

基于 MRI 和 IMRT 的鼻咽癌鼻窦侵犯的预后研究

方燕红 陈韵彬 林少俊 肖友平 宗井凤 潘建基 饶艳莺 许淑桂

350014 福州,福建医科大学教学医院 福建省肿瘤医院放射诊断科(方燕红、陈韵彬、肖友平、饶艳莺、许淑桂),放疗科(林少俊、宗井凤、潘建基)

通信作者:陈韵彬,Email:yunbinchen@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.01.003

【摘要】 目的探讨基于 MRI 和 IMRT 的鼻咽癌鼻窦侵犯在鼻咽癌分期中的意义。方法 回顾分析 2005—2010 年基于 MRI 诊断的接受 IMRT 的 1 197 例初诊鼻咽癌患者资料。根据 AJCC 第 7 版分期重新分期。鼻窦侵犯分为伴有鼻窦侵犯 T₃、T₄ 期。Kaplan-Meier 法计算 LRFS、DMFS、OS 率并 Logrank 法检验。Cox 模型多因素预后分析及 T 分期各亚组局部复发风险比。结果 鼻窦侵犯率为 14.2%。鼻窦侵犯不是影响鼻咽癌 OS、LRFS、DMFS 的因素 ($P=0.677, 0.485, 0.211$)。T₂ 期、伴鼻窦侵犯 T₃ 期及不伴鼻窦侵犯 T₃ 期局部复发风险比接近 ($HR=1.927, 2.030, 2.283$)。LRFS、OS 曲线在 T₂ 期、伴鼻窦侵犯 T₃ 期及不伴鼻窦侵犯 T₃ 期接近 ($P>0.05$), 与伴鼻窦侵犯 T₄ 期及不伴鼻窦侵犯 T₄ 期明显分开 ($P<0.05$)。结论 鼻窦侵犯不是 IMRT 鼻咽癌 OS、LRFS 和 DMFS 的预后因素,但伴鼻窦侵犯的 T₃ 期 OS、LRFS 与 T₂、T₃ 期相似,预后较 T₄ 期好。

【关键词】 鼻咽肿瘤/调强放射疗法; 磁共振成像; 肿瘤侵犯; 鼻窦

The prognostic value of paranasal sinus involvement based on MRI in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy Fang Yanhong, Chen Yunbin, Xiao Youping, Lin Shaojun, Zong Jingfeng, Pan Jianji

Department of Radiology (Fang YH, Chen YB, Xiao YP), Department of Radiation Oncology (Lin SJ, Zong JF, Pan JJ), Fujian Provincial Hospital, Teaching Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: Chen Yunbin, Email: Yunbinchen@126.com

【Abstract】. Objective To identify the prognostic value of paranasal sinus involvement based on magnetic resonance imaging (MRI) findings in the staging of nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT). **Methods** The clinical data of 1179 patients who were initially diagnosed with NPC by MRI and received IMRT from 2005 to 2010 were analyzed retrospectively, and staging was performed for these patients again according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system. Paranasal sinus involvement was classified into T₃ stage with paranasal sinus involvement and T₄ stage with paranasal sinus involvement. Overall survival (OS), local relapse-free survival (LRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) were calculated by the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was used for survival difference analysis. The Cox regression model was used to investigate the independent prognostic factors and the hazard ratios for local relapse in each T group. **Results** The rate of paranasal sinus involvement was 14.2%, and paranasal sinus involvement was not an independent prognostic factor for OS, LRFS, or DMFS of NPC patients ($P=0.677, 0.485, 0.211$). The patients in T₂ stage, T₃ stage with paranasal sinuses involvement, and T₃ stage without paranasal sinuses involvement had similar hazard ratios for local relapse ($HR=1.927, 2.030, 2.283$), and the three groups of patients also had similar LRFS and OS curves ($P>0.05$), which were significantly different from those of the patients in T₄ stage with paranasal sinus involvement and T₄ stage without paranasal sinus involvement ($P<0.05$). **Conclusions** Paranasal sinus involvement is not an independent prognostic factor for OS, LRFS, or DMFS in NPC treated with IMRT; however, the patients in T₃ stage with paranasal sinus involvement have similar LRFS and OS as those in T₂ and T₃ stages, and have better prognosis than those in T₄ stage.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms/intensity-modulated radiotherapy; Magnetic resonance imaging; neoplasms involvement; Paranasal sinus

