

小细胞肺癌全脑预防性照射中腮腺限量降低正常组织并发症概率

龚艳萍, 钱建军

(苏州大学附属第二医院, 江苏 苏州 215004)

摘要: [目的] 在小细胞肺癌患者全脑预防性照射(PCI)中通过限制腮腺的剂量来降低其正常组织并发症概率(NTCP), 为全脑放疗中腮腺的保护提供依据。[方法] 选择行 PCI 照射的 SCLC 患者 24 例, 勾画腮腺轮廓作为危及器官(OAR), 按照腮腺不同限量程度分别设计 2D、2D_M 和 IMRT 三种计划并评估其剂量体积和 NTCP。[结果] 24 例患者两侧腮腺体积平均为 (36.04 ± 4.41) cc。其中左侧腮腺 (17.89 ± 3.86) cc、右侧腮腺 (18.15 ± 4.41) cc; 三种技术(2D、2D_M 和 IMRT)的 T 腮腺生物等效剂量(BED)平均值分别为 (1684 ± 416) cGy、 (1210 ± 366) cGy 和 (839 ± 128) cGy。在 2D 技术腮腺不限量时有 10 例患者(41.67%)存在超量情况, 其中左右两侧腮腺各有 7 个(29.17%)超过了 2000cGy, 并且各有 2 个(8.33%)超过了 2500cGy。2D_M 技术中仅有 1 例患者(4.16%)的单侧腮腺 BED>2000cGy(2023cGy), 而 IMRT 技术中则无超量腮腺 T。三种技术的 NTCP 平均分别为 $(5.08 \pm 2.56)\%$ 、 $(3.12 \pm 1.42)\%$ 和 $(1.91 \pm 0.40)\%$, 腮腺限量后其 NTCP 明显降低(P 均<0.001)。[结论] 在小细胞肺癌全脑预防性照射中不保护腮腺可能会导致其毒副反应的发生, 在治疗计划设计中通过腮腺限量可以有效降低其正常组织并发症概率。

关键词: 小细胞肺癌; 全脑预防性照射; 腮腺; 正常组织并发症概率

中图分类号: R730.55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0036-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B009

Reduction of Normal Tissue Complication Probability by Limiting Dose of Parotid Gland in Prophylactic Cranial Irradiation for Small Cell Lung Cancer

GONG Yan-ping, QIAN Jian-jun

(The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China)

Abstract: [Objective] To reduce the normal tissue complication probability(NTCP) in prophylactic cranial irradiation(PCI) for small cell lung cancer(SCLC), and to provide evidence for sparing of parotid in whole brain radiation therapy. [Methods] Twenty-four SCLC patients receiving PCI were recruited. Parotids were delineated and three plans named as 2D, 2D_M and IMRT were designed according to different degree of dose limiting on parotid, subsequently the parotid dose volume and NTCP were evaluated. [Results] The mean total parotids volume was (36.04 ± 4.41) cc, that of left and right parotid was (17.89 ± 3.86) cc and (18.15 ± 4.41) cc, respectively. The mean value of biological equivalent dose(BED) of parotids in plans 2D, 2D_M and IMRT was (1684 ± 416) cGy, (1210 ± 366) cGy and (839 ± 128) cGy, respectively. For 2D plans in which the parotids were not spared, the dose of parotids was excess in 10 patients (41.67%), including the dose of right and left parotid was >2000cGy in 7 (29.17%) and >2500cGy in 2 (8.33%); for 2D_M only 1 patients (4.16%) whose dose of unilateral parotid was >2000cGy; while there was no dose excess in IMRT. The average NTCP of the three plans were $(5.08 \pm 2.56)\%$, $(3.12 \pm 1.42)\%$ and $(1.91 \pm 0.40)\%$ ($P < 0.05$). [Conclusion] Normal tissue complication probability of parotid can be effectively reduced by limiting its dose in prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer.

