

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2015.10.019

• 综述 •

剂量绘画放疗研究进展

王静雅¹, 谭文勇²**Advances of Dose-painting Radiotherapy**WANG Jingya¹, TAN Wenyong²

1. Department of Radiation Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2.

Department of Oncology, The Second Clinical Medical College (Shenzhen People Hospital), Jil'an University, Shenzhen 518020, China

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



Abstract: For majority of malignancies, loco-regional failure remains the common pattern after definitive radiation therapy, and the possible reason might be that a homogenous radiation dose was usually delivered to the planning target volume without taking the spatial-temporal radiosensitive heterogeneity into account. The advanced imaging techniques such as positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) make the radiation dose be delivered to the subvolume or voxel in tumor with heterogeneous radio-sensitivity, i.e. dose-painting (DP) radiotherapy. The DP radiotherapy includes DP by contours (DPBC) or numbers (DPBN). It is feasible in technique that DP radiotherapy could be executed in the cancers of head and neck, lung, prostate and anorectum. But the DP radiation therapy is warranted to be improved in technique, software and hardware as well as to be investigated in clinical practice.

Key words: Biological target volume; Intensity-modulation radiotherapy(IMRT); Radiation treatment planning; Boost radiation dose

摘要: 对多数恶性肿瘤来说,根治性放疗后局部复发比较常见,可能的原因在于对计划靶区给予均匀的处方剂量,而未考虑肿瘤本身的空间异质性。先进的影像技术如正电子发射计算机断层显像和功能磁共振影像可实施剂量绘画(dose-painting, DP)放疗,从而对放疗不敏感的肿瘤给予个体化的剂量。DP放疗包括亚区域剂量绘画和数字剂量绘画。在技术上对头颈部肿瘤、肺癌、前列腺癌、肛管癌实施DP放疗具有较好的可行性,但是还需要从技术、软硬件、临幊上进一步优化。

关键词: 生物学靶区; 调强放疗; 放射治疗计划; 局部补量

中图分类号: R730.55 文献标识码: A

0 引言

近几十年来,放射治疗的进步主要得益于先进的影像技术如正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)和功能磁共振影像(magnetic resonance imaging, MRI)等提高了靶区勾画的准确性和照射实施的精确性^[1]。但是,根治性放疗后局部区域复发是多数恶性肿瘤失败的重要模式之一,其主要原因可能是在设计照射计划时对整个肿瘤的原发灶及转移的区域淋巴结

的计划靶区(planning target volume, PTV)给予均匀的处方剂量,而未考虑肿瘤本身在时间空间上的异质性。因此,针对肿瘤内存在的对治疗相对不敏感的生物学亚区域进行补量照射有可能进一步提高局部控制率。基于先进分子功能的影像学技术,针对具有特殊生物学特性的亚区域(subvolume)实施局部补量照射具有较好的可行性。这类技术目前称为dose-painting放疗^[2],也有部分文献称为dose-sculpting放疗^[3];中文翻译尚未统一,有称为剂量修饰性放疗、剂量绘画^[4]、剂量雕刻^[5]等。为了叙述的方便性,将上述新的名称在本文中统一描述为剂量绘画放疗。本文主要讨论剂量绘画放疗的概念、实施基础、实现方式、初步的临床结果及尚未解决的问题等。

1 剂量绘画放疗的概念

2000年美国纪念斯隆-凯特林癌症中心

收稿日期: 2014-11-15; 修回日期: 2015-01-07

作者单位: 1.430079 武汉, 湖北省肿瘤医院放疗中心
2. 518020 深圳, 暨南大学第二临床学院, 深圳市人民医院
肿瘤科

通信作者: 谭文勇, E-mail: tanwyym@hotmail.com

作者简介: 王静雅(1977-),女,本科,主管技师,
主要从事放射物理学基础及临床研究

(Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 的Ling等^[6]在分析先进影像技术在放疗中的潜在应用时,提出了将物理适形和生物适形整合为多维适形放疗 (multidimensional conformal radiotherapy, MD-CRT) 这一概念。其主要技术基础在于三维适形放疗 (three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT), 为照射计划提供了更好的物理适形度, 调强放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 的发展可对PTV内的亚区域设计更加个体化的照射剂量分布, 即剂量绘画放疗。Ling等^[6]将传统影像所提供的解剖信息和生物影像所提供的代谢、功能、生理、基因型 (genotype) 和表型 (phenotype) 等多方面的生物信息有机整合, 提出生物靶区 (biological target volume, BTV) 的概念。Bentzen等^[7]提出在三维空间的基础上增加时间因素及细胞微环境、生物学等因素, 利用逆向IMRT技术实施全新的处方剂量模式即数字剂量绘画 (dose-painting by numbers, DPBN)。剂量绘画放疗主要目的在于对治疗抗拒的肿瘤区域给予更高的照射剂量, 而降低治疗敏感区域的照射剂量, 其目的在于不增加或降低正常组织不良反应的前提下进一步提高局部区域的控制率^[1]。

