

当代放射治疗：现在与未来

Ravi A Chandra*, Florence K Keane*, Francine E M Voncken, Charles R Thomas Jr



肿瘤护理日益成为一项多学科工作，放射治疗在几乎所有癌症的整个疾病谱中仍然发挥着关键作用。然而，放射肿瘤学领域仍然是人们最了解的癌症学科之一。在这篇综述中，我们试图为非放射肿瘤学家总结放射肿瘤学领域的发展并介绍其背景。我们讨论治疗技术和影像学的进步，然后概述与全身治疗和手术技术进步的相互作用。最后，我们回顾了放射肿瘤学的新领域，包括转移性疾病连续体、再放射和新兴放射治疗类型的进展。

柳叶刀 2021; 398: 171–84

在线发布

2021年6月21日

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00233-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00233-6)

*同等贡献

俄勒冈健康与科学大学放射医学系，波特兰，

（图2）。扩大胃外放射治疗的应用，例如前列腺癌中的镭223、⁹治疗诊断、伽马刀放射外科和

美国俄勒冈州（R A Chandra 医学博士，CR Thomas Jr 医学博士）；放射肿瘤科，马萨诸塞州总医院，波士顿，马萨诸塞州，美国

（F-K·基恩医学博士）；放射肿瘤科，荷兰癌症研究所，阿姆斯特丹，荷兰

（F·E·M·冯肯医学博士）

通讯至：

Ravi A Chandra 博士，俄勒冈健康与科学大学放射医学系，波特兰，OR 97239，美国 chandrav@ohsu.edu

介绍

尽管现代放射治疗的起源可以追溯到 1800 年代末 X 射线的发现，但放射肿瘤学领域自 6 年前正式诞生以来已经经历了多次复兴。^{1,2}随着成像和治疗技术的发展，改进后，放射肿瘤学的应用范围也扩大了。据估计，大约一半^{3,4}的患者在诊断出癌症后的某个时候会接受放射治疗，其适应症涵盖治愈性治疗和症状缓解。

肿瘤学领域的密切合作对于改善治疗和确保放射治疗的最佳应用至关重要。放射治疗取得了多项进展。在本次综述中，我们旨在为非放射肿瘤学家提供有用且务实的概述，重点关注技术进步如何导致更小的治疗量、更短的治疗时间、更好的结果和更低的毒性。我们重点关注来自随机试验的数据、共识指南以及改变该领域的有前景的新兴研究。我们还研究了当前技术的潜在影响以及它们在未来几十年将如何塑造该领域。

新技术：不断发展的放射治疗

诊断成像、治疗计划和治疗实施的改进使得能够更准

确和精确地治疗患病组织并避免健康组织。这扩大了所谓的“治疗窗”，即可以有效治疗肿瘤并将副作用降至最低的剂量范围。

现代放射治疗的演变如图 1 所示。从历史上看，放射治疗是在二维上规划和实施的，治疗范围基于骨解剖学。由于组织密度的差异和计划能力的限制，治疗野很大，并且放射治疗剂量不均匀。CT 成像的使用提高了肿瘤和健康组织的精确描绘。此外，采用三维规划技术的适形放射治疗的发展不仅有助于测量肿瘤和有损伤风险的器官的放射治疗剂量和体积，而且有助于了解放射治疗剂量和毒性之间的相互作用。⁵调强放射治疗和图像引导放射治疗的使用也彻底改变了许多恶性肿瘤的治疗方法，大幅减少了治疗相关的毒性并改善了长期结果。^{6–8}随着技术的进步，复杂的目标可以以毫米级精度和陡峭的剂量下降进行高剂量治疗，以保护健康组织。其他进展包括使用带有机载 MRI 或 PET 扫描仪的线性加速器，与不使用线性加速器相比，可以在治疗期间获得更大的组织清晰度，并且可以根据治疗期间肿瘤大小或位置的变化进行适应性治疗

搜索策略和选择标准

本综述的参考文献是通过 PubMed 和 MEDLINE 搜索文章确定的，包括 1980 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日的高质量综述、实践改变报告和随机试验数据，搜索词包括“放射治疗”等、“带电粒子疗法”、“3D 适形放射治疗”、“调强放射治疗”、“随机试验”。重点关注 10 年以内的文章。我们将新的发展组织到主题领域，然后形成其他搜索的基础。

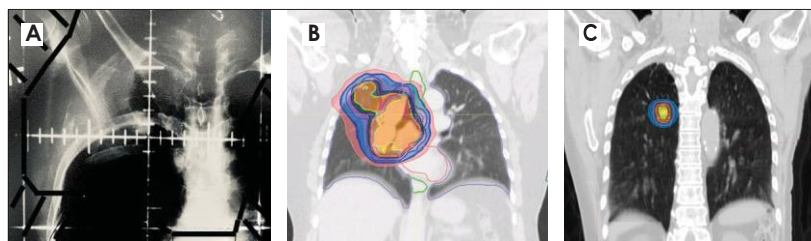


图1：放射治疗从二维放射治疗到立体定向放射治疗的演变

(A) 二维规划图像质量较差，治疗视野（黑线内区域）较大；随着计划和成像技术的改进，调强放射治疗（B）和立体定向全身放射治疗（C）技术的治疗成为可能。（B）和（C）中的深蓝色线代表规划目标体积；其他彩色线代表不同的等剂量线。

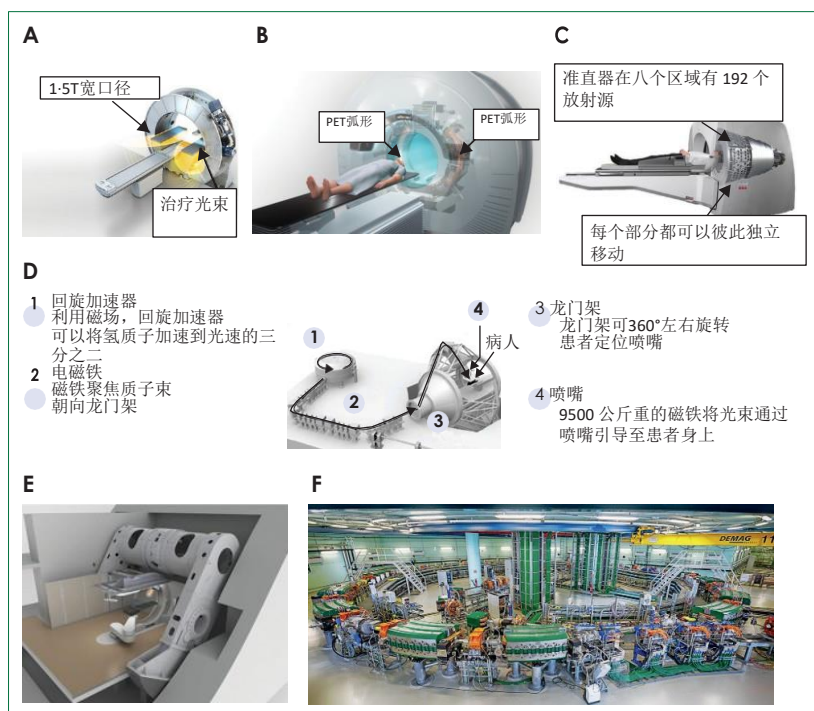


图2：新型放射治疗机

不同的肿瘤部位和类型预计将从这些新的治疗设施中受益。

(A) 包含 MRI 的直线加速器：MRI 引导治疗主要应用于 CT 可视性较差的肿瘤区域或运动的器官。经 Elekta（瑞典斯德哥尔摩）许可转载。

(B) 含有 PET 的直线加速器，当制定代谢活动增强策略时，这是一种特别令人感兴趣的治疗方法。经 Reflexion（美国加利福尼亚州海沃德）许可转载。(C) 伽玛刀治疗装置：伽玛刀技术的进步，具有陡峭的剂量梯度，主要用于脑转移。经医科达许可转载。(D) 基于回旋加速器的质子设施的基本设计，通常需要多个建筑物。经 IBA International 许可转载（比利时新鲁汶）。

(E) 单室质子单元的描述。经 Mevion（美国马萨诸塞州利特尔顿）许可转载。

(F) 碳离子设施。当需要陡峭的剂量梯度来降低邻近器官的健康组织毒性时，带电粒子疗法最受关注。经 MedAustron（奥地利维也纳新城）许可转载。

图像引导近距离放射治疗技术也扩大了放射肿瘤学的武库。图 3 显示了新型放射治疗技术的示例；本综述将讨论其中的几种技术。

尽管全世界大多数患者都接受光子疗法治疗，但带电粒子疗法（包括质子疗法和碳离子疗法）的使用已大幅增加（图 2）。带电粒子治疗的特点是剂量急剧下降，最小出口剂量超出指定目标。^{10,11}带电粒子治疗的治疗计划通常可以大大减少健康组织对放射治疗的暴露，有可能减少短期和长期副作用-影响。^{12,13}减少对健康组织的暴露在儿科患者的治疗中尤其重要，因为健康器官的辐射剂量暴露可能会产生有害的长期影响，¹²以及治疗附近的肿瘤时重要的健康结构（例如，靠近颅底的头颈肿瘤）。¹⁴

