

放疗期间危及器官中的亚结构保护新策略

李俊玉, 李 莹, 谭文勇

Novel Strategy for Sparing Substructures in Organs at Risk during Radiation Therapy

LI Junyu, LI Ying, TAN Wenyong

Department of Radiation Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Corresponding Author: TAN Wenyong, E-mail: tanwyym@hotmail.com



Abstract: During radiotherapy, for a single organ, the anatomical and spatial heterogeneity to radiation response is usually not taken into consideration. With the development of imaging, radiation techniques and radiobiology, intensity-modulated radiotherapy may spare functional substructures in the organs. In this review, various critical functional structures were addressed and these functional substructures including the critical brain structure, neural nuclei and nerve fiber tracts in the central nervous system, head and neck structures related to radiation-induced salivary and swallowing dysfunction, and functional substructures in lung and heart. During intensity-modulated radiotherapy, the dose-volume constraints could be set individually to minimize the radiation dose and(or) irradiated volume of various substructures without compromising the dose coverage to target volume.

Key words: Organs at risk; Intensity-modulated radiotherapy; Substructure; Cardiac protection; Central nervous system tumor; Head and neck cancer; Thoracic tumor

摘 要: 在放疗中正常组织器官各个部位的功能和放疗反应性不同, 其空间异质性未得到充分考虑; 随着影像学、放疗技术和放射生物学的进步, 调强放疗技术可以更好保护危及器官中的重要结构。本文着重分析在调强放疗中保护分析部分重要结构的可行性, 这些重要结构包括: 大脑中重要功能区、神经核团、神经纤维束; 放疗相关唾液腺、吞咽功能障碍相关的头颈部结构; 心脏、肺部的重要解剖结构。在调强放疗中对重要解剖功能区进行定义并设定适当的剂量体积参数进行优化, 可达到在不牺牲靶区剂量的前提下更好的保护危及器官。

关键词: 危及器官; 调强放疗; 亚结构; 心脏保护; 中枢神经系统肿瘤; 头颈部肿瘤; 胸部肿瘤

中图分类号: R730.55 文献标识码: A

0 引言

在放疗过程中, 整个或者部分的危及器官 (organ at risk, OAR) 接受不均的照射剂量导致临床或亚临床上改变。这些变化与OAR的细胞成分、组织及功能亚单位的空间分布有关^[1]。目前, 剂量体积直方图或正常组织并发症概率模型由于没有纳入OAR的解剖功能结构的异质性, 因此不能准确预测放疗相关反应^[1]。随着对OAR自身的异质性的深入了解, 发现了越来越多的解剖功能结构^[2-6]。在肿瘤中, 亚体积 (subvolume) 用来表示肿瘤中缺氧、细胞增殖能力增加及高肿瘤细胞密度的特定区域^[7]。亚单位 (subunit)、亚区域 (subregion) 或亚结构 (substructure) 为同义词,

指OAR内的解剖功能结构^[8-9], 如结直肠包括乙状结肠、直肠、肛门三个亚结构^[8]; 在本文中统一用“亚结构”定义具有相同生物学功能或对放疗反应性相似的解剖功能结构; 并讨论在调强放疗中尽量降低OAR中重要亚结构的照射剂量或体积的新策略, 这些亚结构主要分布在中枢神经系统、头颈部、胸部、心脏、胃肠道及泌尿生殖道。

1 中枢神经系统亚结构 (CNS)

大多数在CNS结构为晚反应组织, 放射反应具有较长的潜伏期^[10]。以前认为所有的脑组织细胞具有相同的放疗敏感度; 目前对CNS的照射反应性的了解进一步加深——不同部位和类型CNS的组织细胞放疗反应敏感度和治疗耐受性均不同; 以及新的照射技术, 如调强放疗或影像引导放疗技术的广泛应用, 使得在放疗设计及实施过程中尽可能保护CNS亚结构的可行性得到证实^[10]。在这一部分, 我们重点讨论脑组织、脑干及脊髓的重