2 剂量绘画放疗的理论和技术基础

2.1 理论基础

放疗的“中心法则”之一是对靶区给予均匀的照射剂量, 但近年来该法则受到巨大的挑战。主要是由于放射生物学的研究结果表明肿瘤内存在诸多影响放疗敏感度的因素, 如乏氧区域、细胞增殖率、肿瘤细胞密度和肿瘤内血流灌注等, 且这些因素随着治疗过程的时间、空间点呈现动态变化^[8]。鉴于肿瘤内存在较大的生物学特性异质性, 对放疗反应有明显差异的肿瘤使用均匀的照射剂量很显然有其不足^[8]。

目前剂量绘画对生物靶区补量照射多通过PET-CT影像技术实施^[9-10]。一般认为具有摄取氟脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 活性的肿瘤亚区域可作为潜在补量照射的靶区, 但是对这些被认为是放疗相对抗拒的区域需要增加多少照射剂量仍不十分清楚。Jeong等^[11]用等效剂量分析方法证实并进行临床验证探讨肿瘤内需要增加的照射剂量, 在头颈部肿瘤患者中, 有摄取FDG活性的肿瘤亚区域较无摄取FDG活性的肿瘤区域需要增加10%~30%的照射剂量。非小细胞肺癌中的临床研究同样表明高FDG代谢区域的原发灶复发是

最常见的局部失败模式^[12-13]; 肿瘤对FDG摄取模式在整个治疗过程呈相对稳定的趋势^[14], 提示对FDG高活性区域补量可能提高局部控制率。这些初步研究表明剂量绘画放疗更符合临床实际。

2.2 临床技术基础

实施该项技术的关键在于用无创的影像技术准确定义放疗敏感或放疗抗拒的亚区域。目前先进的影像手段如PET-CT、MRI波谱分析、动态增强MRI、弥散加权MRI等^[15]可提供肿瘤内的生物、生理特征在解剖影像上的空间信息的相关性。因此可以通过三维或四维影像将上述肿瘤的生物学信息整合到照射计划上, 从而实现用功能影像预测和定义肿瘤内具有放射生物学特性亚区域或亚靶区, 并据此设计剂量分布更合理的照射计划^[9]。此外, 类似的模式也可用于正常组织的保护, 用先进的功能影像定义正常器官内的重要功能亚结构, 尽可能降低其照射剂量^[16]。

3 剂量绘画放疗的实施方式

目前剂量绘画放疗需利用功能影像才能实施, 根据局部亚区域补量的方式可分为亚靶区剂量绘画 (dose-painting by contours, DPBC) 和数字剂量绘画 (DPBN)^[2]。DPBC主要参考特定功能影像参数对补量区域设定阈值, 所设定阈值之上的区域认为是复发的高危区域, 而在所设定阈值之下的区域则认为是低危的复发区域。前述Ling等^[6]提出的剂量绘画实际上为DPBC, 目前有商用软件提供定义需补量的亚靶区, 并设计照射计划^[9]。而DPBN则假设肿瘤区域内某个像素点的复发风险与其特定功能影像像素的参数强度正相关, 某一个特定像素点的照射剂量也与其相应的影像像素强度直接相关。DPBN直接依赖于治疗诊断影像 (theragnostic imaging)^[7], 根据不同像素点的功能影像参数强度给予处方剂量, 再将照射计划优化到物理上可实施的、接近于理想水平的剂量分布。目前主要由以下两个处方剂量函数方程^[9]计算每个像素点的照射剂量: (1) $D(I) = D_{min} + (I - I_{min}) \times (D_{max} - D_{min}) / (I_{max} - I)$, 该函数方程反映每个像素点所给予处方剂量 [D (I)] 与在最小剂量 (D_{min}) 和最大剂量 (D_{max}) 的区间内成线性相关, I 、 I_{max} 和 I_{min} 分别为靶区内某个像素点的生物影像学参数, 如标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV)^[10] 或表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC)^[17] 值及其最大值和最小值。 (2) $D(I) = D_{CTV} + I \times D_{boost} / I_{mean}$, 该函数方

