

• 专家述评 •



[专家简介] 李文辉, 医学博士, 二级教授, 博导。云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院/云南省癌症中心副院长、云南省肿瘤放射治疗研究中心主任、国务院特殊津贴专家、云岭学者、云岭名医、云南省突出贡献优秀专业技术人才、云南省医学领军人才、美国(芝加哥)伊州大学癌症中心博士后研究员。中华医学会放射肿瘤治疗学分会常务委员、中国医师协会肿瘤放射治疗分会常务委员、中国抗癌协会肿瘤放射治疗专委会委员、西部放射治疗协会副理事长。4 个省级专委会第一届主任委员(省医学会放射肿瘤治疗学分会、医师协会肿瘤放射治疗分会、抗癌协会肿瘤放射治疗专委会、医院协会肿瘤专委会)。主

持国家自然科学基金 2 项、国家重点研发计划子课题 1 项、省重点项目 3 项、其他省厅级项目 20 项。获云南省科技进步三等奖 2 项。发表论文 150 余篇, 其中 SCI 收录 30 篇(影响因子 > 80), 编写专著 8 部。

从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题*

李文辉[△]

650118 昆明, 云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院/云南省癌症中心 放射治疗中心

[摘要] 局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题还不止于放疗技术和放射生物学, 更包括证据基础上的临床因素、生存期与生存质量等实际问题。肿瘤分期、综合治疗原则、全程管理、干预药物和精细化的靶区定义与照射技术等因素影响照射剂量。放射生物学原理指导下的“中间剂量”与更高剂量照射的探讨也提示利用图像引导放射治疗、四维放疗技术和深吸气屏气等最新精细化放射治疗技术, 可以严格限制危及器官照射剂量, 减少相关毒性, 有利于更高剂量的个体化的放射治疗。

[关键词] 非小细胞肺癌; 放射治疗; RTOG 0617

[中图分类号] R734.2; R730.55 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.06.001

引文格式: Li WH. Radiation therapy dosage for locally advanced non-small cell lung cancer based on clinical practice [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(6): 457-462. [李文辉. 从临床实践因素再论局部晚期非小细胞肺癌放射治疗的剂量问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 457-462.]

Radiation Therapy Dosage for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Based on Clinical Practice

Li Wenhui

Department of Radiation Oncology, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, Yunnan, China

Corresponding author: Li Wenhui, E-mail: wenhuili64@aliyun.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81660504).

[Abstract] The issue on radiation dosage on locally advanced non-small cell lung cancer is related not only to radiotherapy techniques and radiation oncology but also clinical factors based on the evidence, life span and qualities of life and so on. Those, such as tumor Staging, principles of comprehensive treatment, full managements, intervention drugs and refined target definition and irradiation techniques, etc. can influence on radiation dose. The investigations on the intermediate or the higher radiation doses guided by the principles of radiobiology suggested that it is benefit of a higher dose individualized radiation therapy via fine irradiation techniques, eg. Image-guided radiation therapy, 4-dimensional radiotherapy and deep inhalation breath hold technique to strictly limiting irradiation exposure to organs at risk and reduction of related toxicity.

[收稿日期] 2020-04-13

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81660504)

[通讯作者] [△]李文辉, E-mail: wenhuili64@aliyun.com

[Key words] Non-small cell lung cancer; Radiation therapy; RTOG 0617

局部晚期非小细胞肺癌 (locally advanced non-small cell lung cancer, LA-NSCLC) 放射治疗目前采用 60Gy 的“标准剂量 (standard dose, SD)”主要来源于 RTOG 0617 试验结果,笔者曾经两次论述 SD 与放疗技术和放射生物学的关系问题^[1-2],指出临床实践过程中的放射治疗剂量个体化差异还应该从放射治疗技术和放射生物学的层面与角度具体考虑。本文试图进一步说明临床医生不能目无患者只讲“证据”与“规范”或者目无全身只讲局部治疗与手段,应该包括在证据基础上更多的临床因素、生存期、生命与生存质量的关系等。要首先对患者和病情进行评价与预后评估,然后才能考虑证据和更多综合因素基础上的个体化综合治疗与放射治疗。