收稿日期: 2013-10-17; 修回日期: 2013-12-24
基金项目: 湖北自然科学基金资助课题 (2013CFB059)
作者单位: 430079武汉, 湖北省肿瘤医院放疗中心
通信作者: 谭文勇, E-mail: tanwyym@hotmail.com
作者简介: 李俊玉 (1988-), 男, 博士, 主要从事放射肿瘤学相关研究

要解剖功能亚结构。

1.1 脑室下区、颗粒下层和海马回

放疗对CNS肿瘤来说是重要的治疗手段。但放疗也会带来一系列并发症，如神经干细胞（neural progenitor cells, NPCs）的损害引起的不可逆的神经缺陷^[10]。在侧脑室侧面的室下区（subventricular zone, SVZ）以及海马齿状回内侧面的颗粒下层（subgranular zone, SGZ）是NPCs所在的2个主要区域^[10]。研究发现SVZ的局部放疗照射可能影响NPCs的增殖及成神经细胞的迁移^[11]，降低SVZ的照射剂量和(或)照射体积则可减少神经干细胞的损伤及放疗相关的神经毒性。也有研究提示增加SVZ的放射剂量可以提高胶质母细胞瘤的预后^[12-13]。可能的原因是NPCs在胶质瘤术后的复发中发挥重要作用^[10]。对于那些SVZ和SGZ中明确没有肿瘤细胞的患者，减少这些重要区域的放疗剂量来降低放疗相关的神经毒性是合理可行的方案。

对于脑胶质瘤或低级别的脑瘤采用调强放疗或立体定向放疗，海马回的物理剂量降低56.7%^[14]。如果两侧海马回的40%体积接受的等效生物剂量大于7.3Gy，可导致产生学习障碍、延迟回忆的长期损害。保护海马回的照射策略已广泛应用于头颈部肿瘤^[15]、脑转移瘤的全脑放疗^[16]及肺癌的预防性脑照射^[17]。小儿中枢神经肿瘤患者如果接受脑部照射，发生诸如记忆力减退、注意力及反应速度下降等神经认知功能障碍的概率比较高^[18]。在脑部放疗中，降低海马回、SVZ、SGZ的照射剂量，能降低长期神经认知后遗症的发生概率^[19]。SVZ定义为侧脑室周围的3~5 mm的区域^[12-13]，目前已经发表了关于海马回在CT和MRI图像上的勾画建议^[20]。上述亚结构的明确定义和计划设计时最佳的剂量体积函数仍需要进一步评价。

1.2 脑干和脊髓

脑干和脊髓是在放疗中最容易受损害的OAR。脑干是由许多的功能神经核组成，如迷走神经背核复合体、极后区及前庭。脊髓包含有很多的有功能的神经纤维束，如皮质脊髓束、背外侧束、内侧纵束、腹侧前庭脊髓束和脊髓丘脑束。通常情况下，脑干和脊髓接受不均匀性照射，其放疗敏感度也存在空间的差异^[21-22]。在脊髓中，外周白质的放疗敏感度较中央的髓质高^[21]。即便是接受相近的物理剂量照射时，不同部位白质的变化也不一致^[22]。放疗相关的神经毒性可能

是由于神经核和神经纤维束受照射引起的。有研究证实脑干^[23]、迷走神经背核复合体^[24]和双侧前庭^[25]的平均剂量与放疗所致的恶心和呕吐相关。因此，可以设计基于神经功能亚结构或神经纤维束的放疗，在这些计划设计中对部分重要的亚结构进行定义、设定适当的剂量体积限制参数、进行合理的评价。

