

保护颈动脉鞘的局部晚期鼻咽癌IMRT计划对靶区及危及器官剂量的影响

雷怀宇,张书旭,张国前,王琳婧,王锐濠,张全彬,李萍,林晓辉

广州医科大学附属肿瘤医院放疗中心, 广东 广州 510095

【摘要】目的:探讨保护颈动脉鞘的局部晚期鼻咽癌调强放疗(IMRT)计划对靶区及危及器官剂量的影响。**方法:**对10例局部晚期鼻咽癌患者行回顾性分析,分别设计常规IMRT计划及保护颈动脉鞘的IMRT计划。对PGTV_{nx}和PCTV_i的平均剂量(D_{mean})、 $D_{98\%}$ 、 $D_{50\%}$ 、 $D_{5\%}$ 、 $D_{2\%}$ 、适形度指数、均匀性指数,颈动脉鞘和危及器官剂量进行评价。**结果:**与常规IMRT计划相比,保护颈动脉鞘的IMRT计划中PGTV_{nx}的适形度指数、均匀性指数,PCTV_i的 $D_{50\%}$ 、 D_{mean} ,颈动脉鞘的 D_{max} 、 D_{mean} ,脊髓的 D_{mean} ,以及脑干的 V_{40} 、 D_{mean} 均有所降低,有统计学差异($P<0.05$);其它指标比较无统计学差异。**结论:**保护颈动脉鞘的局部晚期鼻咽癌IMRT计划能保证靶区剂量覆盖,降低颈动脉鞘和脑干的剂量,同时,计划的剂量分布也更为合理。

【关键词】鼻咽癌;调强放疗;颈动脉鞘保护;放射治疗剂量

【中图分类号】R730.55

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)11-1252-05

Effects of carotid sheath-sparing intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma on doses of target areas and organs-at-risk

LEI Huaiyu, ZHANG Shuxu, ZHANG Guoqian, WANG Linjing, WANG Ruihao, ZHANG Quanbin, LI Ping, LIN Xiaohui

Radiotherapy Center, Cancer Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Abstract: Objective To investigate the effects of carotid sheath-sparing intensity-modulated radiotherapy (IMRT) on the doses of target areas and organs-at-risk (OAR) in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** A retrospective dosimetric analysis was performed on 10 patients with locally advanced NPC. Two plans, namely routine IMRT plan and carotid sheath-sparing IMRT plan, were designed for each patient. The mean dose (D_{mean}), $D_{98\%}$, $D_{50\%}$, $D_{5\%}$, $D_{2\%}$, conformity index and homogeneity index of planning gross target volume (PGTV_{nx}) and planning clinical target volume (PCTV_i) as well as the doses of the carotid sheath and OAR were evaluated. **Results** The conformity index and homogeneity index of PGTV_{nx}, $D_{50\%}$ and D_{mean} of PCTV_i, D_{max} and D_{mean} of carotid sheath, D_{mean} of spinal cord, and V_{40} and D_{mean} of brain stem in carotid sheath-sparing IMRT plan were significantly lower than those in routine IMRT plan, with statistical differences ($P<0.05$). No statistical differences were found in other dosimetric indexes. **Conclusion** Carotid sheath-sparing IMRT plan for locally advanced NPC can significantly reduce the doses of carotid sheath and brain stem without affecting target coverage, and achieve a superior dose distribution.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; intensity-modulated radiotherapy; carotid sheath-sparing; radiotherapy dose

前言

鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)是中国南方及东南亚常见的头颈部肿瘤^[1],60%~90%的NPC患者有颈部淋巴结转移,由于NPC对放疗高度

敏感,所以颈部放疗成为防止淋巴结转移的常规手段^[2]。放疗给NPC患者带来了长久的生存机会,但NPC患者放疗后,颈部血管发生狭窄或闭塞的风险增加,对患者健康造成了严重威胁^[3]。放疗引起的颈动脉鞘的辐射损伤可能导致颈动脉粥样硬化,Yuan等^[4]报道NPC放疗患者,年龄大于45岁,放疗后9年,或者有2个以上心血管危险因素,更容易患颈动脉粥样硬化。Chang等^[5]发现患者年龄、放疗剂量以及放疗后持续时间与颈动脉斑块形成有关。