1 临床实践综合因素影响放疗个体化设计

放射治疗科医生经常会更多地针对局部占位、破坏、症状和近期控制,强调 LA-NSCLC 患者“靶区如何勾画”、“照射剂量多少”,忽略全身评价与长远效应。其实,治疗决策与预后评估中,肿瘤 (TNM) 分期、综合治疗原则、全程管理、多种手段的应用、干预药物、放射增敏与防护……都要认真考虑。2 500 多年前,“西方医学之父”古希腊希波克拉底就强调,要正确地理解医学,“一定要考虑到一年中四季的影响,以及四季的不同。注意到风、寒冷和温暖,国家和地域的差别”,也“必须观察人如何生存、有何喜好、吃些什么、喝些什么、是否进行身体锻炼、是否懒惰、粗俗……找准位置,对症下药”^[3]。

这些谆谆教导,至今应该依然有存在价值。近几年,肿瘤界十分重视肿瘤患者“全程管理”和多种手段应用。特别是 LA-NSCLC 等晚期肿瘤患者,年龄、卡氏评分、吸烟、肺功能、危及器官、干预药物、全身总受照剂量、营养、季节、地域性差别、气候、雾霾、内科处置能力……都会影响到病情状况和生存期长短。春夏季与秋冬季,空气质量良好、风调雨顺的云贵地区与风沙、雾霾严重的京津冀等地,呼吸道感染、疾病情况明显不同,肺癌放射治疗中的放射性肺炎也就存在效应差别。

放射治疗科医生“重局部、轻全身”的另一个常见表现是:单纯强调病症局部的照射剂量规定、均匀性和适形度,以及各种“指南、规范”提到的心、肺和食道等的 V_5 (5Gy 照射体积,下类同)、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、危及器官平均剂量……局部放射损伤效应,忽略全

身总受照剂量。但放射生物学原理则认为,射线影响生物体并导致个体死亡还有一个重要因素是照射剂量和照射体积的关系。照射体积大小、全身总受照剂量多少影响到生物体的营养、免疫及血液系统功能,这很关键。局部照射 60 Gy、80 Gy、100 Gy……甚至更高,如果体积不大,主要是局部损伤表现,但如果哺乳动物一次性全身照射 5 Gy 就会导致半数死亡,小鼠等生物体全身照射超过 8 Gy,则死亡率明显增加^[4]。

再者,LA-NSCLC 患者放射治疗前期、中期与结束后的全程管理和其他干预因素,流感季节、综合医疗等内科处置能力与水平,护理与生活照顾、心理……等因素,在 RTOG 0617^[5] 等临床试验中不太可能全面涵盖设计,只有在真实世界中认真分析、思考。

2 放射治疗精细化影响照射剂量高低

放射治疗的根本目的是:正常组织与重要器官的最小照射与损伤前提下的肿瘤局部高控制率。精确放射治疗时代,对于 LA-NSCLC 就是要放射毒性最小化的适度高剂量 (high dose, HD) 精确放疗。按照这样的原则,放射计划没有最好,只有更好。

2.1 尽量减少危及器官照射

一个好的放射治疗计划不应该是心、肺、食管等 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、危及器官平均剂量等简单地达到“指南”或“规范”要求即可。如非小细胞肺癌美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南^[6] 要求放射治疗肺 $V_5 \leq 65\%$ 、 $V_{20} \leq 35\%$ 、肺平均照射剂量 ≤ 20 Gy; 心脏 $V_{40} \leq 80\%$ 、心脏平均照射剂量 ≤ 35 Gy; 食管平均剂量 ≤ 34 Gy……放射治疗医生与物理师不能只求“达到”,而应该追求更合理的计划指标,努力达到更低的剂量水平,如肺 $V_5 \leq 60\%$ 、 $V_{20} \leq 30\%$ 等。并在整个精确放射治疗过程:定位、固定、扫描、靶区勾画、计划、复位、验证、实施投照和重复……中都要精确,要考虑到 CT 扫描层厚,更多地使用图像引导放射治疗 (image-guided radiation therapy, IGRT)、调强放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 精确技术,减少三维适形放疗 (3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT) 技术,确保运动减少、摆位重复性好。如此,RTOG 0617 试验许多部分都没有能够考察,也就是临床实际突破了 RTOG 0617 试验