2 头颈部亚结构

与常规放疗相比，调强放疗能够降低头颈部放疗相关毒性反应^[26]，对鼻咽癌来说调强放疗可提高局控率和总生存率^[27]。然而，调强放疗对OAR的保护程度很大程度上取决于正确的选择及准确的勾画OAR及在计划设计时设定合适的剂量体积参数^[28]。头颈部肿瘤放疗后，放疗相关的口干及吞咽困难是影响患者生活质量的主要因素。其他的放疗相关的毒性反应如听力减退、脑坏死、视神经病变、臂丛神经损伤、颅神经麻痹及放射性下颌骨坏死也需高度关注^[29]。

头颈部的OAR主要包括有：脑干、脊髓、视神经、视交叉、内耳、颞叶、下颌骨、腮腺、颞颌关节、口腔和喉^[29]。放疗导致的唾液腺^[30]及吞咽功能障碍^[3]相关组织器官勾画标准已发表，其中放疗相关的唾液腺功能障碍的主要组织器官包括腮腺、下颌下腺、舌下腺、软腭、上下唇的内面和颊部^[30]。放疗相关的吞咽功能障碍主要结构包括上、中、下咽缩肌、环咽和食管入口的肌肉、颈段食管、舌基底部、声门上及声门区喉^[3]。另外，也有指南推荐^[31]关于臂丛神经的勾画及在头颈部调强放疗中的剂量体积限制参数，上述亚结构及相应的解剖边界均可以在轴位CT图像上得到较好的辨认^[3,30-31]。但是腮腺、口腔、喉、内耳、颞叶、视神经、视交叉等在放疗计划设计中的剂量-体积参数和剂量-体积效应需进一步研究^[29,32]。

保护吞咽功能的调强放疗多用于头颈部肿瘤患者，有研究结果显示各种OAR的平均剂量显著降低，治疗相关的吞咽功能障碍的发生概率仅为6.1%^[33]，也有综述证实^[34]保护吞咽功能是调强放疗的优势。在吞咽结构中，咽缩肌尤其是上咽缩肌接受的照射剂量，可以用于预测放疗相关的吞咽困难程度^[35-38]及对生活质量的影响^[39]。目前关于咽缩肌的剂量-体积参数包括：平均剂量^[36-37]，最大剂量（D2，2%的咽缩肌体积所接受的剂量）^[35]及接受55Gy（V55）或65Gy（V65）剂量的体积^[38]。放

疗相关的口干主要与由腮腺和下颌下腺的功能障碍相关^[40]。目前多用腮腺的平均剂量预测腮腺的功能,如果剂量低于26Gy则认为发生放射相关的口干症的概率较低^[29]。腮腺功能的受损可能与其剂量的空间分布有关。有研究利用大鼠模型评估了腮腺的浴缸和淋浴(bath & shower)效应(浴缸是指相对大的体积接受较低的剂量;淋浴是指相对小的体积接受较高的剂量)。如果在优化腮腺空间剂量分布时把腮腺的“浴缸和淋浴效应”考虑在内,可能会更好的保护腮腺功能^[41]。

3 胸部亚结构

放射性肺损伤包括放射性肺炎及放射性肺纤维化,是胸部放疗的主要限制性毒性反应。目前有许多模型来预测放射性肺炎的发生,这些模型都是根据患者的情况(如年龄、吸烟史、肿瘤位置、PS评分及性别);治疗的情况(如化疗方案、照射剂量、照射体积)及照射的剂量体积因素^[42-43]。这些研究结果提示解剖剂量分布是一个重要的预测因素,放射性肺损伤具有空间异质性^[42-43]。

研究发现小鼠肺内重要的靶细胞呈现空间异质性,正常组织的照射反应发生的概率与肿瘤的位置、大小及照射的剂量体积相关^[44]。相同的照射剂量或体积,肺底通常比肺尖对放射更加敏感,可能与气体交换的空间分布有关^[45]。回顾性研究发现非小细胞肺癌越靠下肺支气管发生放射性肺炎的概率越大^[43,46-47]。Seppenwoolde等^[5]建立了一种模型可以评价不同肿瘤位置的剂量毒性,该模型将肺分为头或脚、周围或中央、前或后、同侧或对侧,分别计算肺和肺区域(regional lung)的平均剂量。结果显示肺底的肿瘤发生放射性肺炎的概率比其他部位高,且与剂量体积参数没有直接关联。最近的一项Meta分析提示肿瘤在肺中下段是放射性肺炎发生的高位因素^[48]。

