

肿瘤放射治疗研究进展

欧阳伟炜¹, 卢冰¹, 唐劲天²

1. 贵阳医学院附属医院肿瘤科; 贵州省肿瘤医院肿瘤科, 贵阳 550004
2. 清华大学工程物理系医学物理与工程研究所, 北京 100084

摘要 随着计算机技术的飞速发展, 放射物理学、放射生物学、分子生物学及影像学技术的发展与之有机结合, 放射治疗取得了革命性的进步, 已由二维治疗走向三维治疗, 由常规放疗走向精确放疗。本文综述放射物理、放射生物及临床放疗的研究进展, 并对放射治疗的未来进行展望。

关键词 放射物理; 放射生物; 临床放射治疗

中图分类号 R730.55

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.26.006

Advances in Radiation Therapy of Tumor

OUYANG Weiwei¹, LU Bing¹, TANG Jintian²

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical University; Department of Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Guiyang 550004, China
2. Institute of Medical Physics and Engineering, Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract Due to the development and combination of computer technology, radiation physics, radiation biology, molecular biology and imaging analysis technology, the radiation therapy has made revolutionary progress. The radiation therapy has been developed from 2D to 3D radiotherapy, from the conventional radiotherapy to the precise one. This article summarizes the advances in radiation physics, radiation biology, and clinical radiotherapy and forecasts the future of radiotherapy.

Keywords radiation physics; radiation biology; clinical radiotherapy

恶性肿瘤目前主要采用手术、放射治疗、化学药物治疗3大治疗手段来治疗。WHO报告恶性肿瘤45%治愈率, 手术治愈22%, 放射治疗治愈18%, 化学药物治疗治愈5%。近年来, 放射治疗作为肿瘤治疗的主要手段之一有了很大的发展, 由于计算机技术、放射物理学、放射生物学、分子生物学、影像学技术的发展及有机结合, 放射治疗技术已经取得了革命性的进步, 已由二维治疗走向三维治疗, 由常规放疗走向精确放疗时代。具体体现在放射物理、放射生物和临床放疗3个方面。

1 放射物理和放射治疗技术

1.1 三维适形放疗的广泛应用及调强适形放疗开展

三维适形放疗(three-dimension conformal radiotherapy, 3D-CRT)是指在射线剂量体积与靶体积形状在三维方向上相一致的放疗。与二维放疗技术相比, 3D-CRT可使肿瘤内的照射剂量平均提高10 Gy以上。3D-CRT目前在鼻咽癌、喉癌、肺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌等全身多种实体瘤得到了广泛的应用。

调强适形放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)

收稿日期: 2014-08-04; 修回日期: 2014-08-14

基金项目: 教育部自主科研项目(2011Z23147)

作者简介: 欧阳伟炜, 副教授, 研究方向为肿瘤的基础与临床, 电子信箱: ouyangww103173@163.com; 唐劲天(通信作者), 教授, 研究方向为肿瘤的基础与临床, 电子信箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

引用格式: 欧阳伟炜, 卢冰, 唐劲天. 肿瘤放射治疗研究进展[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 47-51.

是利用逆向治疗计划系统和计算机控制的动态准直器,将每条射线束细分为很小的子野并调节每个子野的剂量强度,可以雕刻出与肿瘤相匹配的高度适形的剂量曲线,被誉为“21世纪放疗技术的革命”^[1-3]。该技术的优势,一是最大限度减少正常组织受照射剂量,二是满足不规则凹形肿瘤靶区(肿瘤包绕正常组织)治疗的需要,三是每次分照射中肿瘤内可同时增加更高剂量,明显提高了放射生物学效益。该技术采用了精确的体位固定,提高了放疗的定位精度、摆位精度和照射精度。采用了精确的计划逆向计算,即医生首先确定最大优化的计划结果,包括靶区的照射剂量和靶区周围敏感组织的耐受剂量,然后由计算机给出实现该结果的方法和参数,从而实现了治疗计划的自动最佳优化。采用了精确照射,能够优化配置射野内各线束的权重,使高剂量区的分布在三维方向上可在一个计划时同时实现大野照射及小野的追加剂量照射(simultaneously integrated boosted, SIB)^[4]。IMRT可以满足放疗科医生的“四个最”的愿望:靶区的照射剂量最大、靶区外周围正常组织受照射剂量最小、靶区的定位和照射最准、靶区的剂量分布最均匀。其临床结果是明显提高肿瘤的局控率,并减少正常组织的放射损伤。与3D-CRT相比较,在照射剂量方面更具优越性,IMRT不仅能提高靶区的实际剂量,而且靶区适形度高、靶区内剂量专一性及对敏感器官的保护性均优于3D-CRT。IMRT的主要实现方式包括二维物理补偿器调强、多叶准直器静态调强、多叶准直器动态调强、断层调强放疗、电磁扫描调强放疗等。