鼻咽癌是我国华南地区常见恶性肿瘤,尤其广东、福建高发。放疗是主要治疗手段。AJCC第6版和第7版鼻咽癌分期将鼻窦侵犯归为T₃期^[1],而中国'92分期和2008分期将其归为T₄期^[2]。然而,这几种分期是基于CT和普通放疗为主要的诊断工具和治疗手段。随着影像诊断技术和放疗技术的提高,鼻咽癌的LC率明显提高^[3-4]。MRI在诊断鼻咽癌鼻窦侵犯上优于CT,成为鼻咽癌鼻窦侵犯诊断的首选手段^[5-6]。IMRT可以更准确照射肿瘤区域和更好保护周围OAR,从而提高肿瘤LC率,减轻不良反应,已成为主要放疗手段^[7]。本研究通过对1197例接受IMRT的鼻咽癌初诊患者进行分析,采用AJCC第7版分期标准,应用MRI评价鼻咽癌鼻窦侵犯情况及探讨其预后价值,从而对鼻咽癌个体化治疗提供有意义的临床证据。

材料与方 法

1.患者资料:回顾分析2005年1月至2010年12月在福建省肿瘤医院收治的1197例经病理证实的无远处转移的鼻咽癌初诊患者。其中男905例,女292例(男女比为3.1:1),年龄11~84岁(中位数46岁)。94.74%(1134/1197)患者属于WHO III型,4.26%(51/1197)为II型,1%(12/1197)为I型。根据AJCC第7版分期标准进行分期,T₁期24.6%(295例)、T₂期18.8%(225例)、T₃期36.8%(441例)、T₄期19.7%(236例);N分期:N₀期14.2%(170例)、N₁期56.3%(675例)、N₂期24.2%(290例)、N_{3a}期2.2%(26例)、N_{3b}期3.0%(36例);临床分期I期4.8%(57例)、II期26.2%(314例)、III期45.2%(541例)、IV_A期18.6%(223例)、IV_B期5.2%(62例)。

2.MRI扫描方法:使用超导型MR仪(GE Signa Excite 1.5T HD Twinspeed),8通道神经血管线圈。扫描范围从颞叶到第1胸椎。扫描定位扫描平面:冠状位与第3颈椎水平平行,轴位与第3颈椎垂直。MR平扫均采用快速自旋回波(FSE);矢状位T₁WI(TR/TE=400/10.2 ms),轴位T₁WI(TR/TE=560/12.8 ms),轴位脂肪抑制质子密度加权成像PDWI(TR/TE=3400/30 ms),冠状位STIR序列(TR/TE=4000/42 ms),轴位DWI(TR=6000 ms,b值为0、800 s/mm²)。MR增强以0.2 mmol/kg、1.5 ml/s的速度静脉注入Gd-DTPA后,行轴位T₁WI(TR/TE=500/8.9 ms)及冠状位T₁WI(TR/TE=400/8.9 ms)扫描,各序列层厚均为5 mm,层间距1 mm。之

后将采集数据传入Adw4.2工作站,利用FuncTool 2软件包对原始数据进行后处理。

3.MRI资料评价:MRI资料由两名影像科医师分别阅片,意见分歧由课题组共同讨论决定。根据AJCC第7版分期标准进行分期。鼻窦侵犯分为伴鼻窦侵犯T₃、T₄期。鼻窦侵犯MRI诊断标准^[6]:鼻咽肿瘤破坏鼻窦壁并侵入窦腔内形成软组织肿块,窦腔内肿块与鼻咽肿瘤信号一致,T₁WI呈稍低信号,T₂WI呈稍高信号,增强后见明显强化。颅神经侵犯标准根据临床体格检查而不是根据MRI影像诊断。咀嚼肌间隙定义:肿瘤侵犯超过翼外肌外缘,或上颌窦后外侧壁,或翼上颌裂^[1]。

4.治疗:所有患者均接受根治性IMRT。关于IMRT详情之前已有文献发表^[8]。临床分期II-IV_B期患者共1140例中,1029例患者接受铂类为基础化疗(其中诱导化疗253例,同期化疗71例,辅助化疗16例,同期+辅助化疗23例,诱导+同期化疗212例,诱导+辅助化疗294例,诱导+同期+辅助化疗160例)。复发或残留患者尽可能接受进一步治疗(包括腔内近距离放疗、手术、化疗)。