鉴于立体定向放疗的单次照射剂量大、照射次数少,多用于治疗早期肺癌和孤立性肺转移病灶^[49]。对于不能手术治疗的早期非小细胞肺癌患者(多为合并有基础疾病的老年人群),立体定向放疗的可行性及安全性均较好^[50]。与常规放疗相比,立体定向放疗的毒性反应特别是晚反应不同,必须高度重视^[51]。尽管晚期Ⅲ度以上的毒性反应较少(<7%)^[51],但由于Ⅲ度以上毒性反应严重影响患者的生活质量,因此有必要将Ⅲ度以上的毒性反应减小到最低程度,减少功能性肺的

亚结构的照射也同样重要。在计划CT上勾画胸部OAR需要统一的指南,胸部OAR主要包括肺、主支气管、食管、脊髓、支气管丛、肋骨^[52]。

4 心脏亚结构

放射相关心脏疾病作为主要是胸部放射治疗的晚反应,是全部或部分心脏受到照射而导致心脏亚结构损伤相关的临床症状。随着肿瘤患者生存期延长,放射相关心脏病日益引起人们的重视^[53]。针对接受放射治疗的乳腺癌^[54-56]及霍奇金淋巴瘤^[57]患者的长期随访研究提示:在胸部放射治疗后10年~20年,乳腺癌和霍奇金淋巴瘤患者缺血性心脏病的患病率明显增加。此外左侧乳腺癌患者接受放射治疗后,左前降支的中间段及远端和远端的对角支发生狭窄的概率也明显增加^[58]。

与其他部位的器官相似,不同的心脏亚结构对于放射的反应性也不同^[53]。放射相关心脏病一般分为四类:心包炎、心包纤维化、弥漫性心肌纤维化及冠状动脉疾病^[53]。随着放射治疗技术的改进及全身性药物的使用,降低了放射相关心脏疾病的发病率^[53]。考虑到乳腺癌及霍奇金淋巴瘤放疗相关的解剖及生理结构特点,心脏前壁不可避免的会接受相对较高剂量的照射。因此在治疗计划设计过程中,必须更加谨慎的考虑心脏前壁区域的剂量^[4,59]。Tan等^[4]提出将前壁心肌区域替代心脏作为一个独立的危及器官。前壁心肌区域包括心脏前壁心肌组织以及左冠状动脉、右冠状动脉、左冠状动脉前降支、左回旋支和右侧边缘支等区域。但这些心脏重要结构在计划CT上的准确定义及其真实的耐受剂量和体积仍未完全明确^[59]。因此,上述亚结构接受最小的照射剂量是最稳妥、最合理的办法之一^[4,59]。

5 胃肠道及泌尿生殖道亚结构

大部分胃肠道及泌尿生殖道都是连续和中空的,所能耐受的照射剂量比较低。关于上腹部及盆腔^[60]的正常组织的勾画基本达成一致意见。上腹部的实质性危及器官包括肝脏及胰腺,胃肠道结构包括:胃食管结合部、胃、小肠、结肠及直肠。泌尿生殖道包括肾脏、膀胱、前列腺、精囊及尿道球部^[60]。由于胃肠道及泌尿生殖道在放疗期间中存在一定程度变形,使准确评价的胃肠道及泌尿生殖道的OAR真实剂量体积参数变得比较困难^[61-63]。尽管如此,关于胃肠道及泌尿生殖道放