Subject words: small cell lung cancer; prophylactic cranial irradiation; parotid gland; normal tissue complication probability

预防性全脑照射 (prophylactic cranial irradiation, PCI)

基金项目: 苏州市科技发展规划(SZS201509); 江苏省科技厅临床医学科技专项(BL2014040)

通信作者: 钱建军, 副主任技师, 硕士; 苏州大学附属第二医院放疗科, 江苏省苏州市三香路 1055 号(215004); E-mail: qianjianjun0628@aliyun.com

收稿日期: 2017-08-15; **修回日期:** 2017-10-23

tion, PCI) 可明显降低小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 患者脑转移发生率并一定程度上能延长总生存期^[1-4], 故 NCCN 指南已将其列入 SCLC 的标准治疗方法。但患者总体预后差, 处方剂量低在行 PCI 照射时常常忽视保护腮腺^[5]。近年来综合治疗技

术的发展,在全脑放疗后腮腺可能会发生功能异常进而影响患者生存质量逐渐被关注。本研究在SCLC患者PCI中按照腮腺不同限量程度分别设计2D、2D_M和IMRT三种计划并评估其剂量体积和正常组织并发症概率(normal tissue complication probability, NTCP),为全脑放疗中腮腺的保护提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料和模拟定位

2012年1月至2016年4月期间在我科行PCI的SCLC患者24例,局限期18例(75%),广泛期6例(25%)。其中男性17例(70.83%)、女性7例(29.16%),中位年龄55.5岁(41~79岁)。

使用西门子Emotion-Duo CT模拟定位机进行CT扫描,层厚及层间距选择3mm,扫描范围从颅顶至第三颈椎下缘。定位图像传至Pinnacle 9.0(美国Philips Radiation Oncology, Fitchburg)治疗计划系统进行靶区勾画和计划设计,计划确认后患者在医科达Synergy加速器接受治疗。

1.2 靶区、危及器官定义以及治疗计划设计

在定位CT影像脑组织窗条件下勾画脑组织作为CTV,范围由颅顶至第一颈椎下缘水平,并在骨窗条件下作适当修改。CTV外放3mm定义为PTV。勾画眼球、晶体以及腮腺作为危及器官(organs at risk, OAR),其中腮腺的定义是参考Water TAVD等^[6]的方法。PTV统一给量3000 cGy分10次照射。按照不同的腮腺限量程度,针对每个病例设计三种治疗计划分别命名为:2D、2D_M和IMRT计划。2D计划腮腺不限制剂量,使用常规两个水平对穿野(GA90、HT40; GA270、HT320)照射;2D_M计划是在2D计划基础上部分限制剂量,计划设计时修改靶区近腮腺处MLC形状,使MLC叶片尽量贴近靶区以挡住部分腮腺;IMRT计划采用5野共面IMRT技术,将腮腺作为剂量限制目标函数值进行优化。所有计划的通过标准为:100%处方剂量包括95%以上的PTV,晶体剂量<500cGy,其中IMRT计划的107%以上处方剂量的体积<10%。基于三种照射技术的计划设计见Figure 1。