程反映在均匀的临床靶区 (clinical target volume, CTV) 剂量 (DCTV) 的基础上参照靶区内生物影像参数值 (I)、其平均值 (I_{mean}) 和需要增加的最大照射剂量 (D_{boost}) 各个因素确定某个像素点的照射剂量。DPBN需要特殊的软件包优化照射计划，但目前尚无基于直接优化DPBN的商业软件^[2,9]。

除了BPBN和BPDC两种剂量绘画实施方式外，还有两种杂交方式，多个生物学亚靶区的设计至少包括5个处方剂量水平的照射计划^[9]。最近，Vogelius等^[18]提出的失败概率指导的剂量绘画 (failure-probability driven dose painting) 则是用肿瘤控制概率 (tumor control probability, TCP) 来定义肿瘤内的亚区域。需要注意的是DPBC和DPBN具有各自的优缺点^[2]。在DPBC中，补量的亚区域是在治疗计划前预先勾画，可以对亚区域设置外加边界补充几何不确定性，也可用常规的DVH参数评价治疗计划；其缺点主要包括目前未统一确定需要补量的亚区域的SUV阈值。DPBN更有理论优势，但是不能对特定的像素点外放边界，对图像配准中的不确定性比较敏感，因此需要在线的、可清楚显示软组织的影像引导治疗，每次治疗前都需要校正肿瘤的基线位移。

4 剂量绘画放疗的临床研究

4.1 头颈部肿瘤剂量绘画放疗

为了探索乏氧剂量绘画放疗在头颈部肿瘤放疗的可行性，Thorwarth等^[19]进行了剂量学比较研究。在这个研究中入组13例头颈部肿瘤，每位患者设计三个治疗计划：常规IMRT计划、对PET中氟脱氧葡萄糖阳性区域均匀增加10%处方剂量的UniDE计划和基于¹⁸氟-硝基咪唑 (¹⁸F-fluoromisonidazole, FMISO) 的DPBN计划。结果表明，在常规IMRT中尽管受正常组织受照剂量的限制，增加剂量的剂量绘画放疗是可行的；与常规IMRT计划相比，在UniDE计划中接受处方剂量照射体积增加了94 cm³，而在DPBN计划中则增加了0~2.7 cm³，三个计划的TCP分别为55.9%、57.7%和70.2%，提示单纯基于特定生物靶区增加照射剂量的优势有限，DPBN在TCP上有较大的优势。同样Chang等^[20]研究表明头颈部肿瘤基于乏氧的剂量绘画放疗可明显提高无并发症的TCP，而不增加正常组织并发症概率。

比利时Gent大学医院的Duprez等^[21]进行自适应DPBN放疗的剂量爬坡I期临床试验，共14例头颈部肿瘤患者入组研究。在照射1~10次和11~20次时

分别设计基于FDG-PET的DPBN计划，最后21~32次照射时设计常规均匀照射剂量IMRT计划，高剂量CTV和大体肿瘤区 (gross tumor volume, GTV) 的中位剂量分别为80.9 Gy (剂量I水平) 和85.9 Gy (剂量II水平)。结果表明，7例患者的照射剂量可提高到剂量II水平，没有患者发生治疗中断，无4度放疗反应发生；通过自适应再程设计照射计划，GTV、高剂量CTV和PTV、腮腺的照射体积分别减少41%、18%和14%、2%~9%。由于GTV的体积远小于高剂量CTV和在治疗疗程中靶区适应性调整，使得剂量II水平的不良反应比剂量I水平更低。与Duprez等^[21]同一个研究组的Madani等^[22]进行的I期临床试验 (研究设计相同)，剂量I、II水平组的患者数分别为7例和14例，两个剂量组的中位随访时间为38月和22月。结果表明，所有的患者均可无中断地完成预定放疗，无4度放射相关的不良反应；口腔溃疡是剂量限制性不良反应，最大耐受剂量为80.9 Gy；6例患者发生口腔溃疡，其潜伏期为4~10月，其中5例患者在剂量II水平组，4例可痊愈。在一项包括25例初治鼻咽癌剂量绘画IMRT中，原发灶和颈部转移淋巴结接受70.2 Gy照射 (每次剂量为2.34 Gy)，CTV区域给予54 Gy，所有的患者接受含顺铂的化疗方案。中位随访33月，3年局部控制率、区域控制率和无远处转移率均为91%，3年总生存率为89%；但是12%的患者发生放射性颞叶坏死^[23]。