5.统计方法:OS定义为治疗开始之日至患者死亡时间,LRFS及DMFS定义以此类推。采用SPSS 18.0软件行Kaplan-Meier法计算生存率并Logrank法检验差异;采用Cox模型进行多因素分析,将年龄、性别、年龄等级(≥50岁与<50岁)、病理类型、化疗、T分期、N分期、临床分期、鼻窦作为协变量检验预后因素;采用Cox模型分析计算T分期各亚组局部复发风险比。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1.随访情况:截至2014年4月,随访时间2~102个月(中位57个月),5年随访率98.2%,5、6、7、8年样本数分别为545、323、172、73例。

2.鼻窦侵犯发生情况:鼻窦侵犯率为14.2%(170/1197),其中蝶窦13.1%(157/1197)、筛窦3.2%(38/1197)、上颌窦2.1%(9/1197)。伴鼻窦侵犯T₃期为60例(包括蝶窦54例、筛窦7例、上颌窦1例),占T₃期的13.6%(60/441),占全组鼻窦侵犯的35.3%(60/170),占全部病例的5.0%(60/1197)。伴鼻窦侵犯T₄期为110例,占T₄期的46.6%(110/236),占全组鼻窦侵犯的64.7%(110/170)。鼻窦侵犯影像学表现见图1。

3.疗效:鼻咽部复发6.4%(77例),颈部淋巴结复发4.3%例(51),远处转移16.8%(201例);共18.3%

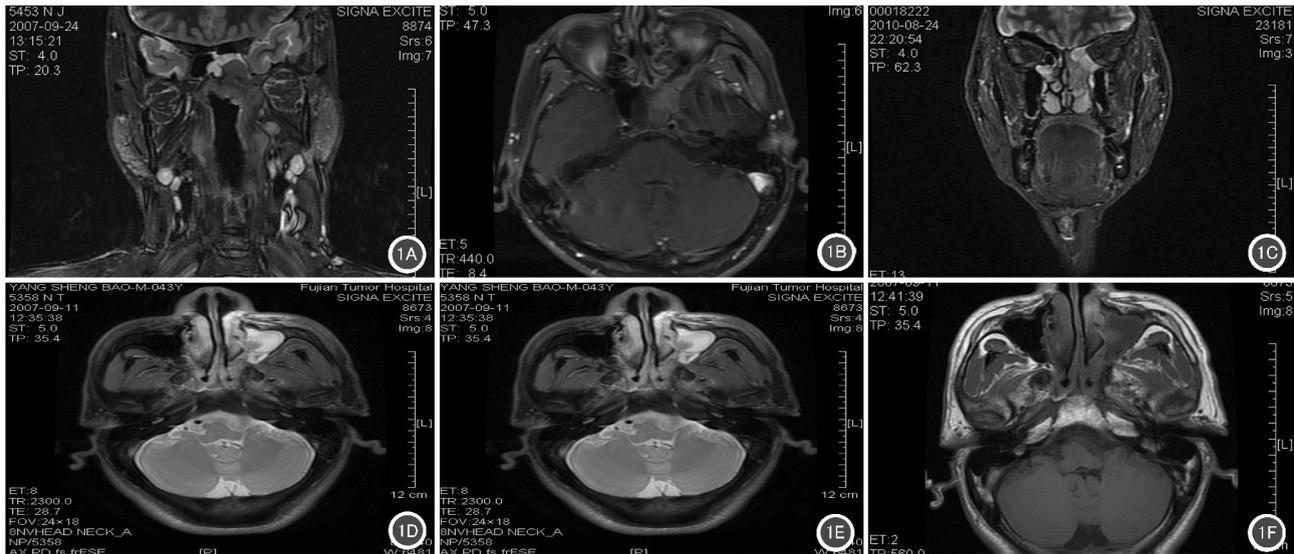


图1 鼻咽癌患者鼻窦侵犯MRI表现示例(1A示冠状位鼻咽肿瘤破坏蝶窦壁累及蝶窦腔, T₂WI-STIR呈稍高信号, 而蝶窦腔内炎症 T₂WI-STIR呈明显高信号; 1B示横截位 T₁WIs 增强示肿瘤明显强化。1C示冠状位鼻咽肿瘤先向前累及鼻腔, 再向上累及筛窦, T₂WI-STIR呈稍高信号; 1D示横截位 T₁WIs 增强示肿瘤明显强化。1E、1F示横截位鼻咽癌肿瘤先向前累及鼻腔, 再向外累及上颌窦腔, 呈 PDWIs 稍高信号 T₁WI 稍低信号)

(219例)患者死亡。T₂期、伴鼻窦侵犯 T₃期及不伴鼻窦侵犯 T₃期 LRFS、OS 曲线接近, 与伴鼻窦侵犯 T₄期及不伴鼻窦侵犯 T₄期能拉开, 详见图2至图4。