1.2 立体定向放射治疗

立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)的问世是放射治疗史上的重大变革。立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)通过计算机和立体定位系统将加速器X射线聚焦在肿瘤靶区,一次给予大剂量照射。SRT通过共面或非共面多野适形或多弧分次照射,使放射高剂量分布区在三维方向上与肿瘤靶区一致。立体定向放疗可在人体内肿瘤施行精确定位,将窄束放射线聚集于靶点,给予较大剂量照射,使肿瘤产生局灶性破坏,达到治疗目的同时将正常组织损伤降至最低程度。通过立体定向放疗可以克服肿瘤的不敏感甚至逆转肿瘤放射抗拒性。文献[5]将用SRS/SRT进行头部肿瘤放疗称为头部X(γ)刀,采用体部立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT),又称立体定向消融放疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR),俗称体部X(γ)刀,以及立体定向近距离放疗(stereotactic brachtherapy, STB)都应属于立体定向放疗的范畴。除此之外,还有更加复杂的放疗设备,诸如射波刀(CyberKnife)、容积弧形调强放射治疗技术(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、螺旋断层放疗系统(TOMO)。射波刀的构造及原理是自动化机器人追踪,180°非共面旋转,用射波刀治疗肿瘤的最大特点是具有实时追踪肿瘤的能力。VMAT是在图像引导放射治疗技术基础上研发的,集新型高精尖加速器与逆向优化治疗计划设计软件、精密三维和

两维的剂量验证设备于一身的治疗系统,以“快、准、优”的特点为肿瘤放射治疗患者提供更全面、科学、精准的技术解决方案,应用于各种肿瘤的精确治疗。VMAT通过高速动态多叶光栅、连续可变剂量率、可变机架旋转速度等,以优化的连续单次(或多次)弧形照射完成治疗,靶区剂量适形度更高,优化后的剂量分布更准确。作为IMRT和弧形治疗有机的结合,兼有IMRT剂量分布的“优”和弧形治疗的“快”的特点,可使调强放射治疗时间由以前15~30 min缩短至2~6 min。由于放射治疗时间的缩短可能带来生物效应的提高这需要进一步研究。该技术可在360°单弧或多弧设定的任何角度范围内对肿瘤进行旋转照射,比传统治疗方式照射范围更大,更灵活,更精准。螺旋断层TOMO放射治疗系统是将6 MV直线加速器安装在64排螺旋CT滑环机架上,集IMRT和图像引导放射治疗(image-guided radiation therapy, IGRT)于一体,真正体现了放疗机架从C型到环型的变革。通过360°旋转,以螺旋CT旋转扫描的方式,在51个弧度上连续单环重叠照射,从而实现40 cm×160 cm范围内的任何形状靶区的剂量分布要求。TOMO系统被一致认为是在放疗历史上具有里程碑意义的重要发明:把放疗真正引入了IGRT时代。在设备的结构设计上,TOMO所引入的CT扇扫方式,可能对其他的设计革新更有启发意义。TOMO可以在人体内任意位置重建出任意形状的剂量分布。不管是“内凹”、“外凸”、“圈状”等平常认为较为复杂的剂量分布,在TOMO中都极易实现。TOMO能够在体内绘制出任意复杂的剂量分布,这就是TOMO的重大意义所在^[6]。TOMO放射治疗系统除了应用于少分次高剂量的放射治疗,如脑下垂体瘤、脑膜瘤、血管瘤、听神经瘤等外,还可以完成对早期原发性肺癌、肝癌、胰腺癌和转移癌等的治疗,以及像全头皮放射治疗、全胸膜放射治疗、全身多发骨转移病灶放射治疗等等高难度治疗。TOMO是加速器与CT完美融合的代表,在MRI与加速器的融合上也已经研制出了样机正在开展临床试验。