颈动脉鞘上起自颅底,下续纵隔。鞘内有颈内静脉、颈总动脉、颈内动脉和迷走神经贯穿全长。临

【收稿日期】2018-05-02

【基金项目】广州医科大学青年科学项目(2016A25)

【作者简介】雷怀宇,硕士,主要从事肿瘤放射治疗研究,E-mail: 623703018@qq.com

【通信作者】张书旭,博士,教授/主任技师,博士生导师,主要从事肿瘤放射物理学和医学图像应用研究,E-mail: gthzxx@163.com

床靶区勾画中,颈动脉鞘上部多包含在纤维鼻咽镜及影像学检查可见的肿瘤区及咽后淋巴结(GTV_{nx})之中,加之颈动脉鞘周围是淋巴结好发部位,故常规放疗计划使得该区域剂量较高,患者发生颈动脉病变的风险进一步增加,故本研究通过设计保护颈动脉鞘的放疗计划,探讨在保证靶区剂量覆盖的同时减少颈动脉鞘受量的可能。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

选择2017年1月~4月广州医科大学附属肿瘤医院收治的10例局部晚期NPC患者行回顾性剂量分析。其中男性6例、女性4例;T3期5例、T4期5例。

1.2 靶区勾画

根据ICRU第50、62号报告原则及RTOG 0225治疗规范,由一组NPC团队医师参照PET/CT或MRI及增强CT图像,在增强CT上行靶区及危及器官的勾画,并共同审核确认达到一致。靶区组织定义为:GTV_{nx}为纤维鼻咽镜及影像学检查可见的肿瘤区及咽后淋巴结;GTV_{nd}为颈部转移淋巴;CTV₁为高危淋巴引流区及亚临床病灶;CTV₂为颈部预防照射区。以上靶区分别外扩3 mm,定义为PGTV_{nx}、PGTV_{nd}、PCTV₁、PCTV₂。颈动脉鞘勾画:从颅底勾画至第二颈椎下缘层面,因此颈动脉鞘部分或全部包含在PGTV_{nx}之内,第二颈椎以下颈动脉鞘区距PGTV_{nx}较远,常规计划受量也较低。正常组织包括颞叶、脊髓、脑干、视神经、视交叉、垂体、眼球、晶体、腮腺、下颌骨、颞颌关节等。

1.3 计划设计和处方剂量

两种计划均采用Pinnacle 9.10计划系统和Varian Clinac 23EX直线加速器实行计划设计,共面9野照射,固定角度为0°、40°、80°、120°、160°、200°、240°、280°、320°,最小子野面积10 cm²,最小机器跳数10 MU。

PGTV_{nx}、PGTV_{nd}、PCTV₁和PCTV₂的剂量分别是70、66、66、56 Gy,32分次;靶区剂量要求为100%的处方剂量覆盖95%的靶体积,PTV以外接受超过110%处方剂量的体积不超过1%。危及器官剂量要求为:脑干最大剂量(D_{max})≤54 Gy,脊髓D_{max}≤45 Gy,视神经、视交叉D_{max}≤54 Gy,垂体、颞叶D_{max}≤54 Gy,晶体D_{max}≤8 Gy,腮腺D₅₀≤30 Gy,颞颌关节D_{max}≤60 Gy。

对同一个患者分别设计两种计划,Plan A为常规IMRT计划,满足上述剂量要求即可;Plan B为保护颈动脉鞘IMRT计划,除满足上述剂量要求外,需使颈动脉鞘剂量不高于72 Gy。

1.4 统计学指标

通过两个计划得到的剂量-体积直方图对数据进

行统计。对于靶区,评估平均剂量(D_{mean})、D_{98%}、D_{50%}、D_{5%}、D_{2%}、适形指数(Conformity Index, CI)、均匀性指数(Homogeneity Index, HI)。根据ICRU 83号报告,CI=(V_{T,ref}/V_T)×(V_{T,ref}/V_{ref}),其中,V_T为靶区体积,V_{T,ref}为参考等剂量线包绕的靶区体积,V_{ref}为参考等剂量线所包绕的体积,CI的范围为0~1,其值越大说明靶区的适形度越好;HI=(D_{2%}-D_{98%})/D_{mean},HI越接近0说明靶区均匀性越好。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计学描述,对符合正态分布的两组数据采用配对t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶区剂量比较

