

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.046

非小细胞肺癌低分割放疗研究进展

孙 健 刘宁波 王 军 庞青松 王 平[△]

(天津医科大学肿瘤医院放疗科 天津 300060)

摘要:肺癌是全球发病率和死亡率第一的恶性肿瘤,虽然放疗在 NSCLC 的治疗中具有可观的局部疗效,但临床上仍有部分患者出现治疗失败。放疗失败的主要原因是局部未控、复发或远处转移。与常规分割相比,大分割放疗可在不增加放疗次数的情况下提高总的放疗剂量;对于接受相同 BED 照射的 NSCLC 患者,大分割放疗除了能带来局部控制率上的增加外,还可减少治疗次数,节省治疗时间和费用,增加病人的便捷,提高医用加速器的使用效率。L-Q 模型的数据在预测大分割放疗疗效时存在许多局限。除经典 L-Q 模型所模拟的机制外,还可能有其他机制的参与。分子影像是无创性评价放疗疗效的可靠手段,利用不同分子显像剂结合胞内特定靶分子,能够对恶性肿瘤的代谢水平、乏氧状态、增殖能力等情况进行较为准确的评估,为大分割放疗提供良好的疗效评估手段并成为研究其特殊放射生物效应的有力工具。

关键词:非小细胞肺癌;大分割;放射治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)14-2786-03

Advance in Hypofractionated Radiotherapy of Non-small Cell Lung Cancer

SUN Jian, LIU Ning-bo, WANG Jun, PANG Qing-song, WANG Ping[△]

(Department of Radiotherapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, 300060, China)

ABSTRACT: Lung cancer is the first global incidence and mortality of malignant tumor. Although radiotherapy in the treatment of NSCLC has considerable local curative effect, there are still some patients clinical treatment failure. The main cause of the failure of the radiation are local control, recurrence or distant metastasis. Compared with the conventional segmentation, the segmentation radiotherapy can improve the total radiation dose without any increase in number of radiotherapy cases; For NSCLC patients with exposure of the same BED, hypofractionated radiation therapy can control the increase of local and reduce the number of treatment. In addition, it can save time and cost of treatment, which can increase patients convenient and the efficiency of the use of the medical accelerator. Data of L-Q model in the prediction of large divided radiotherapy curative effect have a lot of limitations. In addition to the classic L-Q model by simulation mechanism, there could be other mechanisms involved in. Molecular imaging is a noninvasive evaluation of curative effect of radiotherapy and reliable means, which use different molecular imaging agent combined with the specific target molecules in a cell. It assessed relatively accurate malignant tumor metabolism, proliferation capacity status, lack of oxygen, and so on. It provides good curative effect for large divided radiotherapy evaluation means and becomes a powerful tool for research has its special radiation biological effect.

Key words: Non-small cell lung cancer; Hypofraction; Radiotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2786-03

前言

根据资料显示,我国将成为全球癌症发病人数最多的国家,随着我国人口老龄化速度的加快,老年肺癌患者的数量逐年升高,其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌各种类型的发病率中居首位,引起了临床医师的关注^[1]。传统临床上多采用手术进行治疗,但是老年 NSCLC 患者术后会出现严重并发症,如心血管及呼吸系统疾病,而且术后的死

亡率很高,另外,化疗的毒副作用较大,对老年患者造成的损害较大^[2]。放疗技术发展成熟,广泛应用于癌症的治疗中,常规分割放疗技术虽然应用广泛,但是治疗过程中中断导致延长治疗时间,并降低临床疗效,而大分割放疗具有独特的优势。

1 放射治疗是非小细胞肺癌治疗的有效手段,但疗效仍有待提高

肺癌的致死率居全球第一,其中绝大多数类型为 NSCLC,临床上多采用放射疗法治疗晚期或不愿手术的 NSCLC 患者^[3]。随着人口老龄化和老年人群肺癌发病率的上升,更多 NSCLC 患者由于多种内科基础性疾病难以接受外科治疗,对同步放、化疗的耐受性也不高,因此,单纯放疗在改善生活质量、提高生存率及治疗增益比上具有更大意义^[4]。目前,单纯采

作者简介:孙健(1973-),男,博士,主治医师,从事放射肿瘤学方面的研究, E-mail: sunjiansjsj1@163.com

[△] 通讯作者:王平(1960-),男,博士,主任医师、教授,从事放射肿瘤学方面的研究

(收稿日期:2016-09-13 接受日期:2016-09-30)