目前，带电粒子疗法的可及性差异很大，成人患者的使用标准是一个活跃的研究领域（表 1），试验不仅关注总体生存率和无进展生存率，还关注生活质量和成本。效力。尽管带电粒子疗法有许多潜在的好处，但它有一些潜在的独特的不确定性¹⁵，可能会影响结果。为了利用质子治疗的剂量测定优势，需要准确预测组织中质子束的范围，但该范围可能受到多种因素的影响，包括但不限于患者设置、成像、运动目标和周围器官、生物效应和剂量计算不确定性的影响。蒙特卡罗模拟可用于评估其中一些不确定性。¹⁵支持质子治疗疗效的随机数据至关重要。例如，一项针对局部晚期非小细胞肺癌的随机试验并未显示与调强放射治疗相比，质子治疗的毒性没有改善。¹⁶在一些国家，资格仅限于个体光子到质子治疗计划比较，权衡质子治疗和调强放射治疗技术之间健康组织并发症的可能性，并估计每种技术的短期和长期益处。在其他情况下，获得质子治疗主要是由经济手段和患者保险范围推动的。随机试验正在进行中（例如，NCT02603341、NCT01617161、NCT03801876、NCT01993810、NCT01893307、NCT02179086 和 NCT03180502）。

尽管放射治疗计划和实施的改进影响了所有接受放射治疗的患者，但最大的影响之一是大分割放射治疗的使用增加，与传统分割放射治疗相比，大分割放射治疗使用的放射治疗次数更少，每次剂量更高。对于传统分段放射治疗，每次剂量通常为 1.8-2.0 Gy）。大分割放射治疗传统上仅限于姑息治疗，其中治疗的目的是改善症状而不是治愈。在姑息治疗中，单次疗程已被证明与多次疗程的放疗同样有效。¹⁷相比之下，明确的意图放疗是在数周内以每日小剂量进行，以提供有效的杀肿瘤剂量，同时最大限度地减少剂量。毒性。递送技术的改进促进了更短疗程的放射治疗的使用，目的是减少治疗时间并维持或改善传统分割放射治疗的结果。例如，在接受全乳腺放疗的早期乳腺癌患者中，多项随机试验已经确定了大分割放疗与传统分割放疗相比的有效性和安全性¹⁸⁻²¹，并且推荐这些方案优于传统分割放疗。（²²

大分割、立体定向放射外科或立体定向全身放射治疗（SBRT）最突出的例子涉及在一到五次治疗中提供完整的治疗剂量。立体定向治疗最初是为治疗颅内肿瘤而开发的，现已适用于多个其他身体部位，包括胸部、胃肠道、泌尿生殖系统和骨部位。与传统的分割或大分割放射治疗不同，立体定向放射治疗（SBRT）也称为立体定向消融性身体放射治疗，其特点是向肿瘤提供消融剂量的放射治疗。正如我们将要讨论的，立体定向放射外科和立体定向放射治疗帮助创造了全新的放射治疗适应症，并且随着全身治疗的进步，它们的作用继续扩大。

新成像：改进的靶标定义、反应量化和新疗法

诊断成像的改进使得放射治疗计划中能够更精确地识别靶区和健康组织。例如，MRI 的改进使得能够比以前更全面地评估颅内疾病负担。再加上放射治疗计划的进步，对颅内疾病评估的加强导致脑转移治疗的转变，从全脑放射治疗转向立体定向放射外科或保留海马的全脑放射治疗的靶向治疗。²³

放射治疗成像的其他进展包括四维（4D）CT 的开发，其中 CT 是在整个呼吸周期中采集的，与传统或自由呼吸 CT 相比，有助于更精确地测量肿瘤运动（视频）。

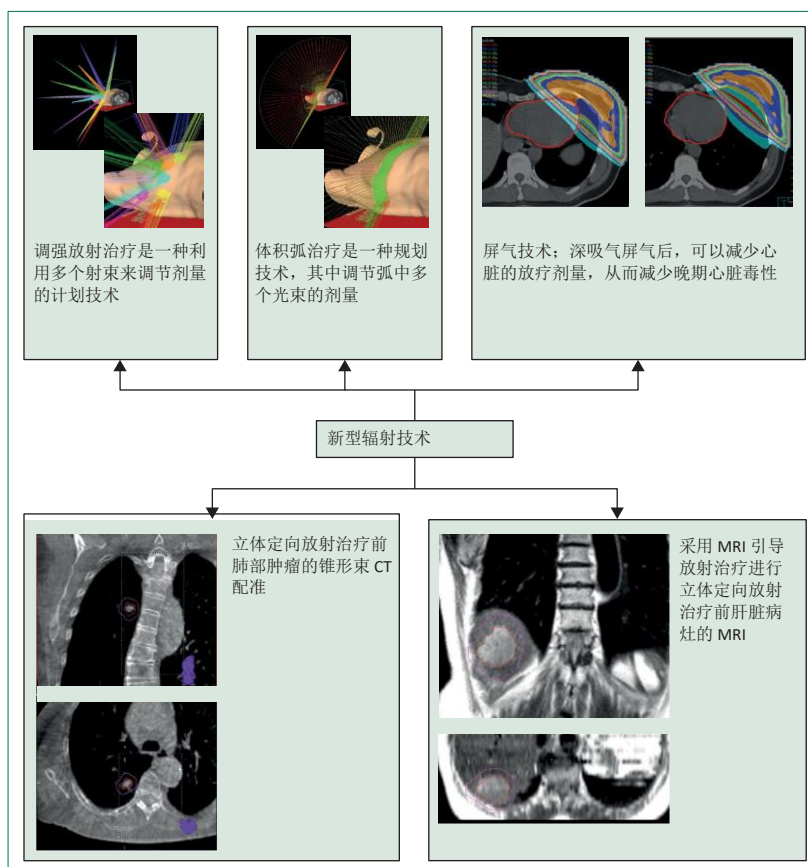


图3：新型放射治疗技术示例

IGRT 是一种通过在治疗前通过成像检查设置来实现精确放射治疗的技术。锥形束 CT IGRT（肺）和 MRI IGRT（肝脏）示例。红线代表肿瘤总体积，粉红色线代表计划目标体积。IGRT=图像引导放射治疗。会确定目标。²⁵国际合作和指南对于克服放射治疗的洲际差异至关重要。

先进的成像技术在评估治疗反应和额外治疗的需求方面也可以发挥重要作用。例如，在胃食管交界癌中，PET-CT 评估诱导化疗后的治疗反应已被用于选择放疗同步全身治疗。²⁶功能成像对于放疗强化或去强化的作用是一个正在进行的研究领域。肿瘤异质性可以通过功能性 MRI 来可视化，²⁷为靶向肿瘤的特定区域提供空间。²⁸其他进展包括开发基于成像和治疗反应预测的合理放疗剂量。

用更小的放射治疗野进行治疗，这已经减少了在线观看视频

4D CT 对于肺和肝部位的治疗尤其重要，因为这些部位的呼吸运动可能相当大。

治疗时的影像学检查也至关重要（图 4）。直线加速器可配备先进的机载成像技术，例如锥形束 CT，可实时识别肿瘤位置。MRI 线性加速器将 MRI 装置与线性加速器相结合，在治疗前提供额外的成像评估，这对于器官运动的区域以及肿瘤和健康结构具有相似组织密度的区域（例如胰腺或胰腺）尤其重要。²⁴这些技术的发展使得能够使用比其发展之前更小的计划治疗体积，从而避免更大体积的健康组织。

随着成像技术的改进以及治疗计划和实施的改进，治疗中心之间的异质性的可能性也随之增加。为了减轻这种潜力，欧洲癌症研究与治疗组织制定了放射治疗质量保证程序。还制定了共识指南，以协助各国协

新生物学：系统治疗的角色变化

全身治疗的发展也改变了放射治疗的作用，使得能够

	恶性肿瘤	试验设计	计划参加人数	学习小组	主要结果	次要结果	纳入成本效益分析
NCT02603341	乳腺癌	随机第3阶段	1278	光子疗法与质子治疗	光子疗法与质子疗法在减少主要心血管事件方面的有效性	5年疾病控制、生活质量、辐射剂量与生活质量的关联以及心脏毒性；以及15年无病生存率、总生存率和继发性恶性肿瘤的风险	是的
NCT01617161	前列腺癌	随机第3阶段	400	质子治疗与IMRT对比	比较放疗后24个月的肠功能	2年时特定疾病的生活质量；2年的成本效益；辐射剂量与肠道、泌尿和勃起功能；生物标志物或前列腺癌行为；以及10年疾病特异性生存率和总体生存率	是的
NCT03801876	食道癌	随机第3阶段	300	质子治疗与光子疗法	与方案治疗相关的总生存率和3级或更严重的心肺不良事件	病理缓解率；放化疗期间淋巴细胞计数4级淋巴细胞减少；局部失败；无远处转移生存期；无进展生存期；质量调整生命年；和成本效益分析	是的
NCT01993810	非小细胞肺癌	随机第3阶段	330	质子治疗与光子疗法	总体生存率	无进展生存；不良事件；和成本效益分析	是的
NCT01893307	口咽癌	随机第2阶段和第三阶段	360	IMPT与IMRT	第2阶段：治疗完成后2年内晚期3-5级毒性的发生率和严重程度；第三阶段：无进展生存期	2年疾病相关结果；患者报告的结果；医生报告的毒性；质量调整生命年；成本效益分析；和生物标志物分析	是的
NCT02179086	胶质母细胞瘤	随机第2阶段	606	光子放射治疗将患者随机分配至标准剂量光子放射治疗或剂量递增质子治疗与剂量递增放射治疗	总体生存率	比较剂量递增的光子疗法和剂量递增的质子疗法；毒性；认知症状的严重程度；神经认知功能；和淋巴细胞减少症	不
NCT03180502	IDH突变，低至中度恶性胶质瘤	随机第2阶段	120	IMRT与质子束治疗	认知的改变	生活质量；症状；认知测量；不良事件的发生率；本地控制；总体生存率；无进展生存期；剂量反应关系；和肿瘤分子状态	不