本研究只对靶区PGTV_{nx}和PCTV₁的剂量进行比较,因为颈动脉鞘主要被这两个组织包绕,可能受到的影响较大。从表1可以看出,PGTV_{nx}的CI、HI有统计学差异(P<0.05),保护颈动脉鞘的计划CI、HI均增加,说明其适形度增加,但均匀性降低;其他无统计学差异(P>0.05)。从表2可以看出,PCTV₁的D_{50%}、D_{mean}有统计学差异(P<0.05),但两者变化均不足1%,不具有实际临床意义;其他无统计学差异(P>0.05)。

表1 PGTV_{nx}的剂量学参数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of dosimetric parameters of PGTV_{nx} (Mean±SD)

PGTV _{nx}	Plan A	Plan B	t value	P value
D _{mean} /cGy	7 293.20±36.95	7 275.00±37.43	-1.056	0.351
D _{98%} /cGy	7 038.00±24.86	7 022.80±52.49	-0.541	0.617
D _{95%} /cGy	7 074.00±25.25	7 058.60±54.98	-0.538	0.619
D _{50%} /cGy	7 261.60±22.27	7 245.40±50.72	-0.983	0.381
D _{5%} /cGy	7 416.60±24.52	7 407.40±37.95	-0.668	0.541
D _{2%} /cGy	7 450.20±20.96	7 446.40±37.09	-0.250	0.815
CI	0.504±0.158	0.549±0.156	5.514	0.005
HI	0.303±0.092	0.109±0.025	2.620	0.049

Plan A: Routine IMRT plan; Plan B: Carotid sheath-sparing IMRT plan;

CI: Conformity index; HI: Homogeneity Index

2.2 颈动脉鞘剂量比较

从表3可以看出,两个计划中的颈动脉鞘的最小值无统计学差异,D_{max}、D_{mean}有统计学差异(P<0.05)。相比于计划A,计划B中颈动脉鞘D_{max}减少384 cGy,减少了5%;D_{mean}减少209 cGy,减少了3%。颈动脉鞘剂量分布见图1、图2,剂量-体积直方图见图3。

表2 PCTV₁的剂量学参数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of dosimetric parameters of PCTV₁ (*Mean±SD*)

PCTV ₁	Plan A	Plan B	<i>t</i> value	<i>P</i> value
D _{mean} /cGy	7 156.00±24.28	7 125.00 ±44.37	-2.131	0.048
D _{98%} /cGy	6 664.20±64.89	6 621.60±94.92	-2.139	0.099
D _{95%} /cGy	6 759.80±59.29	6 723.60±78.17	-1.719	0.161
D _{50%} /cGy	7 144.80±21.42	7 124.20±48.03	-0.906	0.016
D _{5%} /cGy	7 388.40±19.08	7 374.80±35.26	-1.222	0.289
D _{2%} /cGy	7 430.80±20.84	7 423.20±29.65	-0.721	0.511
CI	0.678±0.081	0.689±0.073	1.388	0.237
HI	0.218±0.064	0.212±0.079	1.679	0.169

表3 颈动脉鞘的剂量学参数比较(cGy, $\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of dosimetric parameters of carotid sheath (cGy, *Mean±SD*)

Carotid sheath	Plan A	Plan B	<i>t</i> value	<i>P</i> value
D _{min}	6 042.62±325.89	5 584.52±122.95	-1.214	0.291
D _{max}	7 501.88±57.39	7 117.90±63.61	-14.264	0.000
D _{mean}	6 933.40±114.33	6 724.58±53.93	-3.154	0.034