用放疗治疗 NSCLC 患者后, 患者的总生存率 (overall survival rate, OS) 并不比传统的外科手术效果差^[9]。近来, 以三维适形放疗 (CRT) 和调强放疗 (IMRT) 为代表的精确放疗技术得到了快速发展, 结合以 PET-CT 为代表的新的分子 - 功能影像在放疗中的推广应用, 放疗在 NSCLC 治疗中占有越来越重要的地位。即使放疗用于治疗 NSCLC 具有较好的临床疗效, 但是依然有失败的案例。放疗失败的主要原因是局部未控、复发或远处转移。Rodrigues G^[6]等研究发现, 常规照射生物有效剂量 (biological effective dose, BED) 为 59.6-76.4Gy (戈瑞, gray) 时 NSCLC 的局部复发率是 36%-70%。多数早期 NSCLC 患者由于局部控制好, 区域或远处转移率低, 由于局部肿瘤未得到控制, 因此出现远处转移, 最大限度的局部控制可减少 NSCLC 转移机率, 提高患者生存。放射生物学的研究也证明了一定限度内提高放射剂量可以提高肿瘤的杀灭率^[7]。因此, 要提高 NSCLC 的局部控制率以及延长患者的生存, 必须改进放疗技术以提高局部治疗剂量。

NSCLC 的常规分割放疗指每天照射 1 次, 每次 1.8-2.0Gy, 每周 5 天, 总剂量 60-70Gy, 总疗程 6-7 周的治疗方法。放疗疗效与单次放疗剂量、BED、肿瘤大小及毒副反应等密切相关, BED 大于 100Gy 的 NSCLC 患者生存率、局控率显著高于 BED 小于 100Gy 者^[5-7]。但临床治疗过程中, 限于肺、食管、脊髓等正常组织受照射后的放疗反应, 绝大多数患者仅能完成 60Gy 左右的放疗剂量。虽然 CRT 及 IMRT 能增加对正常组织的保护, 但常规分割剂量仍无法达到 80-90Gy。此外, 常规分割放疗后残存的肿瘤细胞出现的加速再增殖也是影响常规分割放疗疗效的重要因素之一。

2 大分割放疗是肿瘤放射治疗的发展趋势, NSCLC 的大分割放疗正在临床普及

放疗中单次分割剂量超过 2.5Gy 的方法称为大分割放疗 (hypofractionated radiation therapy)。在相同放疗次数的情况下, 大分割放疗的剂量高于常规分割; 另外, 采用相同的 BED 照射 NSCLC 患者, 大分割放疗不仅可以提高局部控制率, 而且还可以减少治疗次数, 从而节约治疗成本^[8]。大分割放疗可以杀灭由常规分割照射后残留的肿瘤细胞; 单次放疗剂量加大可以缩短治疗时间, 减少残留细胞加速增殖的时间。大分割放疗还能有效保护正常器官, 降低脊髓、肠道等串形器官的总射线受照量, 降低肺、肝等并行器官受照射的单元数。过去由于对正常组织的损伤大, 大分割放疗仅能用于适形性较好的近距离放疗和立体定向放疗 (如 X- 刀)。伴随着呼吸门控技术、影像学术及影像器械的发展及广泛应用, 大分割放疗广泛应用于多种类型的癌症治疗中, 并取得良好的临床疗效^[9, 10]。

Yamada H 等^[11]发现 NSCLC 是一种增殖较快的肿瘤, 如果治疗时间超过 6 周, 每延长 1 天, 患者的生存率减少 1.6%。NSCLC 的大分割放疗单次分割剂量均在 10-20 Gy 之间, 可将总治疗时间从常规治疗的 6-8 周减少到 1-2 周。现阶段 NSCLC 的大分割放疗多结合了计算机控制技术和放射物理学的最新进展, 应用多个共面或不共面照射野, 配合立体定向体架和呼

吸门控技术, 能精确校准等剂量点, 降低肺部受量, 使靶区剂量分布更均匀, 在保证治疗安全性的同时能进一步提高疗效。国内外大量研究结果发现大分割放疗可以提高 NSCLC 患者的生存率, 并减少局部不良反应的发生率^[12]。