1.3 质子放疗及重离子放疗

质子为带点粒子,质量约为电子质量的1836倍,质子射线与光子、电子射线在靶区剂量深度分布曲线的最大区别是存在Bragg峰,峰前区的剂量约为峰值剂量的20%,靶后区剂量等于0。由于质子射线特殊的物理特性,与目前广泛使用的高能光子和电子相比,质子能使放射线的能量更好地集中在所需要治疗的肿瘤靶区,而避开周围的正常器官和组织。因此可使肿瘤得到足够剂量照射,提高肿瘤局部控制率,同时可明显降低正常器官和组织放射并发症。在用质子治疗肿瘤时,高剂量区和低剂量区的界限比光子更明确可以很好地保护周围正常组织^[7]。但是由于质子与光子、电子一样属于弱电离射线,不像强电离射线可以产生较大的生物学破坏作用,质子总的相对生物效应(relative biological effectiveness, RBE)较低约为1.1。质子技术的另一个发展方向是进行质子诊断,如质子照射和质子断层,优点是物质密度分辨率高,也可以利用质子在人体组织中由核反应产生的正电子发射进行

正电子断层照相(positron emission computed tomography, PET),可检查和了解质子剂量的分布。重离子束既同时有Bragg峰的明显放射物理学特性,又具有高RBE值的双重优势而且LET越高,生物学效应就越强^[8]。目前,尤以碳离子束同时拥有高RBE值和比质子更好的物理剂量分布,使肿瘤有更好的适形性,可更好地保护肿瘤周围正常组织,可减少或避免诱发第二肿瘤的风险。碳离子束是高LET射线,可使肿瘤DNA分子的损伤更密集、更严重,使DNA分子双链断裂而无法修复或再生,对肿瘤细胞形成致命性损伤。对放射抗拒的肿瘤细胞、乏氧肿瘤细胞同样具有很好的治疗效果^[9]。重离子受细胞周期的影响较小,可以彻底杀灭各个周期的细胞,减少了复发和转移的几率。

2 放射生物学进展

2.1 放射增敏剂及放射防护剂的运用

目前还没有非常有效的放射增敏剂及放射防护剂。甘氨酸双唑钠为肿瘤放疗的增敏剂,属于硝基咪唑类化合物,可将射线对肿瘤乏氧细胞DNA的损伤固定,抑制其DNA损伤的修复,从而提高肿瘤乏氧细胞对辐射的敏感性。适用于对头颈部肿瘤、食管癌、肺癌等实体肿瘤进行放疗的患者。

氮磷汀为正常细胞保护剂,它能选择性的保护正常组织器官免受化疗、放疗的毒性攻击,而不保护肿瘤组织。主要用于各种癌症的辅助治疗,能明显改善患者对化疗、放疗的耐受性,提高其生活质量。