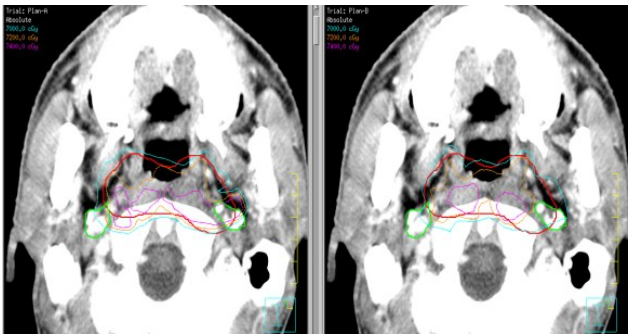


图1 计划A的等剂量分布图

Fig.1 Isodose distribution of plan A

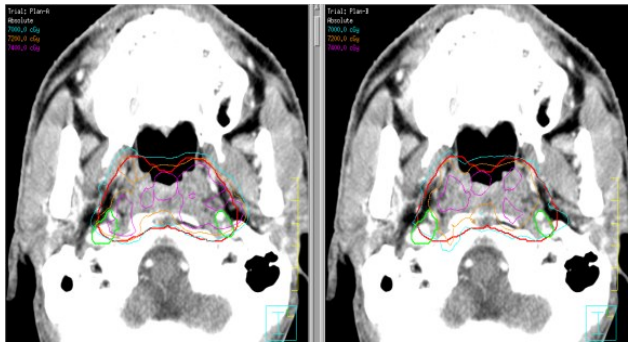


图2 计划B的等剂量分布图

Fig.2 Isodose distribution of plan B

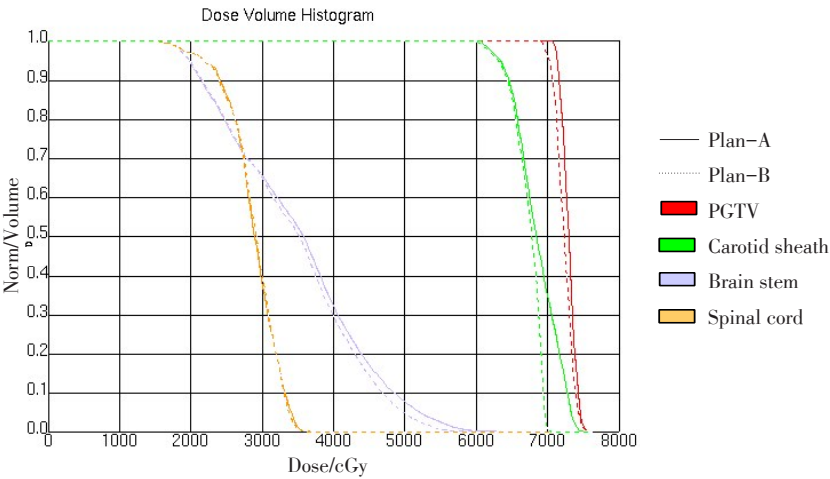


图3 两种计划的DVH图

Fig.3 Dose-volume histogram of two plans

2.3 危及器官剂量比较

从表4可以看出,相比于计划A,计划B中脊髓的D_{mean}稍有所降低,有统计学差异($P<0.05$),其他无统计学差异。从表5可以看出,相比于计划A,计划B中脑干V₄₀、D_{mean}均有所降低,有统计学差异($P<0.05$),其它指标比较无统计学差异。

3 讨论

随着放疗技术在恶性肿瘤治疗中的发展和进

步,头颈部恶性肿瘤患者的预后越来越好,生存期逐渐延长,在控制局部病灶的同时,放射线所导致的并发症也受到高度关注^[6]。通过放射治疗,30%~40%的NPC患者能长期生存^[7],随着放疗技术的提高,患者的生存率将进一步提高。大量研究证明,颈动脉鞘区照射剂量与NPC复发密切相关,随着影像和放疗技术的发展,肿瘤靶区的高剂量范围大幅增加,这为提高肿瘤局部控制率,减少肿瘤复发提供了保证^[8]。与此同时患者在放疗结束后的长期生存期内,颈部

表4 脊髓的剂量学参数比较($\bar{x} \pm s$)Tab.4 Comparison of dosimetric parameters of spinal cord (*Mean±SD*)

Spinal cord	Plan A	Plan B	t value	P value
D _{mean} /cGy	2 772.20±191.26	2 766.00±172.90	-0.626	0.005
V ₂₀ /%	93.93±4.50	93.50±5.25	0.982	0.382
V ₂₅ /%	76.56±12.06	68.12±17.83	0.921	0.409
V ₃₀ /%	37.64±29.81	27.65±12.10	1.061	0.348
V ₃₅ /%	1.86±2.20	1.14±0.70	0.978	0.383

表5 脑干的剂量学参数比较($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Comparison of dosimetric parameters of brain stem (*Mean±SD*)