前置条件后,其“SD(60Gy)优于 HD(74Gy)”的结果也就不复存在,需要放射治疗医生个体化考虑。

2.2 放射治疗靶区勾画应该小而精确

LA-NSCLC 规范化的放射治疗靶区定义是应该明确大体靶区(gross target volume, GTV)、临床靶区(clinical target volume, CTV)、内靶区(internal target volume, ITV)和计划靶区(planning target volume, PTV)的要求。然而,越来越多的临床试验和报道证明 LA-NSCLC 放射治疗靶区定义省略 CTV 是可行的^[7-9]。云南省肿瘤医院放射治疗中心同样是 GTV 勾画后考虑到靶区活动度情况,直接设定 ITV,最后形成 PTV。

摒弃 LA-NSCLC 放射治疗 CTV“鳞 6(mm)腺 8(mm)”外扩概念是有依据的。其外扩 CTV 原文证据来自于 2000 年《国际放射肿瘤学物理学和生物学杂志》Giraud 等^[10]报道,70 例肺癌患者手术标本 354 个切片镜下浸润情况,腺癌 176 个切片,鳞癌 178 个切片,标本固定后的肉眼观察与镜下所见作为测量指标,得出结论:肺鳞癌肉眼边界外扩 6 mm 即可包括 95% 标本的镜下病灶,即“CTV”;肺腺癌肉眼边界要外扩 8 mm 才可以包括 95% 标本的镜下病灶。仔细研究发现,该结论无法指导 LA-NSCLC 放射治疗靶区定义。首先,是小样本统计,仅 70 例患者;其次,既然是手术标本,必定大多数是早中期肿瘤,不能代表晚期肿瘤;第三,切除标本的肉眼与镜下所见与活体实践情况存在差异。最后,作者混淆了“CTV”概念,认为 CTV 就是镜下所见,然而,根据国际辐射单位和测量委员会(International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU) 50 号(ICRU50 #)和 62 号(ICRU62 #)文件规定^[11-12],CTV 是指“GTV 基础上可能还有的肿瘤播散组织”,这种播散可以是检查到的,也可以是技术手段检查不到但容易复发的组织部分。这样,“镜下所见”就不是完整的 CTV 概念。

LA-NSCLC 放射治疗 CTV 靶区定义更合适的证据是 2001 年 Chan 等^[13]的研究,发现 LA-NSCLC 影像学与病理学表现关系是“大包块、小癌灶”(表 1),并可以忽略多数“毛刺征”。指出影像学包块越大,实际病理检测出来的肿瘤组织病灶比例越小,很多“毛刺征”,特别是粗毛刺,并不是肿瘤侵犯。

更多、更精确的生物影像工具,如正电子发射计算机断层显像(positron Emission Tomography-computed tomography, PET-CT)检查也提示 GTV (PET-CT) 小于 GTV (CT)。所以 CT 影像工具定义 LA-NSCLC

放射治疗 GTV 和 CTV 时就应该更小、更严控。正是由于这些不确定因素, RTOG 0617 试验美国和加拿大 185 个机构里的 544 例合格入组患者靶区勾画就难以“标准化”^[1-2]。真实世界中欧美医生放射治疗靶区勾画差异很大^[1-2],也侧面反映出中国医生之间可能同样存在差异。

表 1 非小细胞肺癌 CT 与病理定义 GTV 和 CTV 范围比较 (mm)

标本	CT 定义范围	镜下定义范围	镜下定义 + 炎性病变范围
1	2.63	2.47	4.63
2	6.07	3.14	5.72
3	8.81	4.33	6.01
4	21.21	17.53	20.63
5a	32.67	19.53	28.36
5b	33.23	20.88	29.53
5c	46.02	22.01	31.31