射治疗的部分危及器官及剂量体积参数已有指南推荐^[32]。但是对肝脏和胃肠道的亚结构进行保护尚需要进一步研究。

6 未解决的问题

随着对正常组织放射生物反应的进一步了解及影像学技术的发展,发现了越来越多的OAR内具有独立的功能亚结构^[3,20,30,52]。此外,随着接受放疗的患者生存期的延长及生活质量提高,临床医生越来越关心如何将放射相关毒性最小化。尽管目前已经发表了头颈部^[3,30]及胸部结构^[52]的勾画标准,但各种不同的功能亚结构的边界仍需要进一步研究,需要多学科的专家组进一步协作才能统一上述亚结构的定义。目前的剂量体积参数的推荐多在使用常规放疗技术的常规分割方式的条件下得出^[32]。在当今的三维治疗时代,如容积调强及质子放疗,这些亚结构的最合适的剂量体积限制参数仍需要进一步探索。另外,当今的放射治疗多与全身化疗或靶向治疗联合应用,如果功能性亚结构保护放疗与之联合应用患者可能获得益处更大^[10]。此外,这篇综述里并未阐述靶区和OAR的剂量分布之间的妥协、放射生物剂量率^[64]及放疗旁效应(standby effect)^[65-66]。如果能更多地考虑功能亚结构,那么勾画靶区和更多的亚结构也将消耗越来越多的时间。放疗计划的设计及评估、亚结构的剂量体积效应、严格质量控制方法将会是未来研究的热点。

7 结论

在中枢神经系统、头颈部、胸部、心脏、胃肠道及泌尿生殖道放疗中的功能亚结构保护具有可行性,勾画大脑中SVZ、SGZ、功能神经核或脑干脊髓中的神经纤维束,在放疗计划设计及实施当中尽可能避免或降低对这些部位的照射。在头颈部肿瘤的调强放疗中,应该尽量保护放射相关的唾液腺及吞咽功能障碍的亚结构,设定最合适的剂量体积限制参数以优化放射剂量的分布。在胸部放疗中,肺或心脏的结构如支气管、胸壁及前壁心肌区域均可作为OAR进行保护。尽管部分亚结构的勾画标准已经标准化,但对其他的亚结构来说仍需要进一步研究。尽管发现了越来越多的亚结构,如何优化放疗方案中的剂量体积限制参数及这些亚结构的真实剂量体积效应仍未明确。随着放疗的发展,越来越多复杂的放疗技术

都需要更加严格的质量控制体系。我们相信未来放疗中,更多地OAR亚结构可得到更好的保护将有助于降低放疗的毒性反应。(本文已以英语语种2013年8月29日在线发表于Future Medicine杂志,并取得授权)

参考文献:

[1] Marks LB. The impact of organ structure on radiation response[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 34(5):1165-71.

[2] Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, *et al.* Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012, 83(4): e487-93.

[3] Christianen ME, Langendijk JA, Westerslaan HE, *et al.* Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(3): 394-402.

[4] Tan W, Liu D, Xue C, *et al.* Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012, 82(5):1689-97.

[5] Seppenwoolde Y, De Jaeger K, Boersma LJ, *et al.* Regional differences in lung radiosensitivity after radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004, 60(3):748-58.

[6] Moore KL, Brame RS, Low DA, *et al.* Experience-based quality control of clinical intensity-modulated radiotherapy planning[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(2): 545-51.

[7] Kim Y, Tome WA. Is it beneficial to selectively boost high-risk tumor subvolumes? A comparison of selectively boosting high-risk tumor subvolumes versus homogeneous dose escalation of the entire tumor based on equivalent EUD plans[J]. Acta Oncol, 2008, 47(5): 906-16.

[8] Tan J, Lim Joon D, Fitt G, *et al.* The utility of multimodality imaging with CT and MRI in defining rectal tumour volumes for radiotherapy treatment planning: a pilot study[J]. J Med Imaging Radiat Oncol,2010,54(6):562-8.