Brain stem	Plan A	Plan B	t value	P value
D _{mean} /cGy	3 112.90±232.87	3 045.06±258.49	-3.190	0.033
V ₁₀ /%	96.95±6.13	96.99±6.19	0.590	0.587
V ₂₀ /%	84.15±12.73	83.55±12.96	-1.685	0.167
V ₃₀ /%	51.52±7.70	49.91±8.09	-2.661	0.056
V ₄₀ /%	22.94±6.42	20.38±5.30	-2.872	0.045
V ₅₀ /%	4.69±2.98	2.69±1.02	-1.673	0.170

血管损伤及由此引起的并发症不容忽视。

头颈部肿瘤患者因辐射所致的颈动脉粥样硬化风险被广泛认可^[9]。因放疗所致血管损伤包括两种类型,一种是血管狭窄或闭塞,一种是血管中断。Cheng等^[10]报道,NPC患者放疗后,有67%的患者会发生颈动脉缩小>70%的狭窄。Lam等^[11]对71例放疗后4~20年的患者和51例新确诊为NPC但未作任何治疗患者的资料进行研究,发现在放疗后的患者中,78.9%的患者发生了颈动脉狭窄;而未行放疗组中,颈动脉狭窄的发生率仅为21.6%($P<0.01$);在放疗组中,有50%的患者颈动脉出现严重狭窄(血管腔直径减少50%以上),而在未放疗组中,无一例患者出现严重狭窄。

放疗后引起血管损伤的因素较多,Yuan等^[4]认为年龄、放疗后持续时间及心血管危险因素是放疗后NPC患者颈动脉粥样硬化的预测因子。Lee等^[12]认为35~54岁的年轻NPC放化疗患者发生缺血性脑卒中的风险是普通人群的1.66倍。Chang等^[5]和Gianicolo等^[13]也得出类似结论:在年龄<41和53岁的患者中,放疗所致动脉粥样硬化较对照组更为严重。有研究发现NPC患者放疗后,颈动脉狭窄的发生与放疗后的时间密切相关^[14]。朱奕等^[15]认为接受颈部放疗后生存3年以上的NPC患者,颈部血管出现血管损伤和颈动脉狭窄是常见临床现象,这种损伤

以颈总以及颈内动脉更为普遍和明显。刘雯等^[16]研究发现颈部放疗后5年以后的NPC患者颈动脉狭窄为常见现象。同时,照射剂量也是因素之一。Lindsay等^[17]用动物实验证明25~40 Gy的剂量能引起大血管的病理改变。长期随访发现霍奇金病患者在相对低的剂量(如40 Gy)就能引起颈动脉鞘的粥样硬化改变^[18]。

虽然高的剂量覆盖会有好的治疗效果,但是正常组织也有可能包含在内,大量回顾性研究报道如果在计划实施过程中没有做详细要求,IMRT与常规放疗相比在提高局部控制率的同时也可能对周围正常组织产生非预期效果^[19]。对于NPC,颈动脉鞘通常包含在淋巴结区域,本研究中所勾画的颈动脉鞘区域部分或全部包含在PGTV_{nx}中,常规放疗计划使得该区域剂量较高,通过给颈动脉鞘区一定的条件限制,使颈动脉鞘剂量有所降低。Vitolo等^[20]做过类似研究,对患者设计IMRT计划和3D计划,常规IMRT计划和3D计划中,颈动脉鞘的中位平均剂量分别为65.7、58.4 Gy($P<0.001$),设计颈动脉鞘限制的IMRT计划后颈动脉鞘的平均剂量下降到54 Gy。各放疗机构对靶区剂量的均一性和计划的一致性要求不同,这取决于计划系统以及计划中的剂量限制,所以在这两方面应有所取舍^[21-22]。

本研究在保证靶区剂量覆盖的同时,通过条件限制降低了颈动脉鞘的剂量,对于周围毗邻较近的组织脊髓和脑干剂量进行了探讨,发现二者的剂量较常规IMRT差异不明显,仅个别参数有所变化。说明对于NPC患者,在IMRT计划中给予特殊的限制条件能降低颈动脉鞘的剂量,同时不会对靶区和其他正常组织造成不利影响。本研究的不足之处在于没有勾画出从锁骨到颅底的全部颈动脉鞘加以分析,原因在于该部分区域较广,包含于PGTV_{nx}、PGTV_{nd}、PCTV₁、PCTV₂这4部分中,剂量跨越较大,影响因素复杂。同时本研究也只是单纯从技术方面探讨靶区及正常组织对剂量满足的可行性,对于临床来说,是否能够保证肿瘤的控制以及降低患者的颈动脉鞘并发症还需进一步研究。