总之，关于头颈部肿瘤剂量绘画放疗的剂量学研究^[19]和I期临床研究^[21-22, 24-25] (这四项研究均为比利时Gent大学医院同一个研究组的结果) 表明剂量绘画放疗具有较好的可行性，其中DPBN的优势更为明显。对头颈部肿瘤来说GTV的照射剂量可提升到80 Gy以上，低危预防区域内的最小照射剂量提高24.4%，正常组织 (吞咽结构) 的中位剂量降低21.1%^[25]；且在自适应放疗 (adaptive radiotherapy, ART) 引导下的DPBN优势更为明显。由于不同患者的剂量体积参数获益存在较大的个体差异，目前大多数研究结果中报道的都是患者平均剂量/体积参数值，但这并不能真实地反映患者个体的实际情况。

4.2 胸部肿瘤剂量绘画放疗

对局部晚期非小细胞肺癌来说，通过多种放疗技术可增加照射剂量，这些技术包括呼吸运动管理、影像引导放疗、IMRT、基于PET生物靶区补量照射、自适应放疗等^[26]。Meijer等^[2]进行10例II、III期肺癌DPBC和DPBN的研究。所有患

者接受PET-CT和四维CT扫描, GTV在通气中期(mid-ventilation) CT时相上勾画, PTV在GTV的基础上均匀外放12 mm+A/4作为边界以便包括CTV和各种误差, 其中A为在头脚方向上的呼吸运动幅度。PTV的处方剂量为66 Gy/33 F, GTV内高SUV区域局部补量最大剂量分割达到130 Gy/33 F或达到如下的危及器官剂量限制之一: 肺平均剂量<20 Gy, 肺V₂₀<35%, 食管V₃₅<65%, 心脏平均剂量<46 Gy, 脊髓危及计划体积(planning risk volume, PRV)的最大剂量<50 Gy, 臂丛PRV的最大剂量<66 Gy或大血管、心脏、气管、主支气管PRV的最大剂量<70 Gy; 其中脊髓、臂丛、大血管、心脏、气管、主支气管的PRV边界为均匀外放5 mm。在DPBC中, GTV补量的区域为SUV最大值的50%所包括的亚区域(GTV_{boost}) ; 在GTV内GTV_{boost}为高危区域(补量区域不再外加边界)进行同步补量, 其他区域为低危区域, 接受推荐的照射剂量66 Gy。在DPBN中, 整个GTV作为补量区域, 每个像素点的处方剂量与其SUV值有明确的对应线性关系。当SUV值<1时其处方剂量为66 Gy; 当SUV值>1时, 其处方剂量D^P_i=66Gy+(SUV_i-1)/(SUV_{max}-1)×(D_{max}-66Gy), 其中SUV_i和SUV_{max}分别为像素点的SUV值和GTV内SUV最大值; D_{max}的最大值130 Gy。该研究结果表明DPBC和DPBN均可明显提高GTV内有FDG代谢活性的区域照射剂量。尽管从理论上和技术上可将肿瘤的照射剂量明显提高, 但是美国放射肿瘤协作组(RTOG)0617^[27]的结果表明Ⅲ期非小细胞肺癌在化疗的基础上接受74 Gy放疗的总生存率反而较接受60 Gy放疗的更差, 挑战了剂量绘画的理论技术优势, 提示剂量绘画放疗在肺癌中的作用仍需进一步探索。

食管癌是常见的胸部肿瘤之一, 关于食管癌剂量绘画放疗方面的研究主要包括在治疗期间多次行PET-CT检查探索分子影像用于食管癌疗效预测。Tan等^[28]用PET-CT参数预测可用于食管癌新辅助放化疗, 这些时间-空间参数包括SUV_{max}值和SUV值的变化、SUV分布的偏度(skewness)和3个质地特征(texture features)包括惰性(inertia)、相关性(correlation)、聚类显著(cluster prominence)。综合传统PET-CT疗效评价参数、临床特征和治疗期间的时间空间变化特征参数建立了一个新的支持向量机(support vector machine, SVM)模型, 该模型可准确预测食管癌对新辅助放化疗的病理反应^[29]。这些研究为食管