IMPT=强度调节质子治疗。IMRT=调强放射治疗。

表1：正在进行的调强放射治疗 (IMRT) 和质子束治疗的有效性比较试验

放射治疗潜在的短期和长期副作用。霍奇金淋巴瘤就是副作用减少的一个例子。这种高度放射反应性疾病历来仅通过放射疗法成功治疗，同时治疗原发肿瘤和引流淋巴结盆地。尽管患者通常在生命的最初几十年内被诊断出并处于完全缓解状态，但由于放射治疗野较大，他们也存在长期发病的风险。随着化疗融入治疗以及使用PET或CT评估反应，患者的护理已经发生了变化。例如，需要放射治疗的霍奇金淋巴瘤患者现在通常先接受化疗，然后对受累淋巴结进行放疗（根据计划技术，称为受累部位或受累淋巴结放疗）。与以前的治疗相比，使用更小的体积和更低的剂量，因

此降低了放射治疗相关的发病率。

免疫疗法²⁹⁻³¹和靶向疗法³²⁻³⁴也极大地改善了患者的治疗效果，特别是对于患有局部晚期或转移性疾病的患者。研究表明，放疗有可能刺激或增强对检查点抑制剂的免疫反应³⁵⁻³⁸，因此人们对将放疗与免疫疗法相结合以获得治疗效果感兴趣。³⁹有报告称，放疗增强了对检查点抑制剂的反应，即使在如此情况下也是如此。—称为免疫冷肿瘤，如PD-L1阴性非小细胞肺癌、⁴⁰微卫星稳定结直肠癌⁴¹和胰腺癌⁴²也引起了该领域临床医生和研究人员的兴趣。放射治疗具有独立于全身治疗的免疫刺激和免疫抑制作用，包括肿瘤微环境的变化，⁴³

改变细胞因子表达，⁴⁴转录因子上调，⁴⁵诱导细胞死亡，⁴⁶和促进抗原交叉呈递。⁴⁷放射治疗与免疫治疗的最佳整合是一个研究领域，临床前试验强调最佳剂量和分割以及潜在的作用机制，包括通过 cGAS-STING 途径刺激 I 型干扰素的产生。⁴⁸

靶向治疗的改进，特别是改善中枢神经系统活性的酪氨酸激酶抑制剂的发展，也影响了治疗。^{49,50}例如，患有癌基因驱动的肺癌和脑转移的特定患者现在单独接受中枢神经系统渗透性酪氨酸激酶抑制剂治疗，放射治疗保留给那些对治疗没有反应或没有进展的患者。额外的研究对于确定这些方法的潜在副作用至关重要。

放射治疗与免疫治疗和靶向治疗的潜在相互作用是一个正在进行的研究领域，特别是考虑到在放射治疗附近进行免疫治疗时可能会增加副作用。临床医生应意识到放射治疗与这些药物相互作用的潜在风险。⁵¹了解这些药物的癌症抑制机制、药物半衰期，以及与邻近位置的健康组织的潜在相互作用机制应使用放射治疗领域的知识来确定如何对两种治疗进行排序。需要考虑放疗和全身治疗之间潜在的重叠毒性，例如肺炎。全身治疗与放疗直接重叠还是在治疗期间保留全身治疗的决定应由放射肿瘤科医生和肿瘤内科医生共同决定，考虑到总体疾病负担、放疗疗程的潜在长度以及重叠风险两种治疗方法。只要有可能，我们鼓励患者参加临床试验，以便前瞻性地评估这些决定及其效果。

对肿瘤生物学的了解的加深也引发了人们对降级治疗的兴趣，其目的是维持或改善先前的结果并最大程度地减少毒性。人乳头瘤病毒相关口咽鳞状细胞癌降阶梯试验的结果表明，适当选择降阶梯患者至关重要。人乳头瘤病毒相关的口咽鳞状细胞癌比人乳头瘤病毒阴性的肿瘤^{52,53}具有更有利的结果，以至于最近的美国癌症联合委员会分期系统降低了人乳头瘤病毒相关的口咽鳞状细胞癌的分期。⁵⁴然而，在 Gillison 及其同事⁵⁵以及 Mehanna 和同事⁵⁶西妥昔单抗同步放疗对比顺铂同步放疗有一个

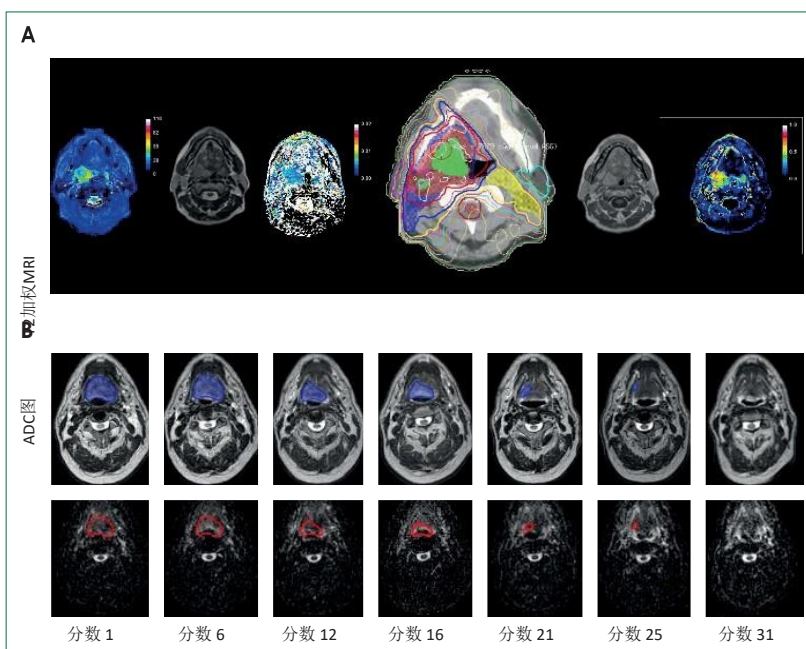


图4：治疗计划和反应分析中的先进成像技术示例

(A) 用于定义治疗体积的多种互补成像方法，包括 MRI、CT 和功能方法。经克利夫顿·大卫·富勒 (Clifton David Fuller) 医学博士、哲学博士 (美国德克萨斯州休斯顿德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心) 许可转载。(B) 在治疗过程中进行基于 MRI 的采集，以了解治疗反应并调整治疗量。经许可转载

克利夫顿·大卫·富勒。ADC=表观扩散系数。

与顺铂相比，同时使用西妥昔单抗可显著降低肿瘤控制效果。其他随机试验正在进行中 (例如，NCT02254278)，但这些结果凸显了与治疗去强化相关的挑战，即使在具有良好结果的组中也是如此。进一步完善治疗亚组的研究对于这些努力至关重要。^{57,58}

遗传分类系统还定义了可能需要调整治疗强度或领域的不同疾病子集。⁵⁹肿瘤的分子分析提供了有关肿瘤对放射治疗敏感性的见解。⁵⁹⁻⁶⁶例如，已鉴定出 KEAP1 和 NFE2L2 突变作为肺鳞状细胞癌的放射抗性标志物。⁶⁷在肝细胞癌中，KRAS 和 TP53 的突变与局部失败的风险显著相关，在 SBRT 后 (即肿瘤再生)。⁶⁸同样，在直肠癌中，并发的 KRAS 和 TP53 突变与新辅助放化疗反应不足相关。⁶⁹识别这些突变和其他突变可能有助于更好地治疗预测那些最有局部肿瘤进展风险的患者，从而促进个性化放射治疗处方的开发。

新的外科合作：不断发展的护理框架

随着多模式治疗使用的增加，许多癌症患者的预后得到改善；

然而，强化治疗往往会影响患者的生活质量。不同癌症需要强化治疗以改善预后，或需要降低治疗强度以提高生活质量。乳腺癌、霍奇金淋巴瘤和头颈癌的治疗效果得到显著改善，导致人们开始探索治疗的降级。随着治疗方案有效性的变化，手术和放射治疗的平衡和需求正在发生变化。对于其他肿瘤类型，正在探索强化治疗，目的是提高根治性手术的成功率并改善长期结果（例如胰腺癌、胃癌或食道癌）。⁷⁰⁻⁷³

现代乳腺癌治疗的发展最突出地体现了手术和放射治疗之间平衡的变化。20世纪70年代和80年代进行的系统随机试验⁷⁴⁻⁷⁶指导了乳腺癌手术技术的发展，从霍尔斯特德根治性乳房切除术到单纯乳房切除术，再到乳房保留治疗。腋窝淋巴结评估的改进，从腋窝淋巴结清扫（ALND）到前哨淋巴结活检（SLNB），⁷⁷⁻⁷⁹也降低了患者的发病率。在早期乳腺癌中，SLNB已在很大程度上取代了ALND，而在SLNB发生淋巴结转移的情况下，腋窝放疗已取代了ALND。⁷⁹肿瘤整形技术和现代放射治疗原则正在改善患者的美容和功能结果。

对于头颈癌，机器人手术技术的使用增加了口咽肿瘤治疗手术的使用，使得以前因潜在发病率而被认为无法切除的肿瘤得以切除。评估每种不同方法的风险和益处对于确保患者接受最佳的治疗方法组合至关重要。例如，尽管一些患者在切除后能够避免化疗，但其他患者可能仍然需要化疗和放疗，从而增加了副作用的总体负担。随机2期ORATOR试验⁸⁰纳入了口咽鳞状细胞癌患者，他们被随机分配接受放疗或经口机器人手术并同时行颈清扫术。两种治疗的肿瘤学结果相似，但两种治疗的毒性特征不同。与手术相比，放射治疗改善了吞咽相关的生活质量，尽管这没有临床意义的差异。这项研究提供了与这两种方法相关的潜在副作用的宝贵信息。⁸⁰治疗开始前的多学科评估对于确保患者的功能和肿瘤结果最大化至关重要。

最后，器官保存是患者健康的重要工具。器官保存在肛门癌、^{81,82}头颈癌、⁸³宫颈癌、⁸⁴和膀胱癌⁸⁵中得到了很好的应用，并且人们对在食管癌^{86,87}患者中使用的潜力越来越感兴趣^{88,89}表2强调了使用器官保存的研究。⁸¹⁻