2.2 化疗药物的作用

化疗药物丝裂霉素、喜素碱类药物、铂类药物、紫杉类药物、吉西他滨等对放射线有增敏效应,能够增加辐射对肿瘤细胞的杀伤作用。

2.3 癌基因、抑癌基因和放射敏感性

近年来发现许多癌基因、抑癌基因和肿瘤的放射敏感性研究对于正确制定肿瘤的放疗方案,预测放疗效果和评估预后具有重要意义。

*p53*基因的突变可引起细胞内源性放射敏感性的改变。Chang等^[10]以腺病毒载体将野生型*p53*转染头颈部上皮细胞癌以替代其中的突变的*p53*,对转染的细胞进行照射,肿瘤细胞重新出现G1阻滞和凋亡现象,说明肿瘤的放射敏感性提高,其敏感程度和转染的野生型*p53*的量有关。电离辐射引起细胞G1期延迟已被证实与*p53*基因有关。细胞核内的DNA受损,在进入DNA合成和复制期得到充分的时间进行修复,如修复成功细胞正常存活,如修复失败,在*p53*基因介导下细胞凋亡。*p53*基因在控制DNA损伤修复和凋亡之间的平衡起着微调的作用。现在已经证实*p53*基因在放射线的作用下,易引起细胞的凋亡,而突变型*p53*基因则对抗放射线所致的凋亡。其临床意义在于如果将野生型*p53*基因导入肿瘤细胞,或者拮抗突变型*p53*基因的表达,就可以恢复细胞的功能,抑制肿瘤的生长,与放疗结合起来进一步诱导细胞的凋

亡,提高肿瘤的放射敏感性。潘建基等^[11]研究*p53*基因治疗药物(今又生)联合70 Gy/35 f放疗对比单纯放疗治疗进展期鼻咽癌,16/17患者肿瘤组织中检测到*p53* mRNA的表达,今又生治疗上调了P21/WAF1和Bax的表达,下调了VEGF的表达。今又生联合放疗完全缓解率(complete remission, CR)66.7%,单纯放疗CR率24.4%,5年总生存率提高7.5%、5年无疾病生存率提高11.7%,没有明显的毒副作用。目前*P53*基因治疗药物已经在国内不少医院使用,但仍然需要进行大宗的临床研究进一步验证其疗效。

2.4 功能显像及对放射治疗影响

现代物理科学的结晶已使传统放疗正走向IMRT、IGRT、自适应放疗。但作为另一放射治疗支柱的生物学也从更深层次角度将4“R”的概念结合物理靶向放疗加以发展,生物体积等效剂量的生物图像引导的放疗(biological image-guided radiation therapy, BIGRT)、生物靶区调强放疗(biological intensity modulated radiotherapy, BIMRT)技术正趋于生物方向发展,从4D的物理靶向正逐渐与5D的生物靶向局部治疗相结合^[12]。

随着PET和单光子发射计算机断层显像的研制成功,磁共振波谱的开展使放射影像从传统的解剖结构影像进入了生物影像阶段。与传统主要提供解剖学信息的放射影像相比,生物影像期望显示代谢的、功能的、生理和基因表型信息及无创的三维放射生物学信息,即在放疗计划中除肿瘤靶区、临床靶区和计划靶区之外,还应显示生物靶区(biological target volume, BTV)^[13]。功能影像能够确定靶区内癌细胞分布以及靶区内不同区域放疗敏感性的差异,其快速发展直接导致了BTV及BIMRT等概念的产生。BTV指由一系列肿瘤生物学因素决定的靶区内放射敏感性不同的区域。这些生物学因素包括乏氧及血供、增殖、凋亡及细胞周期调控、癌基因和抑癌基因改变、侵袭及转移特性等。既要考虑肿瘤区内的敏感性差异,也应考虑正常组织的敏感性差异,而且均可通过分子影像学技术进行显示。BIMRT则是指利用先进的物理IMRT技术,给予不同BTV以不同剂量的照射,并最大限度地保护敏感组织^[14]。利用FDG-PET可以反映组织的代谢情况,通过乏氧显像剂如氟硝基咪唑(18-FMISO)可以对肿瘤乏氧进行体外检测,通过11C-蛋氨酸可检测肿瘤蛋白质代谢,通过18F-胸腺嘧啶核苷可检测肿瘤核酸代谢等。研究表明,PET的应用可改变至少30%肿瘤的放疗方案。目前,IMRT的发展使放疗剂量分布的物理适形达到了相当高的程度,而功能性影像则开创了一个生物适形的新时代,由物理适形和生物适形紧密结合的多维适形调强放疗必将成为21世纪肿瘤放疗的发展主流。