癌的剂量绘画放疗提供了重要的参考, 但是目前尚未见基于分子功能影像的食管癌剂量绘画放疗的临床研究报道。

4.3 腹部盆腔肿瘤剂量绘画放疗

在前列腺癌中可利用功能影像进行DPBN给予不均匀的照射剂量, 设计基于患者个体化的治疗计划^[30]。用¹⁸氟-胆碱PET影像所提供的肿瘤生物学参数空间分布, 利用特殊软件进行直接蒙特卡洛优化(direct Monte Carlo optimization, DMCO), 每个像素点给予不同的处方剂量, 当TCP设定为95%时, 部分像素的最大剂量将超过100 Gy; 当设定优化参数的剂量为87.1~99.3 Gy时, 其预期TCP为94.7%; 而利用上述参数经过软件优化后计划的TCP降低到73.5%。因此只有在明确肿瘤内放射生物学参数空间分布并能准确定义的前提下, 设计可达到最大TCP的DPBN治疗计划在技术上是可行的^[30]。在前列腺癌的DPBC中, 尽管窄的(3 mm)较宽的(5 mm)多叶光栅适形度好, 但两者相差不明显, 因此认为5 mm宽的多叶光栅足够用于前列腺癌的剂量绘画放疗^[31]。在一项包括12例术后复发性直肠癌的研究^[32]中, 常规放疗40 Gy后对SUV>2.0的区域进行局部补量照射, 分别设计基于CT的常规补量、IMRT补量和基于PET剂量绘画IMRT三个治疗计划, 结果表明基于PET和CT计划的PTV的平均剂量分别为26.5 Gy和21.3 Gy, 基于PET的剂量绘画IMRT计划中小肠V₅₀更低、而小肠的其他剂量体积参数V₅₀、V₅₀、V₆₀和正常组织并发症概率差异均无统计学意义。在一项包括16例接受根治手术后复发性肿瘤(13例结直肠癌、2例头颈部肿瘤和1例妇科肿瘤)的研究^[33]中, 所有患者以前接受过术后放疗, 复发后再次接受术中高剂量率近距离剂量绘画放疗, 总靶区和补量区域的面积分别45 cm²和8.5 cm², 照射剂量和增加剂量分别为15 Gy和17.5 Gy, 中位随访14.9月, 结果2年局部控制率和总生存率分别为80%和20%, 11例死于远处转移。表明术中高剂量率近距离剂量绘画放疗在技术上可行、安全性尚可。Kachnic等^[34-35]报道肛管癌患者接受剂量绘画放疗同步联合5-Fu、丝裂霉素化疗的研究, 在包括43例肛管癌患者研究中, 采用DPBC设计照射计划, 处方剂量为42~54 Gy, 3度以上的皮肤反应、胃肠道反应和泌尿生殖道反应的发生率分别为10%、7%和7%; 在设计基本相同的RTOG0529^[35]Ⅱ期临床试验中, 可评价的52例肛管癌接受同步放化疗, 其结果再次证实了剂量绘画放疗的技术可行性和保护正常组织的优势。

5 尚未解决的问题

在DPBC中，设定过多不同的处方剂量水平会不可避免地导致剂量分布的适形度变差，不同剂量水平的亚区域边缘处可能存在剂量冷/热点，准确快速评价计划是剂量绘画放疗的难点之一。Hakansson等^[36]报道质量体积直方图（quality volume histogram, QVH）可用于不同放疗计划的靶区剂量分布、发现和改善非最佳的剂量绘画放疗计划。采用不同的功能影像学技术如PET-CT和弥散加权MRI所定义的靶区有明显差别^[17]，也得到不同剂量绘画的照射计划，因此需要进一步对不同影像采集技术标准化、图像处理分析统一自动化，探讨不用影像参数及其阈值与局部复发、剂量分布等的相互关系。在多模态功能影像引导的剂量绘画放疗中还存在诸多问题有待解决^[37]，包括：多模态影像与模糊的影像信息有机结合、以功能影像为基础的生物亚靶区定义的不确定性、在治疗过程中生物亚靶区的几何不确定性、如何将目前所提供互补信息的功能影像与目前的放疗流程有机整合等。此外，基于线性能量传递的重离子^[38]和质子^[39]的剂量绘画放疗、螺旋断层剂量绘画^[40]、容积旋转调强剂量绘画^[41]等均有初步探索，但还需进一步系统研究。