^{86,88-91}多学科反应评估对于确定候选患者至关重要用于器官保存，特别是在决定对适合切除的患者不进行切除术时。开发改进的反应评估工具将理想地允许酌情调整治疗方案，以升级或降级多模式治疗。

特殊示例：立体定向放射外科或 SBRT

立体定向放射外科和立体定向放射治疗在多个疾病部位的发展和越来越多的使用开创了放射治疗的新时代。放射肿瘤学家治疗的几乎每个癌症亚部位都有SBRT的既定数据，适应症范围从早期疾病（例如肺癌）到局部晚期疾病（例如不可切除的胰腺癌）和转移性疾病。鉴于治疗疗程短且治疗量小，这些技术特别有吸引力，这与通常有利的副作用特征相关。例如，对于不适合接受肺叶切除术的早期非小细胞肺癌患者，SBRT是标准治疗方法⁹²，与传统分割放疗相比，可改善结果并降低毒性。⁹³尽管没有完整的随机试验比较SBRT和切除术，但在两项随机试验的参与者汇总分析中，SBRT也优于肺叶切除术；然而，由于这两项试验都没有完全应计，因此该分析受到参与者数量少和事件数量少的限制。⁹⁴其他随机试验，包括关于SBRT与亚肺叶切除术的作用的试验正在进行中（例如，NCT02468024、NCT02984761和NCT01753414）。

一个特别令人兴奋的领域是立体定向放射外科和立体定向放射治疗在治疗转移性疾病中的潜在作用。从预后角度来看，也许很明显，具有两个转移灶的患者可能比具有20个转移灶的患者有更好的结果，但两者都被认为是IV期。人们早就知道，特定的转移部位较少的患者，例如T1-2N0肺癌的肾上腺转移、结直肠癌的肝转移⁹⁶或肉瘤的肺转移⁹⁷可以接受侵袭性局部治疗。治疗所有疾病部位并长期控制疾病。然而，对于具有多个转移部位的患者是否也可以从积极的局部治疗中受益一直存在争议。

分子谱研究已开始定义寡转移（诊断时的低体积转移性疾病）和寡进展（全身治疗后的低体积进展部位）疾病的表型。⁹⁸⁻¹⁰⁰

关于肿瘤遗传多样性和肿瘤进化的相关研究支持了以下假设：多种不同的生物学途径影响患者的寡转移和寡进行性疾病。循环肿瘤 DNA^{101,102}等生物标志物的进步也导致疾病负担评估的改进。这些进步对于接受放射治疗的患者尤其重要，

出版年份	研究设计	人口	学习小组	器官保存速度	无进展生存期	总体生存率	结论
喉癌							
VA 喉部试验83	1991 随机化第三阶段试验	第3阶段或4期声门或声门上鳞状细胞癌	两个周期诱导化疗，第三周期开始放疗与喉切除术和术后放疗	总体 64%：需要进行喉切除术的患者中，56%患有甲状腺素疾病	放化疗组局部复发率高于对照组，但远处复发率低于对照组	68% 与 68% (p=0.9846)	在适当选择的患者中，保留喉部是可行的，不会损害总生存期
直肠癌							
尼格罗和同事81	1974 年，病例报告 后 续 1983 年 和 1985 年	至少2厘米无远处转移的肛管鳞状细胞癌	氟尿嘧啶和丝裂霉素联合放射治疗（30 Gy，分 15 次）	45 人中有 38 人（84%）对放化疗有完全缓解	45 例中有 7 例（16%）活检呈阳性并最终复发	放化疗后活检呈阴性的患者 50 个月时总体生存率为 89%	肛门鳞状细胞癌的护理标准变为放化疗，治疗后活检呈阳性的患者保留腹会阴切除术
詹姆斯和同事82	2013 2×2 随机析因试验	无远处转移的肛门鳞状细胞癌	顺铂和氟尿嘧啶同步放疗对比丝裂霉素和氟尿嘧啶放疗，有或没有两个疗程的顺铂和氟尿嘧啶维持治疗	丝裂霉素和氟尿嘧啶联合放疗的 3 年无结肠造口生存率为 68%	丝裂霉素和氟尿嘧啶联合放疗的 5 年无病生存率为 69%	丝裂霉素或氟尿嘧啶的 5 年总生存率为 79%	丝裂霉素和氟尿嘧啶联合放射治疗是肛门鳞状细胞癌的标准治疗
宫颈癌							
兰多尼和同事84	1997 随机化第三阶段试验	1B 期和 2A 期宫颈癌	根治性子宫切除术联合或不联合术后放疗与根治性放疗	对于>4 cm 的肿瘤，盆腔复发率为70% vs 53% (p=0.46)	两组的 5 年无病生存率为 74%	两组的 5 年总生存率为 83%	手术和放射治疗相结合的发病率最高；根据患者和肿瘤特征定制建议
膀胱癌							
Shipley 和同事 90 以及 Efstathiou 和同事 85	1987；2017 年新跟进 2 期单组试验或按照方案进行治疗	T2至T4肌层浸润性膀胱癌	最大 TURBT，随后同步放化疗；如果未达到临床完全缓解或复发，建议进行挽救性膀胱切除术	5 年风险从 1986-95 年的 42% 下降 2005-13 年增至 16%	5 年无进展生存率为 66%， 10 年无进展生存率为 59%	5 年总生存率为 57%，10 年总生存率为 39%	三联疗法是肌层浸润性膀胱癌患者的潜在替代疗法
食道癌							
Bedenne 和同事91	2007 随机化第三阶段试验（259 的 444 名参与者被随机分配）	T3N0 至 T3N1 胸段食管鳞状细胞癌（90%）或腺癌	如果有反应，新辅助顺铂和氟尿嘧啶两个周期联合放疗，随机分为手术与根治性放化疗	不适用	放化疗的 2 年局部控制率为 57.0%，三联疗法为 66.4% (p=0.0014)	放化疗组的 2 年总生存率为 40%，而三联治疗组的 2 年总生存率为 34%（不显著）	研究的局限性在于，只招募了几名患者，但没有随机分配，而且临床分期也很少；建议选择性考虑手术手术与局部控制的增加有关，但并没有改善总体生存率
斯塔尔和同事86	2005 随机化第三阶段试验	T3 至 T4，N0 至 N1，鳞状细胞癌	诱导化疗后放化疗至 40 Gy 以及手术与诱导化疗后进行根治性放化疗至 65 Gy	不适用	三联疗法 2 年无局部进展率为 64% 与放化疗相比为 41% (p=0.003)	2 年总生存率为 40% vs 35% 相等的	

（表 2 接下页）

出版物研究设计年份			人口	学习小组	器官保存速度	无进展生存	总体生存率	结论
(接上页)								
直肠癌								
范德瓦尔克 年及 同事88	2018	回顾性	T2 至 T4, N0 至 N2 直肠 腺癌	警惕等待 提供给局部再生的患者是 率为 94% 之后的回应 新佐剂 患者	2年发病率 25.2% (n=213); 115 (78%) 的 148例局部放化疗 肿瘤再生 需要全直肠系膜 切除	5年疾病特异性 临床完成生存	5年总体 存活率为 85%	密切监测至关重要, 警惕地等待 方法
史密斯和 同事89	2019	回顾性	T2 至 T4, N0 至 N2 直肠 CI 腺癌临床完整	警惕等待 提供给患者 62–90%) 在观察后反应 新辅助治疗 放化疗	82%	5年无病 存活率为 75% (95% 等待 vs 92% (87%–98%) 在 病理完全缓解组	5 年总生存率为 73% (60%–89%) 观察等待 vs 94% (90%–99%) 对于病理完全缓 解的患者	尽管直肠保留率很 高, 但观察等待时 总体生存率较差; 这种方法不应被视 为非试验

NA=不适用。TURBT=经尿道膀胱肿瘤切除术。

表 2：器官保存的精选研究

NA=不适用。TURBT=经尿道膀胱肿瘤切除术。

表2：器官保存的精选研究

参加人数	包括组织学	中位随访	最大转移数	巩固治疗	同步全身治疗	中位无进展生存期	出现新病变的时间	不良事件	总体生存率
戈麦斯和 同事104,105	74 非小蜂窝 肺癌	38.8 月	3	放射治疗, 放化疗、 或切除	全身治疗 按照标准 关心 维护	14.2个月 vs 4.4个月 (p=0.001)	14.2个月 vs 6个月 (p=0.1) 未报道	四年级3 不良事件 与两次 3 级 不良事件相 比	41.2个月 与 17 个月 相比 (p=0.02) 未报道
艾扬格和 同事106	29 非小蜂窝 肺癌	9.6 月	6	放射治疗 (SBRT 或大分割放射治 疗)	全身治疗 根据护理标准 没有任何	9.7个月 vs 3.5个月 (p=0.01)	未报道	四年级3 不良事件与 两项 3 级不 良事件和一 项 4 级不良 事件 差 29% 低于或等于 2 级不良事 件 vs 9% 比 或等于 2 级 不良事件更 严重 没有任何	未报道
帕尔马和 同事107	99 胸部, 结直肠, 非 小	25个月	5	单轮移植	全身治疗 根据护理标准 没有任何	3.5个月 (p=0.01)	未报道	四年级3 不良事件与 两项 3 级不 良事件和一 项 4 级不良 事件 差 29% 低于或等于 2 级不良事 件 vs 9% 比 或等于 2 级 不良事件更 严重 没有任何	41个月对比 21 个月 (p=0.09) 未报道
菲利普斯和 同事108	54 细胞肺癌、 前列腺癌等 前列腺	18.8 月	3	单轮移植	全身治疗 根据护理标准 没有任何	12个月对比 6 个月 (p=0.001) 未报告与 5-8 个月 (p=0.002)	价格为 6个月是 16% 与 63% (p=0.006)	四年级3 不良事件与 两项 3 级不 良事件和一 项 4 级不良 事件 差 29% 低于或等于 2 级不良事 件 vs 9% 比 或等于 2 级 不良事件更 严重 没有任何	41个月对比 21 个月 (p=0.09) 未报道
奥斯特和同 事109	62 前列腺	36个月	3	手术或立体定向 放射治疗 (SBRT)	没有任何	21个月对比 13 个月 (p=0.11)	未报道	六项 1 级不 良事件与无 毒性	未报道