3 大分割放疗具有不同的放射生物学机制, 其疗效评估仍是临床难题

DNA 是射线照射后一系列生物学效应 (包括细胞死亡、突变、致癌等) 的关键靶。射线照射所引起的 DNA 单链断裂和双链断裂可导致细胞出现亚致死性损伤、潜在致死性损伤和致死性损伤。预测放疗后肿瘤细胞杀灭和正常组织损伤的是线性 - 平方 (L-Q) 模型。L-Q 模型的数据源于体外培养细胞系, 部分来自于鼠源性细胞系, 在预测大分割放疗疗效时存在许多局限。大分割放疗中, 除经典 L-Q 模型所模拟的机制外, 还可能有其他机制的参与。如常规分割照射中乏氧细胞是放疗抗拒的, 但在使用 L-Q 模型排除了乏氧效应后发现, 大分割放疗带来了更高的肿瘤局部控制, 这提示大分割放疗可能存在克服乏氧放射抗拒的机制。大分割放疗具有较高临床疗效的另一原因是肿瘤间质血管的损伤。在放射敏感的肿瘤内, 常规分割放疗导致肿瘤细胞的直接损伤, 但基本不影响血管。放疗后肿瘤实质细胞数量变少, 间质血管成分相应增加, 实质肿瘤细胞的坏死又降低了对毛细血管压迫, 导致原来乏氧的肿瘤细胞获得更好的血运及氧合, 获得快速增殖能力。大分割照射可诱导肿瘤血管内皮细胞凋亡, 恶化肿瘤微循环, 导致肿瘤细胞因缺氧而死亡或失去活力^[13, 14]。此外, 大分割放疗还可能刺激机体免疫系统, 加强抗肿瘤免疫。大剂量照射引起的实质细胞死亡能促使肿瘤干细胞从放疗周围区域进入射线照射区, 被下一次的大分割剂量所杀灭。

现有的 NSCLC 大分割放疗临床研究已初步显示了可观的肿瘤局控率, 但其单次分割剂量及放疗过程中使用的总剂量尚未明确, 出现这种现象的主要原因是缺少有效的评价方法。评价 NSCLC 疗效的方法包括肿瘤标记物检测、影像学以及临床随访等。虽然临床生存期随访是评价疗效的金标准, 但同一 NSCLC 患者在接受放疗的同时, 还可能会接受手术、化疗、生物治疗乃至分子靶向治疗等多种综合治疗手段, 单纯生存期随访对放疗疗效的判定会受到很大影响。而肿瘤标记物水平变化易受慢性炎症等的影响, 其结果的滞后性和非特异性影响了该类检查的客观性。在体外培养肿瘤细胞系中检测放疗敏感基因 (如 γ -H2AX、ATM) 的变化可判断放射线的杀灭效应, 但该方法仍未获得临床认可, 在评价大分割放疗中也缺乏相应的研究基础。传统影像学 (X 线平片、CT、MRI 等) 仅能有限评价治疗前后肿瘤大小及密度变化, 难以客观评价局部放疗后肿瘤细胞被杀灭比例及再增殖。基于大分割放疗独特的放射生物学机制 (既作用于肿瘤细胞又作用于间质血管), 传统影像学的这一缺陷更加明显。大分割放疗间隔时间长 (常大于 2 天), 如能在分次治疗间隙对肿瘤的放疗敏感性进行有效评价, 尽快明确某一 NSCLC 患者对放疗敏感或放疗抗拒, 就能尽早改变治疗方案, 达到最优个体化治疗。

4 分子影像是无创性评价放疗疗效的可靠手段

分子影像是应用于疾病的诊断、观察疗效及研发新药的全新手段之一,研究水平为分子水平^[15]。分子影像技术采用分子显像剂与细胞内特定的靶分子结合后,体外利用具有高分辨率及高特异性的影像学技术进行探测。体外影像学技术中最常用的是 PET,广泛应用于肿瘤及神经系统疾病的诊断^[16],可以有效评价临床疗效。计算机系统重建由 PET 采集的信息,并形成各断面的图像,并定量比较分析标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 在不同患者或相同患者不同部位的示踪剂摄取量。目前临床上多采用 PET 和 CT 结合的 PET/CT 设备,既具有 CT 的高分辨率图像,又有 PET 的高灵敏度图像,从而显示组织的形态、功能及代谢的信息。如能利用 PET-CT 在大分割放疗间隙无创性检测肿瘤细胞的活性状态,及时评价大分割放疗疗效,将有利于制定下一步放疗计划和总放疗剂量,为 NSCLC 患者的个体化治疗方案选择及其预后判定提供科学依据。

绝大多数恶性肿瘤细胞具有高代谢糖的特点,葡萄糖的类似物 ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglucose, 氟代脱氧葡萄糖) 是目前临床应用最为广泛的 PET 显像剂,已广泛应用于 NSCLC 的术前分期、放疗靶区勾画和放、化疗疗效判定^[17,18]。但 ¹⁸F-FDG 并非肿瘤特异性显像剂,炎症、结核等均可引起 ¹⁸F-FDG 在局部摄取增加。大分割放疗能否显著影响 ¹⁸F-FDG 的摄取以及 ¹⁸F-FDG PET 能否用于评价 NSCLC 大分割放疗疗效目前尚无定论。