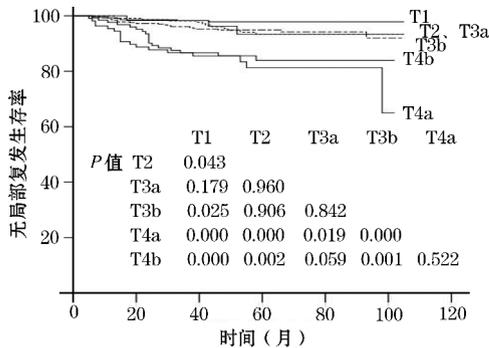


图2 1197例鼻咽癌患者IMRT±化疗T分期各亚组无局部复发生存曲线比较(T_{3a}代表伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{3b}代表不伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{4a}代表伴鼻窦侵犯 T₄期, T_{4b}代表不伴有鼻窦侵犯的 T₄期。5、6、7、8年样本数分别为 529、313、169、71例)

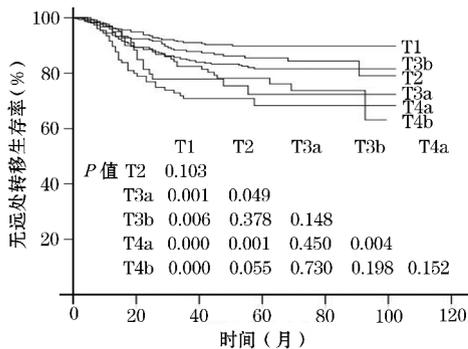


图3 1197例鼻咽癌患者IMRT±化疗T分期各亚组无远处转移生存曲线(T_{3a}代表伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{3b}代表不伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{4a}代表伴鼻窦侵犯 T₄期, T_{4b}代表不伴有鼻窦侵犯的 T₄期。5、6、7、8年样本数分别为 508、307、168、69例)

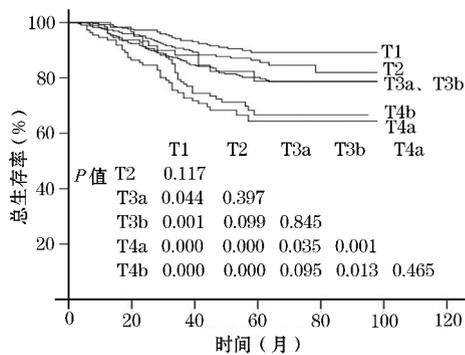


图4 1197例鼻咽癌患者IMRT±化疗T分期各亚组总生存曲线(T_{3a}代表伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{3b}代表不伴鼻窦侵犯 T₃期, T_{4a}代表伴鼻窦侵犯 T₄期, T_{4b}代表不伴有鼻窦侵犯的 T₄期。5、6、7、8年样本数分别为 545、323、172、73例)

4. 多因素分析: 多因素分析显示鼻窦侵犯不是影响鼻咽癌 OS、LRFS 和 DMFS 的因素, 详见表1。

5. 局部复发风险比: 以 T₁ 期为基线(HR=1), 不同 T 亚组局部复发风险比详见表2。T₂ 期、伴鼻窦侵犯 T₃ 期及不伴鼻窦侵犯 T₃ 期局部复发风险比接近。

讨论

鼻咽癌具有浸润性生长的生物学特性, 易侵犯周围结构。肿瘤常常向后上方发展侵犯颅底及颅内, 或向两侧蔓延突破咽颅底筋膜至咽旁间隙和咀嚼肌间隙, 较少向前侵犯鼻咽和向下侵犯口咽^[8]。蝶窦底部与鼻咽顶壁相邻, 较易受侵犯, 前壁与筛窦相接, 肿瘤侵犯蝶窦主要通过向上破坏蝶窦底部进入蝶窦腔内, 其次是经筛窦向后侵犯蝶窦前壁进入蝶窦腔内。肿瘤侵犯筛窦主要从鼻腔直接向上

表 1 1197 例鼻咽癌患者 IMRT±化疗的 *Cox* 模型多因素预后分析

内容	<i>P</i> 值	<i>HR</i> 值	95% <i>CI</i>
死亡			
年龄	0.000	1.048	1.036~1.060
T 分期	0.001	1.283	1.101~1.496
N 分期	0.006	1.280	1.075~1.524
临床分期	0.035	1.282	1.017~1.616
鼻窦侵犯	0.677	1.088	0.731~1.620
局部复发			
年龄	0.037	1.020	1.001~1.040
T 分期	0.012	1.348	1.068~1.701
临床分期	0.000	1.697	1.279~2.251
鼻窦	0.485	1.247	0.672~2.314
远处转移			
年龄	0.006	1.017	1.005~1.030
T 分期	0.000	1.321	1.171~1.490
临床分期	0.000	1.533	1.353~1.736
鼻窦	0.211	1.312	0.857~2.008