SBRT=立体定向放射治疗。

表3：关于巩固放疗在寡转移性疾病中作用的随机 2 期试验

因为评估先前受辐射场的反应可能具有挑战性。¹⁰³

同时，针对寡转移性疾病患者使用放射治疗的多项随机 2 期试验为 SBRT 的使用提供了越来越多的支持（表 3^{104–109}）。在这些 2 期试验中，为患有小体积转移性疾病的患者提供针对其原发部位和转移性疾病部位的局

部治疗，最常见的是 SBRT。据报道，无进展生存期存在显著差异，促使启动更大规模的 3 期研究（例如 NCT03721341 和 NCT03137771），其主要终点为总体生存期，而不是无进展生存期。这些正在进行的试验将包括接受检查点抑制剂的患者，

这很重要，因为之前的 2 期试验是在常规使用免疫疗法之前进行的。尽管其中一些研究允许招募最多具有六个转移部位的患者，但大多数招募的患者仅具有一两个转移部位。随机试验目前正在探索巩固治疗对于转移部位超过 5 个的患者的作用（NCT03721341 和 NCT03137771）。总而言之，巩固治疗的研究可能预示着这样一个未来：某些类型的癌症可以作为慢性疾病进行治疗，定期使用立体定向放射治疗（SBRT），并且一些转移性疾病患者有机会通过全面的目标消融获得治愈在诊断时。定义寡转移性疾病很困难，除了转移部位的数量之外还需要评估多种因素。欧洲放射治疗和肿瘤学会和美国放射肿瘤学会的联合共识文件讨论了其中几个标准，包括转移部位、确定性局部治疗的可行性以及全身治疗选择，在定义转移瘤时应考虑所有这些标准。识别寡转移性疾病并确定积极的局部治疗的合适候选者。¹¹⁰

立体定向放射外科和 SBRT 也用于姑息治疗；例如，对骨转移患者显示出优异的镇痛效果。¹¹¹SBRT 甚至已成功用于良性肿瘤，如三叉神经痛，¹¹²和非肿瘤护理，如难治性室性心动过速患者（¹¹³ 和其他心律失常，表明未来可能在肿瘤学之外使用。

不断变化的适应症：再照射

癌症患者生存率的提高导致重新放射咨询的增加。在未接受放射治疗的患者中，剂量限制和相应的毒性特征是严格的。对于再照射，数据缺乏，这限制了确定严格的指南或剂量限制。因此，指导再照射和累积耐受剂量确定的临床决策的努力是基于小系列研究和共识建议。^{114,115}当考虑再照射时，再治疗的决定取决于多种因素：应评估先前辐射的总剂量、再次辐射的预期剂量以及放射治疗疗程之间的时间间隔。再次照射的目的很重要（即治疗是治愈性的还是姑息性的）。还应该研究产生与再照射相似的结果或比再照射具有更低毒性机会的替代治疗方案。

放射生物学原理的知识对于理解器官剂量耐受性的概念至关重要。一般来说，器官分为串联器官和平行器官。如果牺牲一小段结构，串行器官（例如脊髓）就会失去功能。相比之下，其他器官（例如肝脏或肾

脏）具有内置的冗余，并且可以在维持器官功能的同时去除特定比例的器官实质（或功能亚基）。连续器官在部分去除后发挥作用的能力通常意味着对于连续器官，使用最大耐受剂量，而对于平行器官，使用器官到规定剂量的体积作为限制。此外，如果每次照射剂量高于 2Gy，则应计算生物有效剂量。

动物实验表明，如果治疗之间有适当的间隔，可以谨慎考虑脊髓的重新照射，表明随着时间的推移有恢复的潜力。¹¹⁶对患者的分析表明，脊髓病的风险很小取决于累积剂量、每个疗程的剂量和治疗之间的时间间隔。¹¹⁷单次或多次 SBRT 常用于常规治疗后椎体转移瘤的再治疗分馏。^{118,119}

不同肿瘤部位的再照射数据正在增加。对于局部复发性直肠癌，再照射可能是一种潜在的治疗选择，目的是实现根治性切除并提高长期生存率。¹²⁰对于局部复发性肺癌¹²¹和头颈癌，¹²²还考虑重新照射。最终，与初始放疗疗程¹²³相比，再次放疗与风险增加相关，并且肿瘤控制的潜力应与预期的治疗相关毒性相平衡。在考虑重新照射时，共同决策至关重要。

新治疗进展的成本和收益

在过去的几十年里，放射治疗技术迅速发展，许多新的放射治疗选择已在高收入国家出现。尽管这些进步通常可以减少毒性并改善患者的治疗效果，但^{15,124}它们也增加了财务成本。¹²⁵成本效益研究试图客观地量化这些治疗的益处。例如，对于患有髓母细胞瘤的儿科患者，质子束治疗可降低智商下降、听力损失、生长激素缺乏、冠状动脉疾病和继发性恶性肿瘤的发生率。^{126,127}

对于其他放射治疗的发展（例如大分割和立体定向放射治疗），与传统放射治疗相比，每个治疗系列的总分数大大减少。与传统放射治疗相比，这些技术需要更先进的图像引导，而传统放射治疗需要更多的资源；然而，减少就诊次数的权衡显示出积极的成本效益结果。¹²⁸⁻¹³⁰在马尔可夫模型中考虑了早期肺癌 SBRT 和肺叶切除术的成本估算。¹³¹SBRT 成本为 € 9234 和肺叶切除术费用为 10 726 欧元，质量调整生命年分别为 16 • 35 年和 15 • 80 年。

这表明SBRT比手术具有更高的成本效益概率。

图像引导放射治疗的一个新发展是MRI引导放射治疗。该技术的优点是改善目标可视化并使放射计划适应日常解剖结构。这些优点提高了准确性，并能够减少计划治疗体积余量，从而比单独放疗保留更多的健康组织。MRI引导放疗比CT引导放疗费用更高。由于每次分次所需的时间比传统直线加速器更长，并且需要昂贵的机器和训练有素的人员，因此使用MRI直线加速器治疗的患者数量很少。随着这项技术的不断改进，每个治疗部分的时间预计会减少。然而，MRI直线加速器的治疗可能仍然比传统直线加速器更昂贵。未来的研究应该调查MRI引导放疗对于哪些适应症是一种具有成本效益的治疗选择。

高收入国家的这些快速创新导致高收入国家与低收入和中等收入国家之间的差距不断扩大。一些低收入和中等收入国家的放射治疗设施不足。据估计，全世界只有40-60%的癌症患者能够使用放射治疗设施。¹³²低收入和中等收入国家的癌症患者迫切需要获得放射治疗，以改善患者的治疗效果，无论是在确定性和姑息性设置。尽管放射治疗中心需要大量投资，包括直线加速器或Cobalt-60机器、技术人员和维护，但这些投资显示出巨大的健康和经济效益。¹³²即使在能力似乎充足的高收入国家，放射治疗设施通常集中在城市。对于生活在偏远地区的人们来说，由于旅行距离很长并且通常需要通勤才能进行日常治疗，因此获得放射治疗可能非常具有挑战性。扩大放射治疗的可及性对于确保患者能够从放射治疗和所描述的技术进步中受益至关重要。

放射肿瘤学的未来

正如本综述所讨论的，放射治疗的进步可能会导致个性化放射治疗处方的使用、基于准确反应预测的个体化治疗、器官保存的增加、非肿瘤疾病的新适应症、粒子治疗的使用增加等等对免疫调节疗法的反应比以前更加强劲和适应性强。放射治疗的技术进步将在未来几年继续下去。我们在附录(p 1)中强调了放射治疗的潜在进展。

超高剂量率放射治疗 (FLASH) 是一项令人兴奋的技术进步。传统放射治疗通常以 0.03 Gy/s 左右的剂量率进行，持续时间超过 2-7 分钟。但是，当在不到 1 秒的时间内以超高剂量率 (>40 Gy/s) 进行放射治疗时，对健康组织的有害影响很小。目前数据很少，¹³³但提供高剂量放射治疗且毒性最小化的潜力引起了人们的极大兴趣。同样，积累使用治疗性纳米颗粒作为放射增敏剂的数据有望最大限度地提高治疗反应。随着液体活检或循环肿瘤 DNA 生物标志物和人工智能的使用，提供了评估患者疾病负担的新工具，对反应的评估也将发生巨大变化。¹³⁴这些工具有望通过个性化癌症护理来完善治疗。

癌症治疗方面的这些进步给我们的领域带来了巨大的兴奋和希望。尽管这些技术进步很重要，但患者护理方面的额外改进对于患者的健康以及治疗期间和治疗后的结果也非常重要。包括虚拟现实在内的人工智能方法的发展有助于患者为放射治疗做好准备。例如，虚拟环境放射治疗训练器系统充当放射治疗计划和实施的模拟器，并改善了员工培训和患者体验。¹³⁵患者报告的结果研究对于更好地了解身体、情感和治疗效果也至关重要。癌症治疗的社会副作用。随着结果和生存率的不断改善，持续随访以评估所有肿瘤治疗的长期效果对于最大限度地提高患者的生活质量至关重要。