6 结论

剂量绘画放疗更符合肿瘤内存在对放疗反应异质性的不同生物亚靶区的理论，从而克服了传统的PTV内给予均匀照射剂量的不足。在治疗技术上包括基于生物亚靶区量绘画和基于肿瘤功能影像学参数的剂量绘画，两者均已证实在技术上可行；前者在目前的商业软件上可部分实施，而后者需要特殊的软件支持。目前对头颈部鳞癌、肺癌、前列腺癌和直肠肛管癌等可实施DP放疗，但已有的研究多数关注实施技术方面的问题探讨，其实施方式多为DPBC；在头颈部鳞癌中有少数Ⅰ期临床研究证实其临床优势。尽管剂量绘画放疗有理论上的优势、技术上的可行性、软硬件的支持，但是也存在不少尚未解决的问题，如多模态图像采集处理、影像参数的选择与优化、生物亚靶区的准确定义、治疗计划的设计与评估、治疗期间的多种不确定性等，此外还需要大规模的临床试验广泛验证患者是否能真正从剂量绘画放疗中获益。

参考文献：

- [1] Aerts HJ, Lambin P, Ruyscher DD. FDG for dose painting: a rational choice[J]. Radiother Oncol, 2010, 97(2): 163-4.
- [2] Meijer G, Steenhuijsen J, Bal M, et al. Dose painting by contours versus dose painting by numbers for stage II / III lung cancer: practical implications of using a broad or sharp brush[J]. Radiother Oncol, 2011, 100(3): 396-401.
- [3] Wu Q, Djajaputra D, Liu HH, et al. Dose sculpting with generalized equivalent uniform dose[J]. Med Phys, 2005, 32(5): 1387-96.
- [4] Wang Y, Feng YL. The value of ¹⁸F-FDG PET-CT in the boost radiation dose to target volume for nasopharyngeal carcinoma[J]. Guo Ji Fang She Yi Xue He Xi Xue Za Zhi, 2011, 35(2): 84-8. [王颖, 冯彦林. ¹⁸F-FDG PET-CT在鼻咽癌靶区勾画及推量照射研究中的价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(2): 84-8.]
- [5] Zhang SX, Zhang SQ. The advancements of mulit-modal imaging guided radiotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Ai Zheng Jin Zhan, 2013, 11(6): 520-4. [张书旭, 林生趣. 多模医学图像引导的非小细胞肺癌放疗研究新进展[J]. 癌症进展, 2013, 11(6): 520-4.]
- [6] Ling CC, Humm J, Larson S, et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(3): 551-60.
- [7] Bentzen SM. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(2): 112-7.
- [8] Tanderup K, Olsen DR, Grau C. Dose painting: art or science?[J]. Radiother Oncol, 2006, 79(3): 245-8.
- [9] Bentzen SM, Gregoire V. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription[J]. Semin Radiat Oncol, 2011, 21(2): 101-10.
- [10] Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, et al. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive?[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): e292-300.
- [11] Jeong J, Setton JS, Lee NY, et al. Estimate of the impact of FDG-avidity on the dose required for head and neck radiotherapy local control[J]. Radiother Oncol, 2014, 111(3): 340-7.
- [12] Abramyuk A, Tokalov S, Zophel K, et al. Is pre-therapeutic FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer?[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(3): 399-404.
- [13] Aerts HJ, van Baardwijk AA, Petit SF, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (¹⁸)Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(3): 386-92.
- [14] Aerts HJ, Bosmans G, van Baardwijk AA, et al. Stability of ¹⁸F-deoxyglucose uptake locations within tumor during radiotherapy for NSCLC: a prospective study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(5): 1402-7.
- [15] van der Heide UA, Houweling AC, Groenendaal G, et al. Functional MRI for radiotherapy dose painting[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1216-23.