2.3 应用深吸气屏气(deep inhalation breath hold, DIBH)技术使得放射治疗更加精细

DIBH 是指在深吸气末屏住呼吸,同时给予放射治疗。LA-NSCLC 放射治疗过程中,IMRT 技术优于三维适形放射治疗,IGRT、4D 放射治疗优于静态 IMRT 技术。但这些技术实施均需要先进、精密的特殊放疗技术与质控设备,保证剂量检测、系统误差、摆位误差等治疗质量控制与保证(quality assurance and quality control, QA & QC)的精确性。DIBH 却相对最简单方便,也最重要,它不需要较多特殊设备,只要在较简单设备帮助下,患者深吸气后憋住气一定时间就行。专著普遍认为,该方法最大的弊端是肺癌患者多数存在肺功能不全,憋气时间很短的问题,所以,实际中使用的机构和医生不多。然而,云南省肿瘤医院对 21 名晚期肺癌患者测试证明多数在 30 秒以上,基本满足 CT 快速检查或静态 IMRT 一次固定野照射的需要(表 2)。

其次,常规自由呼吸(free breathing, FB)条件下与 DIBH 条件下的 CT 和 PET-CT 检查,结果发现也不一样。Meirelles 报道^[14],肺癌患者 FB 条件下 CT 检查发现病灶数 33 个, DIBH CT 检查则发现病灶数 63 个,近一倍的差别。而且能发现很小的病灶,微小结节从 22 个增加到了 49 个。FB 与 DIBH 不同技术条件下的 CT 或 PET-CT 影像质量、纹理、肿块的清晰度、大小、炎性表现等也完全不一样, DIBH 时影像检查更好,技术既简单,又容易得到比较真实的结果。提示放射治疗科医生接诊患者阅读胸部 CT 等影像资料,或者摆位获取定位 CT 扫描片时,

需要特别注意扫描是否在 DIBH 条件下进行。但如果放射治疗定位 CT 是在 DIBH 条件下进行的,随后整个患者放射治疗过程包括靶区勾画、复位、验证和投照均需要满足 DIBH 这一条件,应该考虑到其可行性。

包括 PET-CT 检查,FB 与 DIBH 状态下 SUV 值也不同^[14],而 ACRIN 6668/RTOG 0235 试验一系列报道不同的 (standard uptake value, SUV) 值与放射敏感性反应有关,放射治疗预后不一样^[15-17]。以此为依据,SUV 值变化可以指导放射治疗的个体化剂量选择。DIBH 技术还有利于鉴别肿瘤定位与诊治。如图 1 提示,同一个患者 FB 与 DIBH 状态时肿瘤不同位置表现,FB 状态时肿瘤局限于肺内,DIBH 状态时肿瘤扩散转移在肋骨。这种不同的肿瘤位置

甚至会造成分期的完全不同,预后的不同,最终临床决策和治疗技术都会有差异,因为放射治疗靶区勾画、治疗计划和照射时都应该考虑分期、全身状况、生存期和综合治疗。针对 LA-NSCLC 晚期肿瘤患者,首先要做的是评价患者病情状况和生存期长短,生存期 1~2 年或更长时间的患者与仅仅 3~4 月者比较,靶区勾画肯定不一样,肿瘤局部杀灭与正常组织、重要器官保护和剂量要求也会有不同的侧重。有时为了保证生活质量和避免损伤,可以牺牲一些靶区的精准性或者降低照射剂量;有时又希望更多、更久的局部控制,证据基础上应该个体化设计,所以,根据 RTOG 0617 结果设定 SD 为 60 Gy 往往就不切合实际。