最后，如果我们不提及 COVID-19 危机对肿瘤护理的影响，那就是我们的失职。在我们撰写这篇综述时，COVID-19 极大地影响了全球当前和未来癌症患者的护理。尽管一些变化，包括远程医疗、大分割和远程管理的新机会，随着时间的推移可能会通过扩大护理范围而使患者受益，但这一时期可能会对患者的诊断和治疗以及正在进行的临床试验产生长期影响。癌症界需要共同努力克服这些挑战，并确保患者的治疗效果在未来 60 年内持续改善。

贡献者

所有作者都对本手稿的写作和编辑做出了贡献，并已批准最终版本。

利益申报

我们声明不存在竞争利益。

参考文献

- 1 Chandra RA, Kachnic LA, Thomas CR Jr. 放射医学当代主题，第一部分：当前问题和技术。Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33: 我。

- 2 Chandra RA, Kachnic LA, Thomas CR Jr. 放射医学当代主题, 第二部分: 疾病部位. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020; 34: 我
- 3 巴顿 MB、雅各布 S、沙菲克 J 等人。根据证据估计放射治疗的需求: 回顾 2003 年至 2012 年的变化。 *Radiother Oncol* 2014; 112: 140-44。
- 4 Yap ML, Zubizarreta E, Bray F, Ferlay J, Barton M. 全球放射治疗服务的可及性: 过去十年我们取得了进展吗? 全球肿瘤学杂志, 2016; 2: 207-15。
- 5 Emami B, Lyman J, Brown A 等人。正常组织对治疗性辐射的耐受性。 *国际放射肿瘤生物学杂志* 1991; 21: 109-22。
- 6 林 SH, 王 L, 迈尔斯 B, 等。基于倾向评分的 3 维适形放疗与调强放疗治疗食管癌的长期结果的比较。 *国际放射肿瘤生物学杂志* 2012; 84: 1078-85。
- 7 Chun SG, Hu C, Choy H 等。调强放射治疗技术对局部晚期非小细胞肺癌的影响: NRG Oncology RTOG 0617 随机临床试验的二次分析。 *临床肿瘤学杂志*, 2017; 35: 56-62。
- 8 Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D 等。放射治疗肿瘤学组 0126 前列腺癌试验高剂量组的 3 维适形放射治疗与调强放射治疗的初步毒性分析。 *国际放射肿瘤生物学杂志* 2013; 87: 932-38。
- 9 Parker C, Nilsson S, Heinrich D 等人。α 发射体镭 223 与转移性前列腺癌的生存。 *新英格兰医学杂志*, 2013; 369: 213-23。
- 10 米廷·T, 齐特曼·AL. 重粒子线治疗的前景和陷阱。 *临床肿瘤学杂志*, 2014; 32: 2855-63。
- 11 Pompos A, Durante M, Choy H. 癌症治疗中的重离子。 *JAMA Oncol* 2016; 2: 1539-40。
- 12 Yock TI, Yeap BY, Ebb DH 等。质子放射治疗儿童髓母细胞瘤的长期毒性作用: 一项 2 期单臂研究。 *柳叶刀 Oncol* 2016; 17: 287-98。
- 13 Sanford NN, Pursley J, Noe B 等人。质子与光子治疗不可切除的肝癌: 肝脏失代偿和总体生存率。 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 64-72。
- 14 Leeman JE, Romesser PB, Zhou Y 等。头颈癌的质子治疗: 扩大治疗窗口。 *柳叶刀 Oncol* 2017; 18: e254-65。
- 15 Paganetti H. 质子治疗中的范围不确定性和蒙特卡罗模拟的作用。 *物理医学与生物学* 2012; 57: R99-117。
- 16 廖 Z, 李 JJ, 小牧 R, 等。被动散射质子治疗和调强光子放射治疗局部晚期非小细胞肺癌的贝叶斯自适应随机试验。 *临床肿瘤学杂志*, 2018; 36: 1813-22。
- 17 Chow R, Hoskin P, Schild SE 等人。骨转移的单次与多次姑息放射治疗: 累积荟萃分析。 *Radiother Oncol* 2019; 141: 56-61。
- 18 Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN 等人。乳腺癌大分割放射治疗的长期结果。 *新英格兰医学杂志*, 2010; 362: 513-20。
- 19 Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG 等。英国乳腺放射治疗标准化 (START) 试验 B 放疗大分割治疗早期乳腺癌: 一项随机试验。 *柳叶刀* 2008; 371: 1098-107。
- 20 Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG 等。英国乳腺放射治疗标准化 (START) 试验 A 放疗大分割治疗早期乳腺癌: 一项随机试验。 *柳叶刀 Oncol* 2008; 9: 331-41。
- 21 Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA 等。1 周与 3 周的大分割乳房放疗 (快速): 5 年疗效和晚期正常组织效应来自多中心、非劣效性、随机 3 期试验。 *柳叶刀* 2020; 395: 1613-26。
- 22 史密斯 BD, 贝隆 JR, Blitzblau R 等。全乳房放射治疗: 美国放射肿瘤学会 (ASTRO) 循证指南的执行摘要。 *实践放射肿瘤治疗* 2018; 8: 145-52。
- 23 布朗 PD, Gondi V, Pugh S 等。对脑转移患者进行全脑放疗加美金期间海马回避: III 期试验 NRG Oncology CC001。 *临床肿瘤学杂志* 2020; 38: 1019-29。
- 24 van de Lindt TN, Fast MF, van Kranen SR 等。MRI 引导中位肝脏放射治疗: 图像处理和配准步骤的验证。 *Radiother Oncol* 2019; 138: 132-40。
- 25 Porceddu SV, Daniels C, Yom SS 等。国际头颈癌组织 (HNCIG) 针对头颈复杂皮肤鳞状细胞癌 (cSCCHN) 术后放射治疗的共识指南。 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107: 641-51。
- 26 Lordick F, Ott K, Krause BJ 等人。PET 评估早期代谢反应并指导食管胃交界处腺癌的治疗: MUNICON II 期试验。 *柳叶刀 Oncol* 2007; 8: 797-805。
- 27 Pham TT, Stait-Gardner T, Lee CS 等。超高场 MRI 与组织病理学的相关性评估直肠癌异质性。 *科学报告* 2019; 9: 9311。
- 28 Monninkhof EM, van Loon JW, van Vulpen M 等。标准全前列腺放射治疗 (有或没有前列腺癌灶增强): FLAME 随机对照试验中的毒性。 *放射线 Oncol* 2018; 127: 74-80。
- 29 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R 等人。纳武单抗和伊匹单抗联合治疗晚期黑色素瘤的五年生存率。 *新英格兰医学杂志*, 2019; 381: 1535-46。
- 30 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D 等。III 期 NSCLC 放疗后使用 durvalumab 的总生存期。 *新英格兰医学杂志*, 2018; 379: 2342-50。
- 31 Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG 等。Pembrolizumab 与化疗治疗 PD-L1 阳性非小细胞肺癌。 *新英格兰医学杂志*, 2016; 375: 1823-33。
- 32 Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR 等。非小细胞肺癌中的间变性淋巴瘤激酶抑制。 *新英格兰医学杂志*, 2010; 363: 1693-703。
- 33 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R 等人。表皮生长因子受体的激活突变是非小细胞肺癌对吉非替尼反应的基础。 *新英格兰医学杂志*, 2004; 350: 2129-39。
- 34 Shaw AT, Kim DW, Nakakawa K 等。克唑替尼与化疗在晚期 ALK 阳性肺癌中的比较。 *新英格兰医学杂志*, 2013; 368: 2385-94。
- 35 Demaria S, Kawashima N, Yang AM 等。在乳腺癌小鼠模型中, 采用局部放疗和 CTLA-4 阻断治疗后, 免疫介导的转移抑制作用。 *临床癌症研究* 2005; 11: 728-34。
- 36 Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ 等人。DNA 核酸外切酶 Trex1 调节放射治疗诱导的肿瘤免疫原性。 *自然通讯* 2017; 8: 15618。
- 37 Vanpouille-Box C, Pilonis KA, Wennerberg E, Formenti SC, Demaria S. 通过放射疗法进行原位疫苗接种以改善对抗 CTLA-4 治疗的反应。 *疫苗* 2015; 33: 7415-22。
- 38 Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E 等人。放疗诱导肺癌对 CTLA-4 阻断的反应。 *自然医学* 2018; 24: 1845-51。
- 39 Bristow RG, Alexander B, Baumann M 等。将精准放射治疗与分子靶向和免疫调节剂相结合: 美国放射肿瘤学会的指南。 *柳叶刀 Oncol* 2018; 19: e240-51。
- 40 Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F 等。立体定向全身放疗后派姆单抗与单独使用派姆单抗对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤反应的影响: PEMBRO-RT 2 期随机临床试验的结果。 *JAMA Oncol* 2019; 5: 1276-82。
- 41 Parikh AR, Clark JW, Wo JY-L 等。Ipilimumab 和 nivolumab 联合放疗治疗微卫星稳定 (MSS) 转移性结直肠癌 (mCRC) 的 II 期研究。 *临床肿瘤学杂志*, 2019; 37 (补充): 3514。
- 42 Parikh A, Wo JY-L, Ryan DP 等。Ipilimumab 和 nivolumab 联合放疗治疗转移性胰腺腺癌的 II 期研究。 *临床肿瘤学杂志*, 2019; 37 (增补): 391。
- 43 Klopp AH, Spaeth EL, Dembinski JL 等人。肿瘤照射增加了循环间充质干细胞向肿瘤微环境的募集。 *癌症研究* 2007; 67: 11687-95。
- 44 Gerber SA, Sedlacek AL, Cron KR, Murphy SP, Frelinger JG, Lord EM. IFN-γ 介导放疗对小鼠结肠肿瘤的抗肿瘤作用。 *美国病理学杂志* 2013; 182: 2345-54。