肿瘤中广泛存在着乏氧状态,乏氧细胞对放射线的抗拒是放疗局部未控或放疗后复发的主要原因之一。NSCLC 肿瘤内部的乏氧状态可通过乏氧显像剂 ¹⁸F-MISO (fluoromisonidazole, 氟硝基咪唑丙醇) 进行检测,乏氧区域 ¹⁸F-MISO 摄取值与患者的放、化疗敏感性及疗效相关^[19]。但大分割放疗后局部肿瘤氧合状态的变化尚无定论,大分割放疗损伤间质血管与进一步治疗剂量的关系仍不明确,迫切需要研究解决。

¹⁸F-FLT (fluorothymidine, 氟胸腺嘧啶核苷) 是胸腺嘧啶类似物,入胞后被胞浆内胸腺嘧啶核苷激酶 1 (thymidine kinase-1, TK-1) 催化生成 ¹⁸F-FLT-磷酸盐。肿瘤细胞内 ¹⁸F-FLT 摄取与肿瘤细胞 Ki67 及 PCNA 指数相关^[20], ¹⁸F-FLT PET 有助于鉴别肿瘤的良恶性、评估肿瘤细胞增殖能力及判断患者预后。但有关大分割放疗后肿瘤细胞增殖能力变化及 ¹⁸F-FLT 分子影像能否评价大分割放疗疗效等目前尚未见应用报道。

5 展望

基于更好的疗效及更低的毒副反应,大分割放疗在 NSCLC 治疗中占有越来越重要的地位,但仍缺乏敏感、有效的疗效评价手段。分子影像具有无创性、在体评估等优点, ¹⁸F-MISO 可显示肿瘤组织的氧合状态, ¹⁸F-FDG 具有高的灵敏性, ¹⁸F-FLT 则具有更高的特异性,如能综合使用以上分子显像剂,有机显示大分割放疗后 NSCLC 肿瘤组织内细胞氧合、糖代谢及增殖活性,将有可能为临床评价大分割放疗疗效提供新的

手段,值得进一步研究探索。

参考文献 (References)

- [1] Muhammad Furrukh, Mansour Al-Moundhri, Khawaja F. Zahid, et al. Customised, Individualised Treatment of Metastatic Non-Small-Cell Lung Carcinoma (NSCLC)[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2013, 13 (2): 202-217
- [2] Camila Uanne Resende Avelino, Rafael Marques Cardoso, Suzana Sales de Aguiar, et al. Assessment of quality of life in patients with advanced non-small cell lung carcinoma treated with a combination of carboplatin and paclitaxel[J]. J Bras Pneumol, 2015, 41(2): 133-142
- [3] Fleckenstein J, Jelden M, Kremp S, et al. The Impact of Diffusion-Weighted MRI on the Definition of Gross Tumor Volume in Radiotherapy of Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. PLoS One, 2016, 11 (9): e0162816
- [4] Liu HY, Li QR, Cheng XF, et al. NAMPT inhibition synergizes with NQO1-targeting agents in inducing apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(8): 582-589
- [5] Peretti U, Ferrara R, Pilotto S, et al. ALK gene copy number gains in non-small-cell lung cancer: prognostic impact and clinico-pathological correlations[J]. Respir Res, 2016, 17(1): 105
- [6] Rodrigues G, Oberije C, Senan S, et al. Is intermediate radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer beneficial A multi-institutional propensity score matched analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(1): 133-139
- [7] Toma-Dasu I, Uhrdin J, Lazzaroni M, et al. Evaluating tumor response of non-small cell lung cancer patients with ¹⁸F-fludeoxyglucose positron emission tomography: potential for treatment individualization[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(2): 376-384
- [8] Lee SU, Moon SH, Cho KH, et al. Ablative dose proton beam therapy for stage I and recurrent non-small cell lung carcinomas: Ablative dose PBT for NSCLC[J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192(9): 649-657
- [9] Kwint M, Conijn S, Schaake E, et al. Intra thoracic anatomical changes in lung cancer patients during the course of radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2014, 113(3): 392-397
- [10] Bell LJ, Cox J, Eade T, et al. Prostate bed motion may cause geographic miss in post-prostatectomy image-guided intensity-modulated radiotherapy[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(6): 725-732
- [11] Yamada H, Takeda T, Michiue H, et al. Actin bundling by dynamin 2 and cortactin is implicated in cell migration by stabilizing filopodia in human non-small cell lung carcinoma cells [J]. Int J Oncol, 2016, 49 (3): 877-886
- [12] Espinosa Bosch M, Asensi Diez R, Garcí a Agudo S, et al. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report[J]. Farm Hosp, 2016, 40(4): 316-327
- [13] Wang WM, Liu JC. Effect and molecular mechanism of mir-146a on proliferation of lung cancer cells by targeting and regulating MIF gene [J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(8): 806-811