3 临床放射治疗

由于放疗技术及放疗设备的发展,肿瘤的临床放射治疗取得了长足的进步,已经由二维治疗走向了三维治疗时代。

3D-CRT尤其是IMRT的应用使得肿瘤的局部剂量得到了提高,进一步降低了周围组织的放疗剂量,提高了局部控制率延长了患者生存改善了生活质量。这使得以前认为只能姑息治疗的胃肠道肿瘤如胃癌、肝癌、胰腺癌等能够接受更高剂量的放疗。北美0116试验对于T3、T4和(或)淋巴结阳性胃癌患者术后采取亚叶酸钙、5-FU化疗并同期放疗对比单纯手术患者术后同期放化疗提高了生存率,减少了局部区域复发率,局部区域复发率下降了1.51倍^[15]。IMRT、TOMO以及包括X刀和γ刀的立体定向放射治疗(SBRT)技术正越来越多地用于胰腺癌的治疗,局部控制率和生存率获得了改善和提高^[16,17]。Ikeda等^[18]研究60例局部晚期胰腺癌患者接受S-1同步50.4 Gy放疗的中位无进展生存期(mPFS)为9.7个月,中位生存期(mOS)16.2个月,1年生存率72%。CALGB9805 II期临床试验入组39例接受吉西他滨同步放疗50.4 Gy的局部晚期胰腺癌患者的mOS为8.2个月,CA199下降患者的mOS为13.5个月^[19]。

SBRT在原发性及继发性肺肿瘤、肝转移癌、脊髓转移癌等体部肿瘤的治疗中优势明显,其中早期非小细胞肺癌的疗效可与手术媲美。2009年美国国立综合癌症网络(NCCN)中国版已将周围型肺癌肿瘤直径<5 cm、淋巴结阴性、医学因素不能耐受手术患者接受SBRT治疗纳入指南。RTOG 0236是北美第一个针对临床上不能手术切除的早期肺癌行SBRT治疗的多中心试验。予以肿瘤的处方剂量为20 Gy×3=60 Gy。如果考虑组织异质性,上述剂量等同于18 Gy×3=54 Gy。2004—2006年,共治疗59例患者,可评价55例2年原发肿瘤控制率达93.7%,生存率为72%。18 Gy×3的治疗剂量模式已成为对于不可切除周围型肺癌SBRT治疗的RTOG临床试验所采用的标准^[20]。鉴于印地安那大学SBRT治疗时中央型肺癌病例的并发症发生率较高的缘故,RTOG 0236入组时排除了中央型肺癌。现已认识到管状结构,如气管、肺门血管、食管在接受立体定向消融治疗时更易出现毒副反应。

由于放射治疗的进步,肿瘤的三大治疗手段之一——手术的作用在减弱,放化疗作用在加强。放疗的适应症在扩大,全身的实体瘤均可以行放疗。前列腺癌的3D-CRT或IMRT及近距离放疗均能够取得与手术相似的效果,减少了术后阳痿的发生率,改善了患者的生活质量。Zeleftsky等^[21]采用IMRT和3D-CRT分别治疗前列腺癌患者,在处方剂量相同(81 Gy)的情况下靶区剂量分布IMRT明显优于3D-CRT。利用IMRT治疗头颈部肿瘤,不但可更好地保护腮腺、脑干等重要器官,而且可以采用SIB技术小野追加剂量,可进一步提高疗效。利用IMRT技术进行乳腺癌保乳术后放疗,可改善靶区剂量分布,对肺和心脏的保护更好。

在质子治疗研究上,美国Loma Linda大学医学中心(LLUMC)于1991年首先启用了医学专用质子装置,使这一技术的发展向前迈进了一大步。他们所治疗的患者目前已经超过了1万例。目前在世界范围内,正在加快质子治疗中心的建设和发展,接受质子治疗的患者也越来越多。由于质