- 45 Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K 等人。肿瘤细胞的辐射上调 Fas 并增强 CTL 裂解活性和 CTL 过继免疫治疗。免疫学杂志2003; 170: 6338-47。
- 46 Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S, Barcellos-Hoff MH, Formenti SC. 辐射和免疫原性细胞死亡信号通路的融合。前线 Oncol 2012; 2: 88。
- 47 沙拉比 AB, 林 M, 德威斯 TL, 德雷克 CG. 放射和检查点阻断免疫疗法: 放射增敏和潜在的协同机制。柳叶刀Oncol 2015; 16: e498-509。
- 48 Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ 等人。DNA 核酸外切酶 Trex1 调节放射治疗诱导的肿瘤免疫原性。自然通讯 2017; 8: 15618。
- 49 Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J 等。奥西替尼治疗未经治疗的 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌。新英格兰医学杂志, 2018; 378: 113-25。
- 50 Peters S, Camidge DR, Shaw AT 等。艾乐替尼与克唑替尼在未经治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌中的比较。新英格兰医学杂志, 2017; 377: 829-38。
- 51 Kawamoto T, Shikama N, Sasai K. 联合派铂西利和姑息性放射治疗后严重急性放射性小肠结肠炎。Radiother Oncol 2019; 131: 240-41。
- 52 Ang KK, Harris J, Wheeler R 等。人乳头瘤病毒和口咽癌患者的生存。新英格兰医学杂志, 2010; 363: 24-35。
- 53 Keane FK, Chen YH, Neville BA 等。人乳头瘤病毒时代口咽鳞状细胞癌患者肿瘤分期和淋巴结分期的预后意义的变化。癌症2015; 121: 2594-602。
- 54 Huang SH, O'Sullivan B. 头颈癌第 8 版 TNM 分类概述。当前治疗选项 Oncol 2017; 18:40。
- 55 吉里森 ML, 特罗蒂 AM, 哈里斯 J 等。放射治疗加西妥昔单抗或顺铂治疗人乳头瘤病毒阳性口咽癌 (NRG Oncology RTOG 1016): 一项随机、多中心、非劣效性试验。柳叶刀 2019; 393: 40-50。
- 56 梅汉娜 H, 罗宾逊 M, 哈特利 A 等。放射治疗加顺铂或西妥昔单抗治疗低危人乳头瘤病毒阳性口咽癌 (De-ESCALaTE HPV): 一项开放标签随机对照 3 期试验。柳叶刀 2019; 393: 51-60。
- 57 Wichmann G, Rosolowski M, Krohn K 等。HPV RNA 转录、免疫反应相关基因表达和破坏性 TP53 突变在头颈癌的诊断和预后分析中的作用。国际癌症杂志2015; 137: 2846-57。
- 58 Gleber-Netto FO, Rao X, Guo T 等。HPV 功能的变异与鳞状细胞癌的生存相关。JCI 洞察 2019; 4: e124762。
- 59 Scott JG, Sedor G, Scarborough JA 等人。使用 NSCLC 放射敏感性和正常组织毒性的基因组标记来个性化放射治疗处方剂量。胸肿瘤杂志 2021; 16: 428-38。
- 60 洪 TS, 沃 JY, 博格 DR, 等。基于质子的立体定向放射治疗肝转移的 II 期研究: 肿瘤基因型的重要性。国家癌症研究所杂志, 2017; 109: djx031。
- 61 Dinkelborg PH, Wang M, Gheorghiu L 等。在两种不同的抗辐射癌症类型中, DNA 双链断裂抑制的常见 Chk1 依赖性表型。2019 年乳腺癌研究; 174: 605-13。
- 62 Jeong Y, Hoang NT, Lovejoy A 等。KEAP1/NRF2 和 TP53 突变在肺鳞状细胞癌发展和放射抵抗中的作用。癌症发现2017; 7: 86-101。
- 63 罗克尼 RC, 斯科特 JG. 数学肿瘤学简介。JCO 临床癌症信息 2019; 3: 1-4。
- 64 罗克尼 RC, 斯科特 JG. 数学肿瘤学。[https://ascopubs.org/cci/collections/mathematical-oncology#:~:text=JCO%20Clinical%20Cancer%20Informatics%20\(JCO,treatment%20and%20Understanding%20of%20cancer%20\(2020%20年%2012%20月%2018%20日%20访问\)%20。](https://ascopubs.org/cci/collections/mathematical-oncology#:~:text=JCO%20Clinical%20Cancer%20Informatics%20(JCO,treatment%20and%20Understanding%20of%20cancer%20(2020%20年%2012%20月%2018%20日%20访问)%20。)
- 65 Willers H, Azzoli CG, Santivasi WL, Xia F. 肺癌放疗耐药的基本机制。癌症杂志2013; 19: 200-07。
- 66 Willers H, Gheorghiu L, Liu Q 等。人类肿瘤样本中的 DNA 损伤反应评估提供了放射敏感性的功能性生物标志物。研讨会辐射肿瘤 2015; 25: 237-50。
- 67 Jeong Y, Hoang NT, Lovejoy A 等。KEAP1/NRF2 和 TP53 突变在肺鳞状细胞癌发展和放射抵抗中的作用。癌症发现2017; 7: 86-101。
- 68 Sitthideatphaiboon P, Galan-Cobo A, Negrao MV 等。NSCLC 中的 LKB1 突变与可通过谷氨酰胺酶抑制靶向的 KEAP1/NRF2 依赖性放疗耐药性相关。临床癌症研究2020; 12 月 15 日在线发布。<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-2859>。
- 69 Kamran SC, Lennnerz JK, Margolis CA 等。直肠癌新辅助化疗耐药性的综合分子特征。临床癌症研究2019; 25: 5561-71。
- 70 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ 等人。食管癌或交界癌的术前放疗。新英格兰医学杂志, 2012; 366: 2074-84。
- 71 Verheij M, Jansen EP, Cats A 等。可切除胃癌的新辅助化疗后手术和化疗或手术和放疗的多中心随机 III 期试验: CRITICS 研究的第一个结果。临床肿瘤学杂志, 2016; 34 (补充): 4000。
- 72 Versteijne E, Suker M, Groothuis K 等人。可切除和临界可切除胰腺癌的术前放疗与立即手术: 荷兰随机 III 期 PREOPANC 试验的结果。临床肿瘤学杂志 2020; 38: 1763-73。
- 73 Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI 等人。局部晚期胃癌的术前放疗, I/II 期可行性和疗效研究。放射其他 Oncol 2014; 112: 284-88。
- 74 费舍尔 B, 安德森 S, 布莱恩特 J 等人。一项随机试验的二十年随访, 比较全乳房切除术、肿瘤切除术和肿瘤切除加放射治疗浸润性乳腺癌的效果。新英格兰医学杂志2002; 347: 1233-41。
- 75 费舍尔 B, 雷德蒙德 C, 费舍尔 ER 等人。一项随机临床试验的十年结果, 比较了根治性乳房切除术和全乳房切除术 (有或没有放射)。新英格兰医学杂志1985; 312: 674-81。
- 76 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L 等。一项随机研究的二十年随访, 比较了早期乳腺癌的保乳手术与根治性乳房切除术。新英格兰医学杂志2002; 347: 1227-32。
- 77 Galimberti V, Cole BF, Zurrada S 等人。前哨淋巴结微转移患者进行腋窝清扫与不进行腋窝清扫 (IBCSG 23-01): 一项 3 期随机对照试验。柳叶刀Oncol 2013; 14: 297-305。
- 78 朱利亚诺 AE, 亨特 KK, 鲍尔曼 KV 等人。患有浸润性乳腺癌和前哨淋巴结转移的女性进行腋窝清扫与不进行腋窝清扫: 一项随机临床试验。美国医学会杂志 2011; 305: 569-75。
- 79 Donker M, van Tienhoven G, Straver ME 等。乳腺癌前哨淋巴结阳性后腋窝的放射治疗或手术 (EORTC 10981-22023 AMAROS): 一项随机、多中心、开放标签、3 期非劣效性试验。柳叶刀Oncol 2014; 15: 1303-10。
- 80 尼科尔斯 AC, Theurer J, Prisman E 等。放射治疗与经口机器人手术和颈清扫术治疗口咽鳞状细胞癌 (ORATOR): 一项开放标签、2 期随机试验。柳叶刀 Oncol 2019; 20: 1349-59。
- 81 Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. 肛管鳞状细胞癌术前联合放疗和化疗。癌症1983; 51: 1826-29。
- 82 James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM 等。丝裂霉素或顺铂放疗联合或不联合维持化疗治疗肛门鳞状细胞癌 (ACT II): 一项随机、3 期、开放标签、2 × 2 析因试验。柳叶刀 Oncol 2013; 14: 516-24。
- 83 Wolf GT, Fisher SG, 洪 WK 等。晚期喉癌患者的诱导化疗加放疗与手术加放疗的比较。新英格兰医学杂志1991; 324: 1685-90。
- 84 兰多尼 F, 马内奥 A, 科伦坡 A 等人。Ib-IIa 期宫颈癌根治性手术与放疗的随机研究。柳叶刀 1997; 350: 535-40。
- 85 Efsthathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU 等。通过联合治疗侵袭性膀胱癌选择性保留膀胱的长期结果: MGH 经验。欧洲尿毒症 2012; 61: 705-11。
- 86 斯塔尔 M, 斯塔施克 M, 莱曼 N 等。局部晚期食管鳞状细胞癌患者联合或不联合手术的放疗。临床肿瘤学杂志, 2005; 23: 2310-17。

