.6 | 14.6 | 7.3 | 2.85 | 0.091 |
| Chronic lung disease history | | | | | | |
| No | 111 | 50.5 | 20.7 | 11.4 | | |
| Yes | 47 | 40.3 | 13.9 | 7.6 | 2.4 | 0.122 |
| Treatment time (day) | | | | | | |
| ≤ 45 | 63 | 54.1 | 27.9 | 17.9 | | |
| > 45 | 95 | 39.2 | 13.4 | 7.9 | 4.01 | 0.045 |
| Chemotherapy | | | | | | |
| Yes | 78 | 56.4 | 21.9 | 15.0 | | |
| No | 80 | 33.8 | 15.0 | 8.4 | 7.88 | 0.005 |
| Stage | | | | | | |
| III a | 73 | 52.7 | 27.0 | 17.6 | | |
| III b | 85 | 38.1 | 14.3 | 11.9 | 3.64 | 0.056 |
| Maximum diameter of tumor(cm) | | | | | | |
| ≤ 5 | 80 | 51.3 | 25.0 | 15.9 | | |
| > 5 | 78 | 38.5 | 12.8 | 7.2 | 4.54 | 0.033 |
| Tumor volume(cm³) | | | | | | |
| ≤ 90 | 86 | 48.8 | 23.3 | 14.8 | | |
| > 90 | 72 | 40.1 | 13.9 | 7.6 | 3.90 | 0.048 |
| Short-term curative effect | | | | | | |
| CR | 36 | 38.9 | 25.0 | 22.2 | | |
| PR | 94 | 53.4 | 23.9 | 12.1 | | |
| SD | 24 | 33.3 | 0.0 | 0.0 | 48.02 | 0.000 |
| PD | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | |
| Dose(Gy) | | | | | | |
| > 66 | 62 | 54.8 | 30.7 | 23.9 | | |
| ≤ 66 | 96 | 40.6 | 11.5 | 3.9 | 8.82 | 0.003 |

表 5 158 例非小细胞肺癌患者的多因素分析
Table 5 Multivariate analysis in the 158 cases
of non-small cell lung cancer patients

| Variable | B | SE | Wald | P | Exp(B) |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Tumor volume | 0.435 | 0.219 | 3.936 | 0.047 | 0.647 |
| Chemotherapy | 0.539 | 0.200 | 7.237 | 0.007 | 0.584 |
| Treatment time | 0.662 | 0.223 | 8.808 | 0.003 | 1.939 |
| Short-term curative effect | 0.307 | 0.153 | 4.015 | 0.045 | 1.359 |

2.4 放疗不良反应

全部患者均顺利完成治疗计划。全组 ≥ 2 级放射性食管炎 25 例,占 15.8%,其中 2 级 19 例(12.0%),3 级 6 例(3.8%),HRT 组 16 例(包括 3 例 3 级),CRT 组 9 例,两组患者相比差异无统计学意义($\chi^2 = 3.255, P = 0.071$)。发生 ≥ 2 级放射性肺炎 62 例,占 39.2%,其中 HRT 组 34 例(45.3%),CRT 组 28 例(33.7%),两组患者相比差异无统计学意义($\chi^2 = 2.223, P = 0.136$)。全组晚期肺纤维化 27 例,占 17.1%,HRT 组 15 例(20.0%),CRT 组 12 例(14.5%),两组患者相比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.854, P = 0.355$)。

2.5 死亡情况

至随访日期有 140 例死亡,其中 101 例死于肿瘤相关原因;31 例死于非肿瘤相关因素,另有 8 例死亡原因不详。其中失败原因仅为局部复发者 31 例;仅为远处转移者 51 例;局部复发加远处转移者 19 例。