表 2 21 例晚期肺癌放射治疗患者呼吸屏气评估

编号	性别	年龄	诊断	屏气/秒	编号	性别	年龄	诊断	屏气/秒
1	男	64	右肺癌	27	12	男	59	右肺鳞癌	30
2	男	42	左肺癌术后	51	13	男	43	左肺鳞癌术后	30
3	男	57	右肺鳞癌术后	27	14	男	42	右肺癌	40
4	女	64	左肺腺癌	50	15	男	48	左肺鳞癌	20
5	男	63	右肺鳞癌	27	16	男	57	左肺癌	24
6	男	40	左肺鳞癌	18	17	男	59	左肺癌	26
7	男	67	左肺癌术后	21	18	女	57	左肺癌脑转移	47
8	女	41	左肺肺癌	71	19	男	37	右肺癌	17
9	男	54	左肺癌脑转移	55	20	男	59	右肺上叶鳞癌	35
10	男	68	左上肺鳞癌	25	21	男	58	右肺癌	30
11	男	68	左肺鳞癌	40					

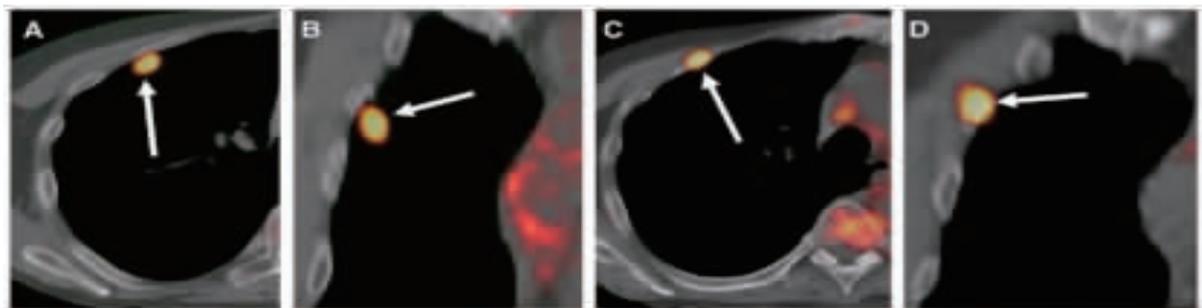


图 1 FB 与 DIBH 状态时 PET/CT 检查同一肿瘤不同位置表现

A 和 B 为临床自由呼吸时横断和冠状显像,病灶浓聚位于右肺上叶,箭头所示;C 和 D 为 DIBH 时横断和冠状显像,病灶浓聚位于右侧第三肋骨,箭头所示。明显提示标准 FB 时 PET/CT 检查的位置偏差。

以上这些因素 RTOG 0617 试验都没有涉及,说明 LA-NSCLC 放化同期治疗 SD 是 60 Gy 的应用还要注意前提与技术限定。RTOG 0617 临床试验结果的技术基础是 3D-CRT 和 IMRT,没有呼吸门控与屏气技术,没有四维放射治疗 (four-dimensional radiation therapy, 4DRT)、IGRT、DIBH 和生物影像引导

的放射治疗 (biologic guided radiation therapy, BGRT)。近年来,在靶区定义过程中,根据 PET/CT 检查 SUV 值大小勾画肿瘤 GTV,开展 CT 结合 MR 和/或 PET 影像融合技术,精确度更加提高,预后判断,个体化放射剂量指导也有更多依据。

3 中间剂量 (intermediate dose, ID) 探讨与放射生物学原理的指导

SD(60 Gy) 主要来源, 即 RTOG 0617 试验仅仅探讨了在三维适形放疗 (three dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT) 和 IMRT 治疗时 SD(60 Gy) 和 HD(74 Gy) 的疗效优劣问题。人们自然要问, 试验考察之外的其他剂量如何, 比如二者的 ID 是否会有不同? 2015 年 Rodrigues 等^[18] 以 RTOG 0617 试验 SD(60 Gy) 和 HD(74 Gy) 为基线, 倾向评分匹配法比较分析 13 个放疗机构 1 274 例 III 期非小细胞肺癌患者同期放化疗 SD 和 ID 组疗效。配对比照 SD 组和 ID 组 60 个月总生存率无统计学差异 ($P=0.594$), 但是 15 个月后两个组的总生存率比较, ID 组有较好趋势, III ~ V 级肺毒性也较高。文章结论是 ID 组总生存率较 SD 组无改善, 反而 III 或更高级肺毒性增加, 随访 15 个月后生存曲线分开提示 ID 组总生存率可能获益。解读该结论仍然需要考虑到放射治疗精确性与危及器官毒性耐受损伤的因素, ID 组肺毒性增加导致总生存率下降抵消了肿瘤局部控制效果不能排除。