[9] Yu XL, Zhang Q, Chen JY, *et al.* Delineation of the cardiac substructures based on PET-CT and contrast-enhanced CT in patients with left breast cancer treated with postoperative radiotherapy[J]. Technol Cancer Res Treat,2013,12(2):99-107.

[10] Barani IJ, Benedict SH, Lin PS. Neural stem cells: implications for the conventional radiotherapy of central nervous system malignancies[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2007,68(2):324-33.

[11] Achanta P, Capilla-Gonzalez V, Purger D, *et al.* Subventricular zone localized irradiation affects the generation of proliferating neural precursor cells and the migration of neuroblasts[J]. Stem Cells,2012,30(11):2548-60.

[12] Chen L, Guerrero-Cazares H, Ye X, *et al.* Increased subventricular zone radiation dose correlates with survival in glioblastoma patients after gross total resection[J]. Int J Radiat Oncol Biol

Phys, 2013, 86(4):616-22.

[13] Evers P, Lee PP, DeMarco J, *et al.* Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma[J]. BMC Cancer, 2010,10, 384.

[14] Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, *et al.* Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011,55(4): 442-9.

[15] Franco P, Numico G, Migliaccio F, *et al.* Head and neck region consolidation radiotherapy and prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance delivered with helical tomotherapy after induction chemotherapy for non-sinonasal neuroendocrine carcinoma of the upper airways[J]. Radiat Oncol, 2012,7:21.

[16] Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, *et al.* Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4):1244-52.

[17] van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M, *et al.* A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2012, 102(2): 225-7.

[18] Padovani L, André N, Constine LS, *et al.* Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours[J]. Nat Rev Neurol,2012, 8(10): 578-88.

[19] Blomstrand M, Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, *et al.* Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma[J]. Neuro Oncol,2012, 14(7): 882-9.

[20] Chera BS, Amdur RJ, Patel P, *et al.* A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus[J]. Am J Clin Oncol, 2009, 32(1): 20-2.

[21] Bijl HP, van Luijk P, Coppes RP, *et al.* Regional differences in radiosensitivity across the rat cervical spinal cord[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2): 543-51.

[22] Uh J, Merchant TE, Li Y, *et al.* Differences in brainstem fiber tract response to radiation: a longitudinal diffusion tensor imaging study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(2):292-7.

[23] Ciura K, Mcburney M, Nguyen B, *et al.* Effect of brain stem and dorsal vagus complex dosimetry on nausea and vomiting in head and neck intensity-modulated radiation therapy[J]. Med Dosim, 2011,36(1): 41-5.

[24] Monroe AT, Reddy SC, Gibbs GL, *et al.* Factors associated with radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy[J]. Radiother Oncol, 2008, 87(2): 188-94.

[25] Lee VH, Ng SC, Leung TW, *et al.* Dosimetric predictors of radiation-induced acute nausea and vomiting in IMRT for nasopharyngeal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(1): 176-82.

[26] O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(7): 474-87.

[27] Lee AW, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer[J]. Semin Radiat Oncol, 2012, 22(3): 233-44.

[28] Dirix P, Nuyts S. Evidence-based organ-sparing radiotherapy in head and neck cancer[J]. Lancet Oncol, 2010,11(1): 85-91.

[29] Wang X, Hu C, Eisbruch A. Organ-sparing radiation therapy for head and neck cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011,8(11): 639-48.

[30] van de Water TA, Bijl HP, Westerlaan HE, *et al.* Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia[J]. Radiother Oncol, 2009,93(3): 545-52.

[31] Hall WH, Guiou M, Lee NY, *et al.* Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 72(5):1362-7.

[32] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, *et al.* Use of normal tissue complication probability models in the clinic[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2010,76(3 Suppl):S10-9.