1.3 评价指标

(1)靶区均匀指数(homogeneity index, HI)^[7]。

$HI = D_{max}/D_p$,其中 D_{max} 为最大剂量, D_p 为处方剂量,HI值越接近于1则说明靶区均匀性越好。(2)适形指数(comformity index, CI)^[7]。 $CI = V_{D99\%}/V_{PTV}$,其中 $V_{D99\%}$ 为99%处方剂量所包括体积, V_{PTV} 为PTV体积。CI越接近于1说明靶区剂量适形性越好^[7]。(3)腮腺生物等效剂量(biological equivalent dose, BED),根据腮腺平均剂量计算相应的BED^[8],其中 α/β 取值200cGy。并以2000cGy和2500cGy剂量水平作为评估腮腺超量的标准。(4)NTCP预测,采用Pinnacle 9.0自带的Lyman-Kutcher-Burman(LKB)^[9~11]计算模块预测腮腺的毒性反应发生概率。参数n(体积因子)、m(剂量反应曲线斜率)和TD50(发生50%并发症概率的平均剂量)分别设定为1.0、0.40和3990 cGy,并发症定义为口干症(相对于治疗前的唾液流比小于25%)^[12]。(5)靶区层面腮腺侧向投影体积(Sp):左右两侧腮腺在有PTV层面的侧向投影体积,此体积不包括腮腺和PTV,当左右腮腺不对称时,单侧腮腺仅投影至人体中线。 Sp 包含“腮腺与靶区的侧向距离”和“靶区层面腮腺的长度”两个变量,前者会使腮腺受量减少而后者则会使腮腺受量增加。(6)靶区层面腮腺体积比(V_p/V_t),靶区层面两侧腮腺体积占腮腺总体积的比率,其中 V_p 为靶区层面两侧腮腺体积, V_t 为两侧腮腺总体积,比值越小近似说明处于靶区层面的腮腺体积越少。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件的成对t检验方法比较两组数据间的差异性,采用Pearson方法分析两组数据间相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