- 87 Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Lagarde SM 等。新辅助放化疗加手术与食管癌主动监测：一项阶梯楔形整群随机试验。BMC癌症2018; 18: 142。
- 88 van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E 等。国际观察与等待数据库 (IWWD) 中直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解者的长期结果：一项国际多中心注册研究。柳叶刀2018; 391: 2537-45。
- 89 Smith JJ, Strombom P, Chow OS 等。对新辅助治疗后完全缓解的直肠癌患者的观察等待策略进行评估。JAMA Oncol 2019; 5: e185896。
- 90 Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB 等人。通过顺铂和放射治疗不适合手术的患者的浸润性膀胱癌。美国医学会杂志 1987; 258: 931-35。
- 91 Bedenne L, Michel P, Bouché O 等人。食管鳞癌放疗后手术与单独放化疗的比较：FFCD 9102。J Clin Oncol 2007; 25: 1160-68。
- 92 蒂默曼 R, 保卢斯 R, 加尔文 J 等。立体定向全身放射治疗无法手术的早期肺癌。美国医学会杂志 2010; 303: 1070-76。
- 93 Ball D, Mai GT, Vinod S 等。立体定向消融放疗与 1 期非小细胞肺癌标准放疗 (TROG 09.02 CHISEL)：一项 3 期、开放标签、随机对照试验。柳叶刀 Oncol 2019; 20: 494-503。
- 94 Chang JY, Senan S, Paul MA, 等。立体定向消融放疗与肺叶切除术治疗可手术的 I 期非小细胞肺癌：两项随机试验的汇总分析。柳叶刀 Oncol 2015; 16: 630-37。
- 95 Tanvetayanon T, Robinson LA, Schell MJ 等人。非小细胞肺癌孤立性同步与异时性肾上腺转移的肾上腺切除术的结果：系统评价和汇总分析。临床肿瘤学杂志, 2008; 26: 1142-47。
- 96 汤姆林森 JS, 贾纳金 WR, 德马特奥 RP 等人。结直肠癌转移瘤切除后的实际 10 年生存率定义为治愈。临床肿瘤学杂志, 2007; 25: 4575-80。
- 97 Pastorino U, Buyse M, Friedel G 等人。肺转移瘤切除的长期结果：基于 5206 例的预后分析。胸心血管外科杂志 1997; 113: 37-49。
- 98 Hellman S, Weichselbaum RR. 寡转移。临床肿瘤学杂志 1995; 13: 8-10。
- 99 Pitroda SP, Khodarev NN, Huang L 等人。综合分子分型定义了结直肠癌肝转移中可治愈的寡转移状态。自然通讯2018; 9: 1793。
- 100 Hu Z, Li Z, Ma Z, Curtis C. 配对原发肿瘤和转移瘤中克隆性和全身扩散时间的多癌分析。纳特-热内特 2020; 52: 701-08。
- 101 Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF 等。通过循环肿瘤 DNA 分析早期检测局部肺癌中的分子残留疾病。癌症发现2017; 7: 1394-403。
- 102 Tie J, Cohen JD, Wang Y, 等。局部晚期直肠癌多模式治疗期间的连续循环肿瘤 DNA 分析：一项前瞻性生物标志物研究。肠道2019; 68: 663-71。
- 103 Stieb S, Kiser K, van Dijk L 等。放射肿瘤学反应评估的成像：当前和新兴技术。Hematol Oncol Clin North Am 2020; 34: 293-306。
- 104 Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ 等人。对于一线全身治疗后无进展的寡转移性非小细胞肺癌患者的局部巩固治疗与维持治疗或观察：一项多中心、随机、对照、2 期研究。柳叶刀Oncol 2016; 17: 1672-82。
- 105 Gomez DR, Tang C, Zhang J, 等。寡转移非小细胞肺癌患者的局部巩固治疗与维持治疗或观察：多机构 II 期随机研究的长期结果。临床肿瘤学杂志, 2019; 37: 1558-65。
- 106 Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE 等人。有限转移性非小细胞肺癌的巩固放疗：一项 2 期随机临床试验。JAMA Oncol 2018; 4: e173501。
- 107 帕尔马 DA, 奥尔森 R, 哈罗 S 等。寡转移癌患者的立体定向消融放疗治疗与标准姑息治疗 (SABR-COMET)：一项随机、第二阶段，开放标签试验。柳叶刀 2019; 393: 2051-58。
- 108 Phillips R, Shi WY, Deek M 等。寡转移性前列腺癌的观察与立体定向消融放疗的结果：ORIOLE 2 期随机临床试验。JAMA Oncol 2020; 6: 650-59。
- 109 Ost P, Reynnders D, Decaestecker K 等人。寡转移性前列腺癌复发的监测或转移定向治疗：一项前瞻性、随机、多中心 II 期试验。临床肿瘤学杂志 2018; 36: 446-53。
- 110 Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D 等。从放射肿瘤学角度定义寡转移性疾病：ESTRO-ASTRO 共识文件。Radiother Oncol 2020; 148: 157-66。
- 111 Nguyen QN, Chun SG, Chow E 等。单次立体定向放射治疗与传统多次放射治疗对于缓解主要非脊柱骨转移患者的疼痛：一项随机 2 期试验。JAMA Oncol 2019; 5: 872-78。
- 112 Singh R, Davis J, Sharma S. 三叉神经痛的立体定向放射外科治疗：治疗结果的回顾性多机构检查。库鲁斯 2016; 8: e554。
- 113 Cuculich PS, Schill MR, Kashani R 等人。用于消融室性心动过速的无创心脏放射。新英格兰医学杂志, 2017; 377: 2325-36。
- 114 Nieder C, De Ruyscher D, Gaspar LE 等人。先前对 I 期疾病进行立体定向放射治疗后复发性淋巴结阳性非小细胞肺癌的再照射：多机构治疗建议。斯特拉伦瑟翁科尔 2017; 193: 515-24。
- 115 Nieder C, Gaspar LE, Ruyscher D 等人。脊髓重复再照射：多国专家治疗建议。斯特拉伦瑟翁科尔 2018; 194: 365-74。
- 116 Ang KK, Jiang G-L, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. 隐匿性脊髓损伤恢复的程度和动力学。国际放射肿瘤生物学杂志 2001; 50: 1013-20。
- 117 Nieder C, Grosu AL, Andrascu NH, Molls M. 根据 38 名患者的额外数据更新人类脊髓再照射耐受性。国际放射肿瘤生物学杂志 2006; 66: 1446-49。
- 118 哈希米 A, 古肯伯格 M, 克什 R 等。脊柱转移瘤的再照射立体定向放射治疗：多机构结果分析。2016年; 25: 646-53。
- 119 Sahgal A, Ma L, Weinberg V 等。立体定向放射治疗的再照射人类脊髓耐受性。国际放射肿瘤生物学杂志 2012; 82: 107-16。
- 120 Guren MG, Undseth C, Rekstad BL 等。局部复发直肠癌的再照射：系统评价。放射其他Oncol 2014; 113: 151-57。
- 121 Chao HH, Berman AT, Simone CB 2nd 等人。质子束放射治疗局部复发性非小细胞肺癌再照射的多机构前瞻性研究。胸肿瘤学杂志, 2017; 12: 281-92。
- 122 Ward MC, Riaz N, Caudell JJ 等人。优化 IMRT 时代头颈鳞癌再照射的患者选择：MIRI 合作组织的一项多机构队列研究。Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018; 100: 586-94。
- 123 Hoebers F, Heemsbergen W, Moor S 等。头颈癌的再照射：有效性和毒性之间的微妙平衡。国际放射肿瘤生物学杂志 2011; 81: e111-18。
- 124 陶 Y, Auperin A, Blanchard P 等。局部晚期头颈鳞状细胞癌 (HNSCC) 的同步顺铂和剂量递增调强放疗 (IMRT) 与传统放疗对比：GORTEC 2004-01 随机 III 期试验。Radiother Oncol 2020; 150: 18-25。
- 125 Verma V, Mishra MV, Mehta MP. 对质子放射治疗的成本和成本效益研究的系统回顾。癌症2016; 122: 1483-501。
- 126 Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. 癌症质子治疗：潜在的临床优势和成本效益。肿瘤学报2005; 44: 850-61。
- 127 Mailhot Vega RB, Kim J, Bussière M 等。质子治疗与光子治疗在儿科髓母细胞瘤治疗中的成本效益。癌症2013; 119: 4299-307。
- 128 Ghosh S, Baker S, de Castro DG 等人。提高老年和/或体弱胶质母细胞瘤患者短期放疗的成本效益。放射线Oncol 2018; 127: 114-20。

- 129 Shah C、Ward MC、Tendulkar RD、Cherian S、Vicini F、歌手 ME。与大分割全乳腺照射相比，图像引导部分乳房照射的成本和成本效益。Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019; 103: 397-402。
- 130 Batumalai V、Delaney GP、Descallar J 等人。乳腺癌放射治疗分割使用的变化：生存结果和成本影响。Radiother Oncol 2020; 152: 70-77。
- 131 Paix A、Noel G、Falcoz PE、Levy P。立体定向全身放疗和手术治疗可手术的早期非小细胞肺癌的成本效益分析。放射线 Oncol 2018; 128: 534-40。
- 132 Atun R、Jaffray DA、Barton MB 等人。扩大全球放射治疗的可行性。柳叶刀Oncol 2015; 16: 1153-86。
- 133 Bourhis J、Sozzi WJ、Jorge PG 等人。使用 FLASH 放射疗法治疗第一例患者。Radiother Oncol 2019; 139: 18-22。
- 134 Parikh AR、Leshchiner I、Elagina L 等。液体与组织活检用于检测胃肠道癌症的获得性耐药性和肿瘤异质性。自然医学2019; 25: 1415-21。
- 135 希门尼斯 YA，刘易斯 SJ。使用 VERT 进行放射治疗患者教育：技术与人文关怀的结合。医学放射科学杂志, 2018; 65: 158-62。

© 2021 Elsevier Ltd. 保留所有权利。