子治疗在肿瘤和非肿瘤的治疗中,均获得了较好的成绩,得到了各国政府的有力支持^[22]。1985年成立了国际性的质子治疗合作组进行世界范围内的质子课题合作研究。目前世界上正在开展重离子临床治疗的中心有日本、德国、英国、法国、美国及中国,德国已完成I、II期临床试验的200多例治疗,日本I/II期和II期临床试验已治疗了2000多病例,募集患者逐年增加。Wakatsuki等^[23]研究22例IIB、IIIB、IVA期宫颈癌患者采用碳离子进行放疗,放疗剂量64–72GyE/20f,采用64–68GyE治疗,患者7/16出现复发,72GyE患者均无复发,没有2级及以上的急性毒副反应。对于局部进展期宫颈癌碳离子高剂量放疗是一个合适的治疗模式。重离子治疗患者包括头颈部良恶性肿瘤、肺癌、肝癌、前列腺癌、宫颈癌、食管癌和软组织肉瘤等,取得了较好的疗效。鉴于重离子在放射物理和放射生物两方面都具有明显的优势,它的应用必将使放射肿瘤学跨入一个新世纪。2004年山东省引进了国内第一套质子治疗系统,使中国成为世界上继美国和日本之后第3个拥有质子治疗设备的国家。中国科学院(兰州)近代物理研究所与甘肃省肿瘤医院及兰州军区总医院开展了国内自主研发的重离子系统治疗肿瘤患者的临床研究,上海市质子重离子医院已经开始试运营进行临床试验,中国人民解放军总医院正在筹建亚洲最大的肿瘤治疗中心采用质子与重离子治疗,这必将造福中国的肿瘤患者。由于有较广泛的肿瘤病源优势,中国在质子、重离子治疗上应该能够在世界上占有一席之地。

4 展望

目前放射物理技术已经得到了极大发展,放射生物还需要进行更多研究。以影像为指导的精确放疗时代需要更精确的影像显像,这包括解剖影像及功能影像,由于MRI对软组织结构的成像分辨率比CT高得多,使得放疗中对组织结构的识别更直观和简便,临床对以MRI与加速器相融合的放射治疗系统寄予了厚望。相信随着功能影像的深入研究,由物理适形和生物适形紧密结合的多维适形调强放疗必将得到进一步的开展研究,随着加速器小型化、实用化、廉价化的发展也必将使得更多的普通老百姓有望获得精确治疗机会。

参考文献(References)

- [1] Joosten A, Bochud F, Moeckli R. A critical evaluation of secondary cancer risk models applied to Monte Carlo dose distributions of 2-dimensional, 3-dimensional conformal and hybrid intensity-modulated radiation therapy for breast cancer[J]. *Physics in Medicine Biology*, 2014, 59(16): 4697–4722.
- [2] Schippers M G, Bol G H, de Leeuw A A, et al. Position shifts and volume changes of pelvic and para-aortic nodes during IMRT for patients with cervical cancer[J]. *Radiotherapy Oncology*, 2014, 111(3): 442–445.
- [3] Morimoto M, Yoshioka Y, Konishi K, et al. Comparison of acute and subacute genitourinary and gastrointestinal adverse events of