3 讨论

近年来,大分割放疗在早期 NSCLC 治疗上,取得了较好疗效^[1-3],大分割指的是单次剂量 > 2 Gy,可以一次或几次分割,临床应用大分割治疗方案时,为增加肿瘤细胞的杀伤,分次的时间应足够长,以获得充分的细胞再氧合和再分布效应。关于 NSCLC 在放射治疗中肿瘤细胞何时开始加速再增殖,尚无明确结论。鉴于 NSCLC 同样为上皮来源的肿瘤,推测 NSCLC 的加速再增殖也可能出现于常规放射治疗的中后疗程。因此,在研究中笔者采取在常规放射治疗 3 周后用大分割照射的方法,企图在短期内给予较高剂量照射,通过提高照射总剂量、提高分割剂量、缩短总疗程的方法达到提高肿瘤局部控制率的目的,以改善治疗效果。目前大分割放疗应用于中晚期非小细胞肺癌报道较少。周同冲等^[4]对 98 例 III 期 NSCLC 患者进行大分割放疗同期化疗,总有效率 82.65%;1、2 年生存率分别为 77.55%、56.12%。唐求等^[5]对 74 例 III 期 NSCLC 患者行单次大分割治疗,结果表明全组患者中位生存时间为 18.9 月,1、2 年生存率分别为 76.2%和 47.2%。本

组 75 例行大分割放疗的患者总有效率为 86.6%,1、3、5 年生存率分别为 54.7%、24.0%及 14.7%,中位生存期 14 月,与以上报道相比稍低,可能是因为本组 75 例大分割患者不是全程大分割,患者的等效生物剂量低于全程大分割患者。

研究报告认为肿瘤体积为患者预后影响因素之一,Etiz 等^[6]对 147 例接受根治性放疗的 NSCLC 患者进行了研究报告,其结果表明肿瘤体积大小为患者的独立性预后影响因素。本组病例按肿瘤体积分为 $\leq 90 \text{ cm}^3$ 和 $> 90 \text{ cm}^3$ 两组,1、3、5 年生存率差异有统计学意义;多因素分析也显示为独立性预后影响因素。Rengan 等^[7]同样认为肿瘤体积为 NSCLC 患者预后影响因素,并认为与患者接受的总剂量有关,在 72 例肿瘤体积 $> 100 \text{ cm}^3$ 的 NSCLC 患者中,按剂量分组,结果表明低于 64 Gy 组(37 例)和大于 64 Gy 组(35 例)患者中位生存时间分别为 15 月和 20 月,差异有统计学意义,多因素分析结果表明总剂量和肿瘤体积为影响预后的重要因素;并认为每提高 10 Gy 的总剂量有降低 36.4%局部失败的可能。Perez 等^[8]报道了不同总剂量的放射治疗结果,研究表明总剂量分别为 40、50、60 Gy 照射,其 2 年生存率分别为 11%、19%和 19%。据估计消灭一直径 5 cm 的 NSCLC 需要 80~90 Gy 剂量,甚至 100 Gy 的剂量。由于正常的肺组织是放射中度敏感器官,为放疗剂量限制性因素,常规放射治疗是不可能达到 80~90 Gy 这一高剂量的。因此要提高 NSCLC 放射治疗的局部控制率,必须改进放射治疗的技术。根据放射生物学研究的结果,可从两方面解决这一问题:一是缩短放射治疗总疗程,以减少肿瘤细胞发生加速再增殖的时间;二是在肿瘤细胞出现加速再增殖时,给予比常规放射治疗更高的剂量,以抑制肿瘤细胞的再增殖。Belderbos 等^[9]认为对体积小的肿瘤行大剂量放疗,能提高患者的局控率及生存率。肺癌放疗中存在着明显的剂量效应关系,研究表明增加放疗剂量与局部控制率的提高有直接关系^[10]。因此要提高局部控制率来提高远期生存率和生活质量,就需要提高对局部控制起重要作用的放疗剂量。本研究单因素分析结果认为放疗剂量为患者的预后因素,而在多因素分析中并未显示显著性意义,可能与本组大分割患者的等效生物剂量并未大幅度提高有关。到目前,合理的时间-剂量-分割模式仍在探讨之中。

通过延长治疗时间来提高照射剂量是不可取的,不利于患者局控率和生存率的提高,相关文献^[11]报道认为,治疗时间超过 6 周后,每延长 1 天时间生存率将减少 1.6%,这与头颈部肿瘤放疗时间延长使局控率下降是一致的。而通过高分割放疗,可将常规分割的放疗时间缩短,从而在提高治疗