表 2 根据 AJCC 第 7 版分期标准鼻咽癌不同 T 亚组局部复发风险比

T 分期	例数 (%)	<i>HR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
T ₁ 期	295 (24.6)	1.000		
T ₂ 期	225 (18.8)	1.927	0.910~4.079	0.086
伴鼻窦侵犯 T ₃ 期	60 (5.0)	2.030	0.553~7.458	0.286
不伴鼻窦侵犯 T ₃ 期	381 (31.8)	2.283	1.055~4.940	0.036
伴鼻窦侵犯 T ₄ 期	110 (9.2)	7.581	3.409~16.859	0.000
不伴鼻窦侵犯 T ₄ 期	126 (10.5)	6.174	2.882~13.229	0.000

侵犯,其次经蝶窦向前侵犯。肿瘤侵犯上颌窦主要是向前侵犯翼突,再向前侵犯上颌窦,其次是先向前侵犯鼻腔,再向外侵犯上颌窦^[9]。

MRI 具有软组织高分辨率、多参数及多方位成像功能。随着 MRI 广泛应用与成熟,越来越多研究证实 MRI 对鼻咽癌诊断价值明显优于 CT,并对分期及疗效产生影响^[5,10-12]。MRI 在鉴别鼻窦肿瘤侵犯与阻塞性炎症有独特优势,鼻窦侵犯在 T₁WI 上表现为软组织等或稍低信号,在 T₂WI 上表现为等或稍高信号,增强扫描可见明显强化,鼻窦炎症在 T₁WI 表现为低信号,在 T₂WI 上表现为高信号,增强后仅表现为黏膜较轻程度强化,潴留液不强化^[10]。

本研究所有病例均采用 MRI 为诊断手段,并全部采用 IMRT。本研究应用 AJCC 第 7 版分期系统,鼻窦侵犯率为 14.2%,与毛燕萍等^[13]报道 MRI 诊断的 17.5% 接近;Liao 等^[14]报道 MRI 诊断鼻咽癌蝶窦、筛窦侵犯率分别为 16.7%、3.3%,与本研究也

接近。本研究多因素分析显示 MRI 诊断鼻窦侵犯不是影响鼻咽癌 OS、LRFS 和 DMFS 因素,考虑可能有两方面原因:第一,相对于海绵窦、颅内等 T₄ 期结构,鼻窦内没有重要的组织结构,随着 MRI 扫描、CT 模拟及 IMRT 等新技术应用,能更准确评价肿瘤局部侵犯范围并能设计出更合理的靶区和照射野;第二,鼻窦侵犯大部分合并海绵窦、颅内等 T₄ 期结构侵犯,鼻窦侵犯对鼻咽癌预后受 T₄ 期结构影响而减弱。

AJCC 第 5、6、7 版分期均将肿瘤侵犯鼻窦归为 T₃ 期,而中国'92 分期与 2008 分期均将肿瘤侵犯鼻窦归为 T₄ 期。鼻窦窦壁侵犯归为颅底骨质侵犯,而肿瘤侵犯鼻窦窦壁进入窦腔归为鼻窦侵犯。本研究发现肿瘤一旦侵犯鼻窦壁,鼻窦腔就较易受侵。本研究中 T₂ 期、伴鼻窦侵犯 T₃ 期及不伴鼻窦侵犯 T₃ 期 LRFS、OS 曲线三者接近,与伴鼻窦侵犯 T₄ 期及不伴鼻窦侵犯 T₄ 期明显分开;局部复发风险比研究示伴鼻窦侵犯 T₃ 期局部复发风险比与 T₂ 期及不伴鼻窦侵犯 T₃ 期接近。因此,将鼻窦侵犯划分为 T₃ 期更合理。毛燕萍等^[13]基于 MRI 对国内'92 分期研究发现,T₄ 期单纯蝶窦受侵组、单一颅底骨质受侵组及广泛颅底骨质受侵组局部复发风险比接近,提示应将三者归为同一亚组。本研究全组上颌窦侵犯 2.1%,仅 1 例为 T₃ 期,上颌窦侵犯时大部分伴有 T₄ 期结构侵犯。考虑到上颌窦侵犯病例数较少,仍将其与蝶窦、筛窦归为同一组研究。