笔者在《放射生物学因素对局部晚期非小细胞肺癌放射治疗剂量的影响》^[2] 一文中指出, 传统放射生物学认为随着照射剂量增加, 生物学效应提高, 放射治疗就是追求最好的控制肿瘤而最小的正常组织损伤。早期证据也提示, 肺癌患者肿瘤控制率随放射生物效应剂量增加而提高 (图 2)^[19-20]。

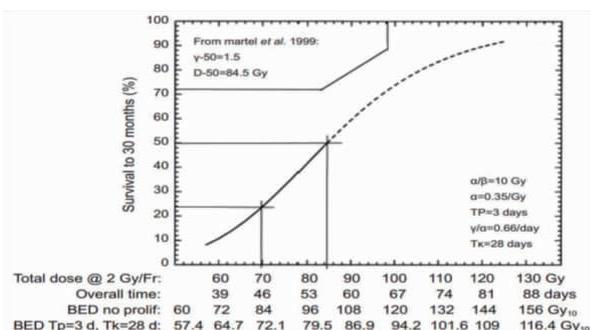


图 2 放射生物效应剂量与肿瘤控制可能性

密西根大学非小细胞肺癌剂量早期爬坡实验研究提示剂量效应呈 sigmoidal 函数关系。

2014 年 Kong 等^[20] 就 LA-NSCLC 放疗剂量效应做综述, 基本观点是早期肺癌患者 HD 放疗明显获益, 而局部晚期肺癌患者 HD 放疗临床获益受到 RTOG 0617 结果挑战, 主要原因是 HD 放疗的治疗相关毒性。可见, 精确放射治疗依然应该遵循放射生物学效应原理和更加的技术精细化, 在靶区更加

精细化、严格限制危及器官照射后, 个体化 HD 放疗是可行的, 这就提示不能盲目执行 RTOG 0617 试验结果的 SD(60 Gy)。

4 总结

RTOG 0617 试验得出 LA-NSCLC SD(60 Gy) 的结果对于临床实践有普遍的指导意义, 有利于放射治疗的标准化和规范化, 2013 年进入 NCCN 指南至 2019 最新版本^[6] 一直沿用。但结合临床实践仍有许多值得思考的问题, 对其分析、点评持续不断, 发酵至今, 可以说既是经典, 又是热点。仅检索 2016 年以来 Pubmed 至少又有 20 篇关于 RTOG 0617 试验的文章。如何考虑 LA-NSCLC 放化疗同期的放疗剂量依然是焦点, 试验结果对 LA-NSCLC 放化疗同期的高低放疗剂量之争还未能划上“句号”, 它的最大贡献不是一项结论, 而是一系列问题。该试验考察的是 IMRT 和 3DCRT 技术条件下 SD(60 Gy) 和 HD(74 Gy) 照射疗效优劣, 后者带来更多的心、肺、食管毒性, 密西根大学孔凤鸣教授最近提出还有心包毒性和心包积液^[21], 都可以导致死亡率增加, 其中 IMRT 适形度、精确度好于 3DCRT, 放射毒性更小。在解读和遵循指南实践时, 既应该以证据为基础, 又要充分考虑临床综合因素、放射生物学指导、放疗技术和 QA & QC。特别是最新技术, 如 IGRT、4D-RT 和 BGRT 的应用后, 应该以危及器官限制照射最小化为原则, 更多地个体化设计放疗剂量与照射分割方式。另外, DIBH 技术是一个简单实际有效的方法, 值得推广应用。