比的同时缩短了患者的治疗时间,使肿瘤细胞的加速再增殖可能减少,有利于患者局控率的提高。本研究表明高分割组患者治疗时间为 26~56 天,中位治疗时间为 42 天,而常规分割组患者治疗时间为 35~70 天,中位治疗时间为 48 天。本研究两组患者治疗时间长短为独立预后影响因素。NSCLC 患者除去局部因素外,转移是其主要失败原因,所以联合化疗是不能手术的中晚期 NSCLC 的标准治疗方案。Meta 分析证实联合化疗增加了疗效,2 年绝对生存率提高 3%,5 年提高 2%^[12],且有研究表明同步放化疗较序贯放化疗延长患者中位生存时间 2~3 月^[13]。本组行化疗者 78 例,占 49.4%,且化疗患者在本研究组取得了较好的疗效。目前关于大分割放疗联合化疗的相关报道较少,但取得了较好的疗效^[4-5],Uitterhoeve 等^[14]研究表明单次 275 cGy,24 次,总剂量 66 Gy,联合化疗是可行的,并能取得一个好的局控率和生存率。

总之,单次大分割放射治疗与常规分割相比,缩短了患者的治疗时间,提高了患者的治疗增益比和局控率。本研究不足之处:(1)行大分割患者前程放疗采用常规分割,处方剂量为 30~34 Gy,对患者的放疗剂量有一定的影响,可能会影响患者的疗效,且大分割组患者数量较少,对统计结果有一定的影响;(2)本研究为回顾性分析,在选择病例时不可避免存在偏差;(3)本组患者接受化疗的病例数较少,可能影响了患者的总体生存率。要得到更准确及全面的结论需进一步行大宗病例的前瞻性随机研究。

参考文献:

- [1] Xiu X, Deng X, Li MY, et al. Clinical analysis of 3DCRT for early stage non-small cell lung cancer[J]. *Zhonghua Fang She Yi Xue Yu Fang Hu Za Zhi*, 2007, 27(1): 73-5. [修霞, 邓湘, 李明显, 等. 早期非小细胞肺癌三维适形放疗治疗的疗效[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(1): 73-5.]
- [2] Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, et al. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 374-81.
- [3] Fritz P, Kraus HJ, Blaschke T, et al. Stereotactic, high single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer(NSCLC) using four-dimensional CT scans for treatment planning[J]. *Lung Cancer*, 2008, 60(2): 193-9.
- [4] Zhou TC, Lin XD, Cheng Z. Three dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy combined with chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2004, 31(8): 498-500. [周同冲, 林晓丹, 成拯. 大分割三维适形放疗联合化疗治疗 III 期非小细胞肺癌疗效分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2004, 31(8): 498-500.]
- [5] Tang Q, Yang KY, Wang P, et al. Three dimensional conformal hypofractionated high dose radiotherapy combined with low dose density chemotherapeutic regimen for 72 cases of stage III non-small cell lung cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2006, 33(6): 453-4. [唐求, 杨坤禹, 王鹏, 等. 大分割三维适形放疗联合低剂量密集式化疗治疗 III 期非小细胞肺癌 72 例临床分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2006, 33(6): 453-4.]
- [6] Etiz D, Marks LB, Zhou SM, et al. Influence of tumor volume on survival in patients irradiated for non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(4): 835-46.
- [7] Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3): 741-7.
- [8] Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group [J]. *Cancer*, 1982, 50(6): 1091-9.
- [9] Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K, et al. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 126-34.
- [10] Choi N, Baumann M, Flentje M, et al. Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status[J]. *Lung Cancer*, 2001, 31(1): 43-56.
- [11] Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(1): 23-33.
- [12] Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a Meta analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trials Non-small cell lung cancer collaborative group [J]. *BMJ*, 1995, 311(7010): 899-909.
- [13] Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer; Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 5910-7.
- [14] Uitterhoeve AL, Belderbos JS, Koolen MG, et al. Toxicity of high-dose radiotherapy combined with daily cisplatin in non-small cell lung cancer: results of the EORTC 08912 phase I/II study[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(5): 592-600.

[编辑: 黄国玲; 校对: 杨 卉]