综上所述,IMRT 鼻咽癌患者,尽管鼻窦侵犯不是影响鼻咽癌 OS、LRFS 和 DMFS 的因素,但 MRI 诊断伴鼻窦侵犯 T₃ 期患者,若无合并其他 T₄ 期解剖结构受累,其 OS、LRFS 与 T₂ 期、不伴鼻窦侵犯 T₃ 期相似,预后较 T₄ 期好。因此,鼻咽癌鼻窦侵犯归为 T₃ 期更合理。本研究结果还期望得到其他肿瘤中心更大宗病例研究的确认,从而更科学地确定 MRI 诊断的鼻窦侵犯在 IMRT 和普通放疗的鼻咽癌临床分期的预后价值。

参 考 文 献

- [1] Pharynx (Including base of tongue, soft palate, and uvula) [A]// Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al. AJCC cancer staging atlas [M]. New York: Springer, 2010: 27-39. DOI: 10.1007/0-387-33126-3_4.
- [2] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 鼻咽癌'92 分期修订工作报告 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.002.
- [3] China working committee on clinical staging of nasopharyngeal carcinoma. '92 staging for nasopharyngeal carcinoma revision report [J]. Chin J Radit Oncol, 2009, 18(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.01.002.
- [3] Chen L, Mao YP, Xie FY, et al. The seventh edition of the UICC/

- AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma is prognostically useful for patients treated with intensity-modulated radiotherapy from an endemic area in China [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104 (3):331-337. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.10.009.
- [4] Pan JJ, Xu YJ, Qiu SF, et al. A comparison between the Chinese 2008 and the 7th edition AJCC staging systems for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38 (2): 189-196. DOI: 10.1097/COC.0b013e31828f5c96.
- [5] Ng SH, Chang TC, Ko SF, et al. Nasopharyngeal carcinoma; MRI and CT assessment [J]. *Neuroradiology*, 1997, 39 (10): 741-746. DOI: 10.1007/s002340050499.
- [6] Chang VF, Fan YF, Khoo JB. Computed tomographic and magnetic resonance imaging finding in paranasal sinus involvement in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27 (6): 800-804.
- [7] Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma; an update of the UCSF experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53 (1): 12-22. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02724-4.
- [8] Lin SJ, Pan JJ, Han L, et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110 (3): 385-389. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.01.011.
- [9] 陈韵彬, 方燕红, 陈英, 等. 鼻咽癌侵犯周围结构与肿瘤分期关系的 MRI 研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44 (10): 1024-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2010.10.004.
Chen YB, Fang YH, Chen Y, et al. MRI study of tumor staging and nasopharyngeal carcinoma invading adjacent structures [J]. *Chin J Radiol*, 2010, 44 (10): 1024-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2010.10.004.
- [10] 刘妍, 梁赵玉, 于小平, 等. 鼻咽癌侵犯鼻窦的 MRI 表现 (附 86 例病例分析) [J]. *放射学实践*, 2010, 25 (10): 1100-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2010.10.012.
Liu Y, Liang ZY, Yu XP, et al. MRI of nasopharyngeal carcinoma invading the paranasal sinuses (analysis of 86 cases) [J]. *Radiol Pract*, 2010, 25 (10): 1100-1102. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0313.2010.10.012.
- [11] 谢传森, 梁碧玲, 林浩泉, 等. MRI 对鼻咽癌 T、N 分期的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24 (2): 181-184.
Xie CM, Liang BL, Lin HG, et al. Effect of MRI on T, N-staging of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Oncol*, 2002, 24 (2): 181-184.
- [12] Lee AWM, Sze WM, Au JSK, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era; the Hong Kong experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61 (4): 1107-1116. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.702.
- [13] 毛燕萍, 洪明晃, 孙颖, 等. 基于磁共振成像鼻咽癌临床分期的研究——对'92 分期改进的建议 [J]. *癌症*, 2007, 26 (10): 1099-1106. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467x.2007.10.012.
Mao YP, Hong MH, Sun Y, et al. Study of clinical staging of nasopharyngeal carcinoma based on magnetic resonance imaging —'92 staging suggestions for improvement [J]. *Chin J Cancer*, 2007, 26 (10): 1099-1106. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467x.2007.10.012.
- [14] Liao XB, Mao YP, Liu LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72 (5): 1368-1377. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.017.

(收稿日期:2014-11-17)