- [16] Tan W, Han G, Wei S, et al. Sparing functional anatomical structures during intensity-modulated radiotherapy: an old problem, a new solution[J]. Future Oncol, 2014, 10(11): 1863-72.
- [17] Houweling AC, Wolf AL, Vogel WV, et al. FDG-PET and diffusion-weighted MRI in head-and-neck cancer patients: implications for dose painting[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(2): 250-4.
- [18] Vogelius IR, Hakansson K, Due AK, et al. Failure-probability driven dose painting[J]. Med Phys, 2013, 40(8): 081717.
- [19] Thorwarth D, Eschmann SM, Paulsen F, et al. Hypoxia dose painting by numbers: a planning study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(1): 291-300.
- [20] Chang JH, Wada M, Anderson NJ, et al. Hypoxia-targeted radiotherapy dose painting for head and neck cancer using (18)F-FMISO PET: a biological modeling study[J]. Acta Oncol, 2013, 52(8): 1723-9.
- [21] Duprez F, De Neve W, De Gersem W, et al. Adaptive dose painting by numbers for head-and-neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(4): 1045-55.
- [22] Madani I, Duprez F, Boterberg T, et al. Maximum tolerated dose in a phase I trial on adaptive dose painting by numbers for head and neck cancer[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(3): 351-5.
- [23] Bakst RL, Lee N, Pfister DG, et al. Hypofractionated dose-painting intensity modulated radiation therapy with chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(1): 148-53.
- [24] Berwouts D, Olteanu LA, Duprez F, et al. Three-phase adaptive dose-painting-by-numbers for head-and-neck cancer: initial results of the phase I clinical trial[J]. Radiother Oncol, 2013, 107(3): 310-36.
- [25] Olteanu LA, Berwouts D, Madani I, et al. Comparative dosimetry of three-phase adaptive and non-adaptive dose-painting IMRT for head-and-neck cancer[J]. Radiother Oncol, 2014, 111(3): 348-53.
- [26] Chi A, Nguyen NP, Welsh JS, et al. Strategies of dose escalation in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: image guidance and beyond[J]. Front Oncol, 2014, 4: 156.
- [27] Cox JD. Are the results of RTOG 0617 mysterious?[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3): 1042-4.
- [28] Tan S, Kligerman S, Chen W, et al. Spatial-temporal [(1)(8)F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(5): 1375-82.
- [29] Zhang H, Tan S, Chen W, et al. Modeling pathologic response of esophageal cancer to chemoradiation therapy using spatial-temporal ¹⁸F-FDG PET features, clinical parameters, and demographics[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(1): 195-203.
- [30] Dirscherl T, Rickhey M, Bogner L. Feasibility of TCP-based dose painting by numbers applied to a prostate case with (18)F-choline PET imaging[J]. Z Med Phys, 2012, 22(1): 48-57.
- [31] Abe E, Mizowaki T, Norihisa Y, et al. Impact of multileaf collimator width on intraprostatic dose painting plans for dominant intraprostatic lesion of prostate cancer[J]. J Appl Clin Med Phys, 2010, 11(4): 3193.
- [32] Jingu K, Ariga H, Kaneta T, et al. Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 127.
- [33] Morikawa LK, Zelefsky MJ, Cohen GN, et al. Intraoperative high-dose-rate brachytherapy using dose painting technique: evaluation of safety and preliminary clinical outcomes[J]. Brachytherapy, 2013, 12(1): 1-7.
- [34] Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 153-8.
- [35] Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(1): 27-33.
- [36] Hakansson K, Specht L, Aznar MC, et al. Prescribing and evaluating target dose in dose-painting treatment plans[J]. Acta Oncol, 2014, 53(9): 1251-6.
- [37] Alber M, Thorwarth D. Multi-modality functional image guided dose escalation in the presence of uncertainties[J]. Radiother Oncol, 2014, 111(3): 354-9.
- [38] Bassler N, Jakel O, Sondergaard CS, et al. Dose- and LET-painting with particle therapy[J]. Acta Oncol, 2010, 49(7): 1170-6.
- [39] Rickhey M, Moravek Z, Eilles C, et al. ¹⁸F-FET-PET-based dose painting by numbers with protons[J]. Strahlenther Onkol, 2010, 186(6): 320-6.
- [40] Deveau MA, Bowen SR, Westerly DC, et al. Feasibility and sensitivity study of helical tomotherapy for dose painting plans[J]. Acta Oncol, 2010, 49(7): 991-6.
- [41] Korreman SS, Ulrich S, Bowen S, et al. Feasibility of dose painting using volumetric modulated arc optimization and delivery[J]. Acta Oncol, 2010, 49(7): 964-71.

[编辑校对：安凤]