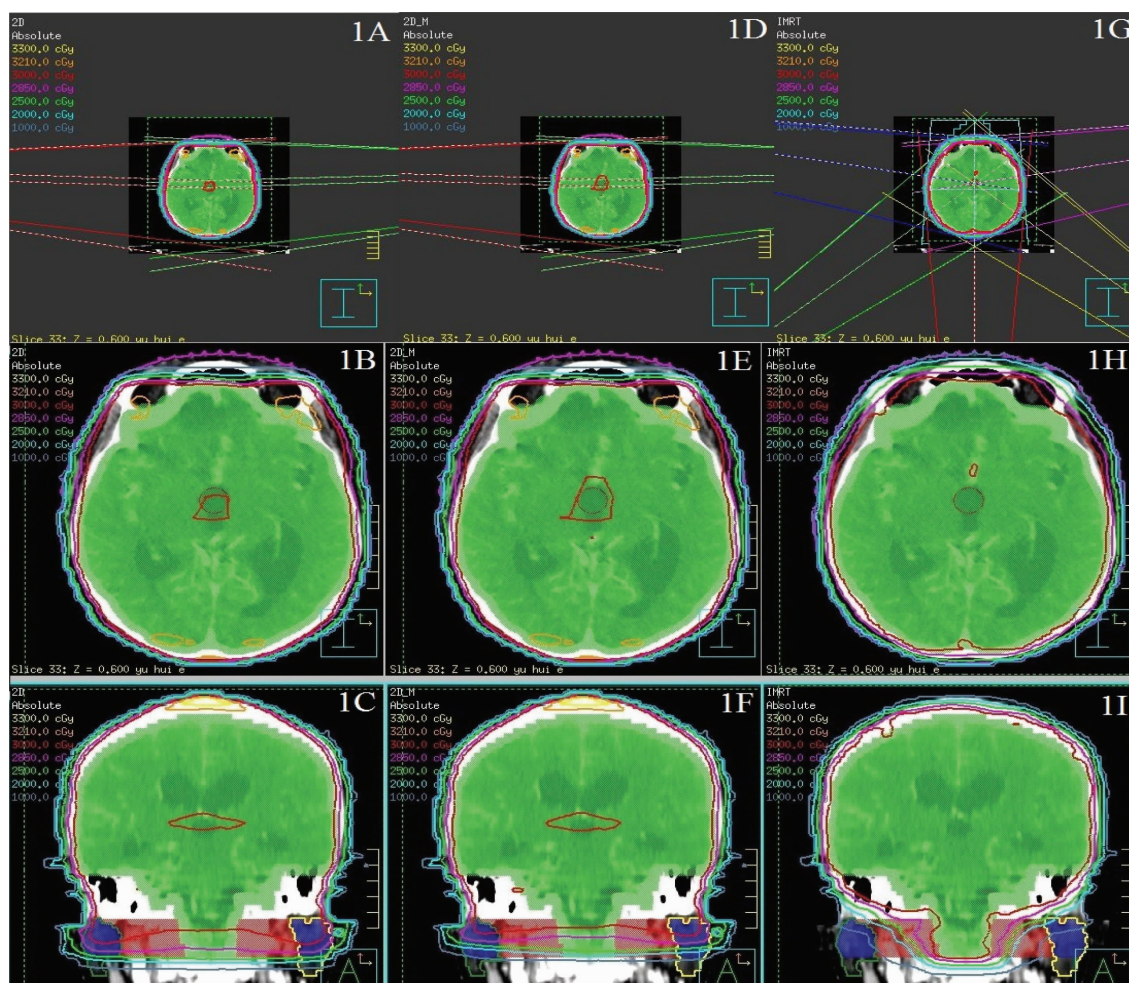
2 结果

2.1 腮腺的解剖轮廓与位置

24例患者两侧腮腺体积平均为 $(36.04 \pm 4.41)cc$,其中左侧腮腺 $(17.89 \pm 3.86)cc$ 、右侧腮腺 $(18.15 \pm 4.41)cc$ 。 Sp 、 V_p/V_t 平均值分别为 $(58.82 \pm 22.06)cc$ 和 0.44 ± 0.18 。

2.2 靶区处方剂量覆盖

三种照射技术(2D、2D_M和IMRT)的靶区处方剂量覆盖均>95%且无统计学差异,HI分别为 1.10 ± 0.01 、 1.10 ± 0.01 和 1.09 ± 0.01 ;CI分别为 1.21 ± 0.06 、 1.20 ± 0.06 和 1.09 ± 0.03 ,其中IMRT技术明显优于另



Picture 1A,1B,and 1C indicate 2D plan,1D,1E and 1F indicate 2D_M plan,1G,1H,1I indicate IMRT plan.
The green,red and blue solid contours indicate PTV,Sp and Vp respectively.
Yellow and grass green contours indicate left and right parotid glands respectively

Figure 1 An example of plan design and parotid position in SCLC patients with PCI

两种技术($P<0.001$)。

2.3 腮腺剂量

在V5~V30方面则是2D技术>2D_M技术>IM-RT技术,除了IMRT与2D_M之间V5的比较外($P=0.483$),其余 P 值均 <0.001 。在腮腺BETD方面,三种技术(2D、2D_M和IMRT)的平均值分别为 $(1684\pm 416)\text{cGy}$ 、 $(1210\pm 366)\text{cGy}$ 和 $(839\pm 128)\text{cGy}$ (Table 1)。在T2D技术腮腺不限量时有10例患者(41.67%)存在超量情况,其中左右两侧腮腺各有7个(29.17%)超过了 2000cGy ,并且各有2个(8.33%)超过了 2500cGy 。2D_M技术中仅有1例患者(4.16%)的单侧腮腺BED $>2000\text{cGy}$ (2023cGy),而IMRT技术中则无超量腮腺。三种技术的NTCP平均分别为 $(5.08\pm 2.56)\%$ 、 $(3.12\pm 1.42)\%$ 和 $(1.91\pm 0.40)\%$,腮腺

限量后其NTCP明显降低(P 均 <0.001)(Figure 2)。

2.4 腮腺剂量与其位置的相关性分析

在2D、2D_M技术中的TBETD与 V_p/V_t 呈高度相关性($r=0.834, 0.814, P=0.000, 0.000$)、与 Sp 则呈中度相关性($r=0.629, 0.631, P=0.000, 0.000$)。而在IMRT技术中的TBETD与 $V_p/V_t, Sp$ 无显著性相关($r=0.202, 0.079, P=0.344, 0.714$)(Figure 3)。