- radiotherapy for prostate cancer using intensity-modulated radiation therapy, three-dimensional conformal radiation therapy, permanent implant brachytherapy and high-dose-rate brachytherapy[J]. *Tumori*, 2014, 100(3): 265-271.
- [4] Hakariya T, Obata S, Iqawa T, et al. Feasibility of simultaneous integrated boost IMRT (SIB-IMRT) for castration-resistant prostate cancer [J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(8): 4261-4265.
- [5] Vera E, Iorgulescu J B, Raper D M, et al. A review of stereotactic radiosurgery practice in the management of skull base meningiomas[J]. *Journal of Neurological Surgery Part B Skull Base*, 2014, 75(3): 152-158.
- [6] Katayama S, Hantschke M, Lissner S, et al. Helical tomotherapy of the complete scalp and the ipsilateral lymph nodes in a case of scalp angiosarcoma[J]. *Ent-ear Nose & Throat Journal*, 2014, 93(6): e24-e28.
- [7] 蔡伟明, 李家敏. 质子治疗肿瘤特点及国内外进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(4): 349-350.
Cai Weiming, Li Jiamin. Progress in proton therapy at home and abroad [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2006, 15(4): 349-350.
- [8] 丁小凡, 陈龙华. 重离子治疗肿瘤的进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2006, 26(5): 536-539.
Ding Xiaofan, Chen Longhua. Progress in tumor therapy with heavy ions[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2006, 26(5): 536-539.
- [9] 李方明, 聂青, 夏廷毅. 重粒子束高LET射线肿瘤放疗研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(6): 483-488.
Li Fangming, Nie Qing, Xia Tingyi. Research progress in carbon ion beam-high linear energy transfer radiotherapy for cancer[J]. *China Cancer*, 2008, 17(6):483-488.
- [10] Chang E H, Jang Y J, Hao Z, et al. Restoration of the G1 checkpoint and the apoptotic pathway mediated by wild-type p53 sensitizes squamous cell carcinoma of the head and neck to radiotherapy[J]. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 1997, 123(5): 507-512.
- [11] Pan J J, Zhang S W, Chen C B, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(5): 799-804.
- [12] 郎锦义. 现代放射肿瘤学的生物修饰概念与展望[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2008, 21(1): 15-17.
Lang Jingyi. Biological modification concept and Prospect of modern radiation oncology[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2008, 21(1): 15-17.
- [13] 雷明芳, 杨伟志. 生物影像研究进展及问题[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 18(6): 501-503.
Lei Mingfang, Yang Weizhi. Progress and problems in biological imaging study[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2009, 18(6): 501-503.
- [14] 于金明, 陈少卿. 生物靶区与生物适形放疗研究进展[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(11): 801-803.
Yu Jinming, Chen Shaoqing. Biological target and biological conformal radiotherapy research progress[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2006, 28(11): 801-803.
- [15] Smalley S R, Benedetti J K, Haller D G, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radio chemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(19): 2327-2333.
- [16] Wang J, Xia T Y, Wang Y J, et al. Long-term results of gamma ray-based stereotactic body radiation therapy in treatment of medically unfit or inoperable non-metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2012, 84 (S3): 815-816.
- [17] 李光, 于洋洋, 韩冲, 等. 81例胰腺癌后程加量三维适形放疗的疗效分析[J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(12): 1134-1143.
Li Guang, Yu Yangyang, Han Chong, et al. Efficacy analysis of three-dimensional conformal radiotherapy with increasing dose in late course in 81 cases of pancreatic cancer patients[J]. *Journal of China Medical University*, 2012, 41(12): 1134-1143.
- [18] Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al. A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2013, 85 (1): 163-169.
- [19] Blackstock A W, Tepper J E, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: Phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas[J]. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2003, 34 (2-3): 107-116.
- [20] Timmerman R D, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer patients: Analysis of RTOG 0236[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009, 75(S1): S3.
- [21] Zelefsky M J, Levin E J, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2008, 70 (4): 1124-1129.
- [22] 唐劲天. 肿瘤质子治疗技术研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2005, 25 (2): 97-101.
Tang Jintian. Progress of proton radiotherapy of cancer[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2005, 25(2): 97-101.
- [23] Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, et al. Dose-escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix (9902)[J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 132(1): 87-92.

(责任编辑 刘志远)

《科技导报》“研究论文”栏目征稿

“研究论文”栏目专门发表自然科学、工程技术领域具有创新性的研究论文,要求学术价值显著、实验数据完整、具有原始性和创造性,同时应重点突出、文字精炼、引证及数据准确、图表清晰,并附中、英文摘要以及作者姓名、所在单位、通信地址、关键词等信息。在线投稿:www.kjdb.org。