[33] van der Laan HP, Gawryszuk A, Christianen ME, *et al.* Swallowing-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer patients: treatment planning optimization and clinical introduction[J]. Radiother Oncol, 2013, 107(3):282-7.

[34] Paleri V, Roe JW, Strojan P, *et al.* Strategies to reduce long-term postchemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: an evidence-based review[J]. Head Neck, 2013,36(3):431-43.

[35] De Ruyck K, Duprez F, Werbrouck J, *et al.* A predictive model for dysphagia following IMRT for head and neck cancer: introduction of the EMLasso technique[J]. Radiother Oncol, 2013, 107(3):295-9.

[36] Amin N, Reddy K, Westerly D, *et al.* Sparing the larynx and esophageal inlet expedites feeding tube removal in patients with stage III-IV oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Laryngoscope, 2012, 122(12): 2736-42.

[37] Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, *et al.* Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: results of a prospective observational study[J]. Radiother Oncol, 2012,105(1):107-14.

[38] Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, *et al.* Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(5):1356-65.

[39] Mortensen HR, Jensen K, Aksglaede K, *et al.* Late dysphagia after IMRT for head and neck cancer and correlation with dose-volume parameters[J]. Radiother Oncol, 2013, 107(3):288-94.

[40] Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, *et al.* Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia

and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy?[J]. *Radiother Oncol*, 2005,77(2):164-71.

[41] van Luijk P, Faber H, Schippers JM, *et al.* Bath and shower effects in the rat parotid gland explain increased relative risk of parotid gland dysfunction after intensity-modulated radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009,74(4):1002-5.

[42] Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I, *et al.* Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,65(1):112-24.

[43] Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,63(1):5-24.

[44] Tucker SL, Liao ZX, Travis EL. Estimation of the spatial distribution of target cells for radiation pneumonitis in mouse lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997,38(5):1055-66.

[45] Travis EL, Liao ZX, Tucker SL. Spatial heterogeneity of the volume effect for radiation pneumonitis in mouse lung[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997,38(5):1045-54.

[46] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, *et al.* Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,63(3):672-82.

[47] Vinogradskiy Y, Tucker SL, Liao Z, *et al.* Investigation of the relationship between gross tumor volume location and pneumonitis rates using a large clinical database of non-small-cell lung cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012,82(5):1650-8.

[48] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. *Acta Oncol*, 2012,51(8):975-83.

[49] Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010,7(1):44-54.

[50] Nyman J, Johansson KA, Hultén U. Stereotactic hypofractionated radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer--mature results for medically inoperable patients[J]. *Lung Cancer*, 2006,51(1):97-103.

[51] Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation[J]. *Radiat Oncol*, 2008,3:36.

[52] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, *et al.* Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,81(5):1442-57.

[53] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, *et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010,76(3):656-65.

[54] Darby SC, McGale P, Taylor CW, *et al.* Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries[J]. *Lancet Oncol*, 2005,6(8):557-65.

[55] Darby SC, Ewertz M, McGale P, *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11): 987-98.

[56] Tjessem KH, Johansen S, Malinen E, *et al.* Long-term cardiac mortality after hypofractionated radiation therapy in breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(2):337-43.

[57] Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma[J]. *Hematology Am Soc Hematol. Educ Program*, 2011, 2011: 323-9.

[58] Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, *et al.* Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 380-6.

[59] Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer - Is it still an issue? [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 157-9.

[60] Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, *et al.* Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012,83(3): e353-62.

[61] Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, *et al.* Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S101-7.

[62] Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, *et al.* Radiation dose-volume effects of the urinary bladder[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010,76(3 Suppl): S116-22.

[63] Michalski JM, Gay H, Jackson A, *et al.* Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S123-9.

[64] Butterworth KT, McGarry CK, Trainor C, *et al.* Dose, dose-rate and field size effects on cell survival following exposure to non-uniform radiation fields[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(10): 3197-206.

[65] Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(5): 351-60.

[66] Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(7): 718-26.

[编辑校对：刘红武]