3 讨论

以口干症为代表的功能损失是头颈部肿瘤放疗中腮腺常见的毒性副反应,通常都会影响患者的生活质量。研究表明,腮腺在照射开始后1~2周内(腮腺 $D_{\text{mean}} < 1000\sim 1500\text{cGy}$)即可能会发生唾液流的

Table 1 Parotid dose and NTCP in 24 patients of SCLC with PCI

Index	2D	2D_M	IMRT	P1	P2	P3
V5(%)	67.26±12.81	51.28±14.05	49.31±12.13	0.000	0.483	0.000
V10(%)	51.27±13.96	34.89±13.38	24.27±7.13	0.000	0.001	0.000
V15(%)	38.54±13.07	23.90±11.46	9.38±6.31	0.000	0.000	0.000
V20(%)	30.93±12.52	18.02±9.78	1.06±1.44	0.000	0.000	0.000
V25(%)	23.81±11.08	12.15±7.80	0.00±0.00	0.000	0.000	0.000
V30(%)	4.74±5.19	1.85±2.41	0.00±0.00	0.000	0.001	0.000
BED(cGy)	1684±416	1210±366	839±128	0.000	0.000	0.000
NTCP(%)	5.08±2.56	3.12±1.42	1.91±0.40	0.000	0.000	0.000

V5~30 is the irradiation volumes of parotid gland received 5~30Gy dose;BED:biologically equivalent dose,NTCP:a normal tissue complication probability,P1:comparison between IMRT and 2D plan,P2:comparison between IMRT and 2D_M plan,P3:comparison between 2D and 2D_M plan

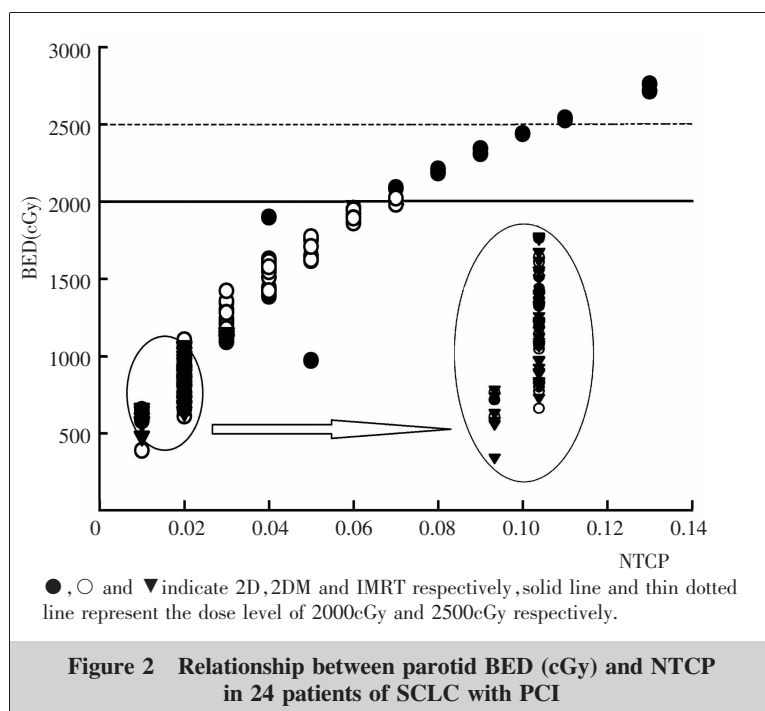


Figure 2 Relationship between parotid BED (cGy) and NTCP in 24 patients of SCLC with PCI

减少并持续 6~12 个月直至损失修复,腮腺 Dmean 在 2000~4000cGy 时,腮腺功能逐渐下降,当 Dmean>2500cGy 时则腮腺功能较差,当 Dmean>4000cGy 时则腮腺功能显著性减少(功能<25%)。因此 QUANTEC 关于预防严重口干症的腮腺剂量限制为:至少一侧腮腺的 Dmean 应<2000cGy 或两侧腮腺<2500cGy^[13,14]。