致谢:本项目受到广州市医学重点学科(2017~2019年)肿瘤治疗学及实验肿瘤学项目资助。

【参考文献】

- [1] CHANG E T, ADAMI H O. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(10): 1765-1777.
- [2] GLASTONBURY C M. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and

- follow-up[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2007, 18(4): 225-235.
- [3] 李博生, 罗伟良, 刘武, 等. 血管内支架置入术治疗鼻咽癌放疗所致颈动脉血管损伤后血管狭窄率的研究[J]. *黑龙江医学*, 2016, 40(9): 841-842.
- LI B S, LUO W L, LIU W, et al. Endovascular stents in arterial injury of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. *Heilongjiang Medical Journal*, 2016, 40(9): 841-842.
- [4] YUAN C, WU V W, YIP S P, et al. Predictors of the extent of carotid atherosclerosis in patients treated with radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(3): S7.
- [5] CHANG Y J, CHANG T C, LEE T H, et al. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(2): 280-285.
- [6] 吴建军, 汪保孝, 张宴斌. 支架置入术治疗放疗后颈动脉狭窄(附2例报告文献复习)[J]. *心脑血管病防治*, 2012, 12(2): 162-164.
- WU J J, WANG B X, ZHANG Y B. Stent implantation for the treatment of carotid stenosis after radiotherapy (Attached 2 cases review report)[J]. *Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease*, 2012, 12(2): 162-164.
- [7] MEESKE K A, NELSON M B. The role of the long-term follow-up clinic in discovering new emerging late effects in adult survivors of childhood cancer[J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2008, 25(4): 213-219.
- [8] 林灿峰, 李东升, 林柏翰, 等. 鼻咽癌治疗后局部复发回顾性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(3): 188-191.
- LIN C F, LI D S, LIN B H, et al. Distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma after treatment: a 15-year follow-up study[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2017, 24(3): 188-191.
- [9] GUJRAL D M, CHAHAL N, SENIOR R, et al. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(1): 31-38.
- [10] CHENG S W, TING A C, LAM L K, et al. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(4): 517-521.
- [11] LAM W W, LEUNG S F, SO N M, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2357-2363.
- [12] LEE C C, SU Y C, HO H C, et al. Increased risk of ischemic stroke in young nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): E833-E838.
- [13] GIANICOLO M E, GIANICOLO E A, TRAMACERE F, et al. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2010, 8: 8.
- [14] HUANG T L, HSU H C, CHEN H C, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8(1): 261.
- [15] 朱奕, 田野, 胡超苏, 等. 鼻咽癌放疗后颈动脉狭窄的临床分析[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(3): 207-211.
- ZHU Y, TIAN Y, HU C S, et al. The clinical study of carotid stenosis after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *China Oncology*, 2010, 20(3): 207-211.
- [16] 刘雯, 曹东明. 颈部放疗后与未行放疗鼻咽癌患者颈动脉彩色多普勒超声参数的对比评价[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(5): 788-790.
- LIU W, CAO D M. Comparison study of carotid artery color Doppler flow imaging parameters of patients with nasopharyngeal carcinoma after neck radiotherapy and patients before radiotherapy[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2016, 26(5): 788-790.
- [17] LINDSAY S, KOHN H I, DAKIN R L, et al. Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic X-irradiation[J]. *Circ Res*, 1962, 10: 51-60.
- [18] PATEL D A, KOCHANSKI J, SUEN A W, et al. Clinical manifestations of noncoronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation[J]. *Cancer*, 2006, 106(3): 718-725.
- [19] ROSENTHAL D I, CHAMBERS M S, FULLER C D, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(3): 747-755.
- [20] VITOLO V, MILLENDER L E, QUIVEY J M, et al. Assessment of carotid artery dose in the treatment of nasopharyngeal cancer with IMRT versus conventional radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 90(2): 213-220.
- [21] CRAFT D, SÜSS P, BORTFELD T. The tradeoff between treatment plan quality and required number of monitor units in intensity-modulated radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(5): 1596-1605.
- [22] BORTFELD T, CRAFT D, DEMPSEY J F, et al. Evaluating target cold spots by the use of tail EUDs[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3): 880-889.

(编辑:谭斯允)