关于放射治疗毒性, 放射治疗学家通常普遍关注的是肿瘤周围危及器官, 以放射治疗计划 DVH 工具评价。“指南”或“规范”都设定一定剂量照射的器官体积 (V_x), 如 V_5 、 V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} ……以及器官平均受照剂量上限要求。但放射治疗医生与物理师不能简单追求“达到指南(上限)要求”即可, 应该精益求精, 尽力优化减少危及器官照射, 在允许的条件下努力追求“最精技术、最小毒性、最佳适型”的 HD 精确放疗。同时, 关注局部也要关注全身, 关注疾病也要关注患者, 不能忽略患者对放射治疗的全身耐受性和照射总体积与总剂量。要非常重视 LA-NSCLC 患者全身营养支持, 否则营养不良, 恶性消瘦, 体能下降……恶液质、感染、电解质紊乱等一系列并发症接踵而至, 无可救药。最后, 还是以希波克拉底思想体系自然主义精神结束: 多一些实践, 少一些教条^[3]。

[参考文献]

- [1] 李文辉,王丽,柏晗,等. 试论放疗技术因素对局部晚期非小细胞肺癌放射治疗剂量的影响[J]. 医学与哲学,2019,40(19):77-81.
- [2] 李文辉,常莉,王丽,等. 从放射生物学角度析辨局部晚期非小细胞肺癌的放射治疗剂量[J]. 医学与哲学,2019,40(9):20-24.
- [3] [英]罗伯特·玛格塔. 医学的历史[M]. 李城,译. 太原:希望出版社,2003.
- [4] 沈瑜,糜福顺. 肿瘤放射生物学[M]. 北京:中国医药出版社,200:344-345.
- [5] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*,2015,16(2):187-199.
- [6] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4. 2018) [EB/OL]. <http://guide.medlive.cn/guideline/15462>. 2018-04-26.
- [7] 赵丹,傅小龙,王绿化,等. 病例为基础的局部晚期 NSCLC 靶区勾画共识与争议[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2017,26(9):985-991.
- [8] 梁香存,余荣,石安辉,等. III期非小细胞肺癌调强放疗省略临床靶区外扩区域的回顾性分析[J]. 肿瘤,2015,35(6):675-682.
- [9] Xia F, Zhou L, Yang X, et al. Is a clinical target volume (CTV) necessary for locally advanced non-small cell lung cancer treated with intensity-modulated radiotherapy? [J]. *J Thorac Dis*,2017,9(12):5194-5202.
- [10] Douglas Jones, Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2000,48(4):1015-1024.
- [11] Jones DICRU report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy[J]. *Med Phys*,1994,21(6):833-834.
- [12] ICRU Report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50) [S]. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda. 1999:33:1-51.
- [13] Chan R, He Y, Haque A, et al. Computed tomographic-pathologic correlation of gross tumor volume and clinical target volume in non-small cell lung cancer: A pilot experience [J]. *Arch Pathol Lab Med*,2001,125(11):1469-1472.
- [14] Meirelles GS, Erdi YE, Nehme SA, et al. Deep-inspiration breath-hold PET/CT: Clinical findings with a new technique for detection and characterization of thoracic lesions [J]. *J Nucl Med*,2007,48(5):712-719.
- [15] Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: Results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial [J]. *J Clin Oncol*,2013,31(30):3823-3830.
- [16] Ohri N, Duan F, Machtay M, et al. Pretreatment FDG-PET metrics in stage III non-small cell lung cancer: ACRIN 6668/RTOG 0235 [J]. *J Natl Cancer Inst*,2015,107(4):djv004.
- [17] Bazan JG, Duan F, Snyder BS, et al. Metabolic tumor volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small cell lung cancer treated in ACRIN 6668/RTOG 0235 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2017,44(1):17-24.
- [18] Rodrigues G, Oberije C, Senan S, et al. Is intermediate radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer beneficial? A multi-institutional propensity score matched analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2015,91(1):133-139.
- [19] Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*,1999,24(1):31-37.
- [20] Kong FM, Zhao J, Wang JB, et al. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*,2014,6(4):336-347.
- [21] Xue J, Han C, Jackson A, et al. Doses of radiation to the pericardium, instead of heart, are significant for survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*. 2019,133:213-219.