本研究针对 24 例 SCLC 患者,根据不同的腮腺限量程度分别设计 2D、2D_M 和 IMRT 三种全脑照射技术,结果显示三种技术都能达到靶区处方剂量覆盖的要求且无统计学差异,在 HI、CI 方面 IMRT 技术最优($P<0.001$),而 2D 与 2D_M 之间则无统计

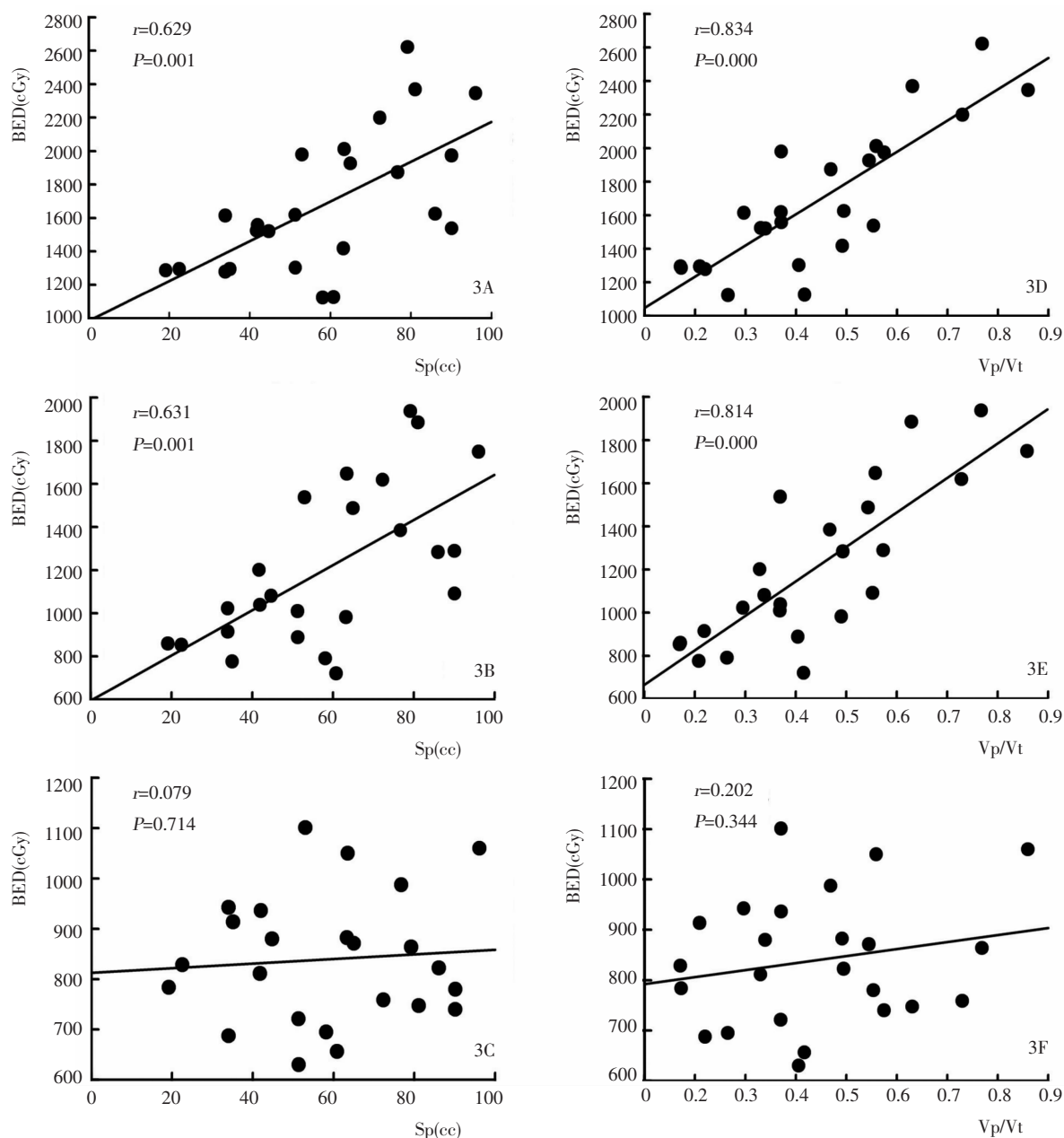
学差异。腮腺 BETD 方面,在 2D 技术腮腺不限制剂量情况下有 10 例患者(41.67%)存在超量情况,2D_M 技术在 2D 技术基础上限制剂量后仅有 1 例患者(4.16%)存在超量,而 IMRT 技术中则无超量腮腺。说明针对腮腺的限量保护可以明显较低超量风险的发生。