(下转第 2779 页)

- comparison with 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography [J]. *NMR in biomedicine*, 2011, 24(10): 1181-1190
- [10] Lin C, Itti E, Luciani A, et al. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging With Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Treatment Response Assessment in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Pilot Study [J]. *Investigative Radiology*, 2011, 46 (5): 341-349
- [11] Hagtvedt T, Seierstad T, Lund KV, et al. Diffusion-weighted MRI compared to FDG PET/CT for assessment of early treatment response in lymphoma[J]. *Acta Radiologica*, 2015, 56(2): 152-158
- [12] Baba S, Abe K, Isoda T, et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma[J]. *Annals Of Nuclear Medicine*, 2011, 25 (10): 701-716
- [13] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2009, 50: 122S-150S
- [14] Casanovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118(1): 37-43
- [15] Sun Y W, Zhao J H, Qiao W L, et al. Prognostic significance of interim F-18-FDG PET/CT SUV reduction associated with Ki67 in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nuclear Science And Techniques*, 2014, 25(2)
- [16] Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim F-18-FDG PET SUVmax Reduction Is Superior to Visual Analysis in Predicting Outcome Early in Hodgkin Lymphoma Patients [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2014, 55(4): 569-573
- [17] Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Delta SUVmax [J]. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013, 40(9): 1312-1320
- [18] 乔文礼, 赵晋华, 王椿, 等. 18F-FDG 符合线路显像评价非霍奇金淋巴瘤早期疗效及预后[J]. *中华核医学杂志*, 2007, 27(1): 8-10
- Qiao Wen-li, Zhao Jin-hua, Wang Chun et al. 18F-FDG coincidence SPECT imaging for early evaluation of response to chemotherapy and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine*, 2007, 27(1): 8-10
- [19] 应志涛, 王雪娟, 宋玉琴, 等. 18F-FDG PET-CT 在霍奇金淋巴瘤中的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 325-327
- Ying Zhi-tao, Wang Xue-juan, Song Yu-qin, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2014, 35(4): 325-327
- [20] Herrmann K, Buck AK, Schuster T, et al. Predictive Value of Initial F-18-FLT Uptake in Patients with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Receiving R-CHOP Treatment [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2011, 52(5): 690-696
- [21] Mena E, Lindenberg ML, Turkbey BI, et al. A Pilot Study of the Value of F-18-Fluoro-Deoxy-Thymidine PET/CT in Predicting Viable Lymphoma in Residual F-18-FDG Avid Masses After Completion of Therapy[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2014, 39(10): 874-881
- [22] Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. F-18-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2010, 51(1): 25-30
- [23] Platzeck I, Beuthien-Baumann B, Langner J, et al. PET/MR for therapy response evaluation in malignant lymphoma: initial experience[J]. *Magnetic Resonance Materials In Physics Biology And Medicine*, 2013, 26(1): 49-55

(上接第 2788 页)

- [14] Sandfeld-Paulsen B, Folkersen BH, Rasmussen TR, et al. Gene Expression of the EGF System-a Prognostic Model in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Without Activating EGFR Mutations[J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(4): 306-312
- [15] Choi SA, Kwak PA, Kim SK, et al. In vivo bioluminescence imaging for leptomeningeal dissemination of medulloblastoma in mouse models[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 723
- [16] Valliant JF. A Bridge Not Too Far: Linking Disciplines Through Molecular Imaging Probes [J]. *J Nucl Med Technol*, 2016, 44(3): 173-183
- [17] Higuchi M, Owada Y, Inoue T, et al. FDG-PET in the evaluation of response to nivolumab in recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 238
- [18] Erak MDj, Mitrić M, Djuran B, et al. PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer--Case reports[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73 (6): 599-602
- [19] Ooi H, Chen CY, Hsiao YC, et al. Fluorodeoxyglucose Uptake in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With and Without Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (8): 4313-4320
- [20] Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: a brief report [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9 (10): 1568-1572