关于口干症发生概率的预测(NTCP)方面,本研究采用 LKB 计算模型,放疗后 1 年出现相关并发症概率为 50%时的腮腺剂量(TD50)选择为 3990cGy^[15],考虑到 SCLC 患者整体生存时间较短(I~IV 期患者平均为 386~186d)^[16] 以及腮腺功能的恢复,选择放疗后 1 年出现并发症的 TD50 比较合适。体积相关参数 n 取值 1,说明腮腺平均剂量与其并发症之间已有较明确的关系。本研究中腮腺限量后其 NTCP 明显降低(5.08% vs 3.12% vs 1.91%, $P<0.01$)。然而 NTCP 预测具有不确定性,采用不同参数计算的 NTCP 绝对值可能有所差异^[15]。

以往采用 2D 技术腮腺不限量时部分患者腮腺出现了超量情况,尽管文献鲜有报道全脑放疗后口干症的发生,但腮腺功能紊乱仍有可能发生 TPPT^[17]。部分患者口干症可能会被相对严重的患者全身或中枢神经系统症状所掩盖,这或许是导致其发生率被低估的一个原因。值得注意的是,行全脑放疗的患者整体预后相对较

差,2D 技术由于技术简单而被广泛应用。但相比于 2D 技术,2D_M 仅是调整了腮腺处的 MLC 叶片,但结果显示其在不影响靶区剂量以及不增加照射野的前提下明显降低了腮腺的剂量。Fiorentino A^[8]的研究也是在传统 2D 技术通过旋转准直器角度来保护腮腺。如果患者不能长时间固定或者经济负担等原因,不适合多野 IMRT 照射时可以考虑使用 2D_M 技术。

腮腺受量与靶区处方剂量直接相关。目前针对 SCLC 患者 PCI 照射以及其他全脑照射的处方剂量和分次计划还没有统一的标准,通常是 4000cGy 分 20 次、3750cGy 分 15 次、3600cGy 分 18 次、3000cGy



Picture 3A,3B and 3C:correlation analysis between parotid BED and Sp in 2D,2D_M and IMRT plan respectively.
Picture 3D,3E and 3F:correlation analysis between BED and Vp/Vt in 2D,2D_M and IMRT plan respectively.

Figure 3 Correlation analysis between dose of parotid and its position in 24 patients of SCLC with PCI

分10~15次、2500cGy分10次、2000cGy分5次照射等等^[5,18,19]。基于不同靶区处方分次剂量的腮腺BED可能会不同,腮腺的功能损失也有所差异。

患者腮腺体积以及腮腺与靶区的相对位置关系存在个体化差异。腮腺受照射体积和其与靶区的相对位置关系有着密切的联系,腮腺都位于靶区层面或与靶区侧向距离较短时可以近似认为腮腺处于与

靶区较近的位置,从而会使腮腺受到较高剂量的照射,本研究采用的Sp和Vp/Vt正是基于此两方面考虑。腮腺位置与其BED(cGy)的相关性中2D和2D_M技术的腮腺BED与其位置有明显相关性,BED值均随着Sp、Vp/Vt值增加而增加,说明靶区层面腮腺体积的占比是影响其受量的主要因素而腮腺与靶区的侧向距离影响不明显。由于腮腺靠近全脑

靶区的下界,因此靶区下界的位置会影响 V_p/V_t 值从而明显影响腮腺的受量,在不同的研究中靶区下界不同,最低至第二颈椎^[19,20]。IMRT 技术与腮腺位置则无明显相关性,这可能与 IMRT 较强的剂量调制能力以及多角度射野投照有关。因此,针对一般情况良好或疗效相对较好的患者,建议行 IMRT 以更好地保护腮腺功能。

近年来在全脑放疗中针对 OAR 毒性的研究越来越多,其中认知功能障碍是除腮腺毒性以外的重要的一个方面^[5,21-23]。而不同的照射技术对各个 OAR 保护效力也不一样。放射肿瘤协作组(radiation therapy oncology group, RTOG) 0933 证实,相对于常规两野对穿照射,在全脑放射治疗中使用 IMRT 技术保护海马可以减少认知功能并发症^[21]。Sood S 等^[5]使用容积调强技术(volumetric-modulated arc therapy, VMAT)照射全脑,相对于两野对穿技术,在保证靶区剂量的同时,不仅保护了海马结构,还明显减少了头皮、耳道、耳蜗以及腮腺等结构的剂量,因此认为 VMAT 技术减少了两野对穿技术所带来的毒性,改善了患者的生活质量。

综上所述,在小细胞肺癌全脑预防性照射中不保护腮腺可能会导致其毒副作用的发生,在治疗计划设计中通过腮腺限量可以有效降低其正常组织并发症概率。

参考文献:

- [1] Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial irradiation Overview Collaborative Group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 34(1):476-484.
- [2] Zhang W, Jiang W, Luan L, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:793.
- [3] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(3):183-190.
- [4] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7):664-672.
- [5] Sood S, Pokhrel D, McClinton C, et al. Volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for whole brain radiotherapy: not only for hippocampal sparing, but also for reduction of dose to organs at risk [J]. *Medical Dosimetry*, 2017, (17):30070-30075.
- [6] Ta VDW, Bijl HP, Westerlaan HE, et al. Delineation guidelines for organs at risk involved in radiation-induced salivary dysfunction and xerostomia[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93(3):545-552.
- [7] Stieler F, Wolff D, Schmid H, et al. A comparison of sev-

- eral modulated radiotherapy techniques for head and neck cancer and dosimetric validation of VMAT [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(3):388-393.
- [8] Fiorentino A, Chiumento C, Caivano R, et al. Whole brain radiotherapy: are parotid glands organs at risk? [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(1):130-131.
- [9] Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density[J]. *Phys Med Biol*, 1993, 38(6):653-666.
- [10] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1):123-135.
- [11] Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy III: a method of assessing complication probabilities from dose volume histograms [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13(1):103-109.
- [12] Castelli J, Simon A, Louvel G, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 10(1):1-10.
- [13] Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4):1055-1069.
- [14] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (3 Suppl):S58-S63.
- [15] Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(4):938-946.
- [16] Manegold C, Bülzebruck H, Drings P, et al. Prognostic factors in small cell bronchial cancer[J]. *Onkologie*, 1989, 12(5):240-245.
- [17] Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, et al. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2001, 61(3):271-274.
- [18] Péchoux CL, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):467-474.
- [19] Yu JB, Shiao SL, Knisely JP. A dosimetric evaluation of conventional helmet field irradiation versus two-field intensity-modulated radiotherapy technique [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2):621-631.
- [20] Goyal S, Yue NJ, Millevoi R, et al. Improvement in dose homogeneity with electronic tissue compensation over IMRT and conventional RT in whole brain radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88(2):196-201.
- [21] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (34):3810-3816.
- [22] Redmond KJ, Hales RK, Anderson-Keightley H, et al. Prospective study of hippocampal-sparing prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(3):603-611.
- [23] Simó M, Vaquero L, Ripollés P, et al. Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(1):283-295.