

文章编号: 1001-098X(2002)04-0183-04

放射治疗中肿瘤控制概率的影响因素

鞠永健

摘要: 可靠的肿瘤控制概率计算模型是对放射治疗方案进行准确评估的基础。所以, 对肿瘤控制概率模型中所涉及的参数及对这些参数取值有影响的因素进行总结有利于提出更完善的计算模型。

关键词: 肿瘤控制概率; 放射治疗; 克隆源性细胞

中图分类号: R144.1 **文献标识码:** A

The influential factors of tumor control probability in radiotherapy

JU Yong-jian

(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: The reliable tumor control probability (TCP) model is fundamental to evaluate the effect of the protocol accurately in radiotherapy. In order to obtain the optimum TCP model, the parameters included in the model and the factors which can affect these parameters have been summarized.

Key words: tumor control probability; radiotherapy; clonogenic cell

自1961年Munro TR等人提出TCP(肿瘤控制概率)的定义为治疗后不存在克隆源性细胞的概率后, 用TCP作为评估治疗效果的方法已得到越来越多的放疗学家的认可, 考虑不同影响因素后的TCP计算模型也纷纷被提出。但到目前为止, 由TCP模型算得的结果与临床实际结果或实验结果仍然存在一定的差距, 其原因是由于射线导致的克隆源性细胞数目的变化受很多因素的影响, 而模型中并未包括所有的影响因素。本文对TCP模型中所涉及的参数及对这些参数取值有影响的因素进行探讨。

1 治疗剂量

众所周知, 治疗效果受剂量影响很大, 对于一定的治疗方案来说, 由于每一种肿瘤细胞都有其致死剂量, 当处方剂量低于此值时, 治疗效果很差。

例如, 使用每周5次的常规分次方法治疗声门区癌时, 如果总治疗剂量降到61Gy以下, 治疗效果就会明显降低^[1]。但是, 由于正常组织耐受剂量的限制, 处方剂量也不可能无限加大。

此外, 剂量在肿瘤部位的分布情况也会对治疗效果产生影响。研究表明, 当肿瘤内剂量分布均匀时, 所获得的TCP最大。但由于治疗条件、技术或客观原因的限制, 目前还不可能使剂量在肿瘤部位完全均匀分布, 如外照射治疗过程中由于病人呼吸造成受照部位的偏移、很难保证每次治疗时病人体位完全一致或内照射治疗时很难使放射性药物或核素在肿瘤内均匀分布等。而吸收剂量分布的不均匀会引起剂量体积直方图变宽, 从而导致TCP值的下降^[2]。

2 初始时刻的克隆源性细胞数

克隆源性细胞是指具有复制增殖能力的肿瘤细胞。有研究表明, 初始克隆源性细胞数 N_0 与肿瘤体积 V 存在比例关系: $N_0 = hV$, 其中 h 可认为是肿瘤中的克隆源性细胞密度, 一般为肿瘤细胞密度的1%~10%, 所以, 肿瘤中所需杀灭的克隆源性细胞数与肿瘤体积关系密切。临床数据也表明, 当用相同处方剂量治疗同一类型的肿瘤时, 肿瘤体积的增

收稿日期: 2002-06-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39670228)

作者简介: 鞠永健(1973-), 男, 江苏泰兴人, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所(天津, 300192)博士研究生, 主要从事辐射剂量学及放射治疗中肿瘤控制概率模型的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 张建安

大会导致疗效的明显降低,如Willner J等^[3]对101例鼻咽癌病人的统计结果表明,随着肿瘤体积增大,处方剂量应相应增大才能达到所需的肿瘤控制概率。但是,也有人通过研究TCP与肿瘤体积的关系后指出,肿瘤体积对治疗效果的实际影响要比认为的 N_0 与 V 成正比所导致的影响小得多,他们分析可能是由于不同病人间的差异导致了影响力的降低。

另外,体积的不同还可能引起其他参数的变化,从而对TCP产生影响,如导致肿瘤中克隆源性细胞的比例或含氧状况发生变化等。Buffa FM等^[4]曾用假设辐射敏感性与肿瘤体积呈一定比例关系的TCP模型由临床结果来拟合参数值,发现拟合出来的参数值要比认为两者无关的模型所拟合出的更合理,他们指出,体积变化可能会导致含氧状况的变化,因此假设体积变化与辐射敏感性存在一定关系是合理的。总的说来,对体积变化如何导致其他参数的变化,到目前为止所进行的研究较少,有些机制还不清楚,还需进一步研究。

3 辐射敏感性

辐射敏感性是治疗效果的决定性因素,在早期的TCP模型中,认为辐射敏感性在整个治疗过程中是恒定的,但是随着研究的深入,人们发现在放射治疗中,从实验得到的剂量与TCP的关系曲线要比临床上实际的关系曲线陡^[5],因此提出了包含辐射敏感性在不同病人之间分布不均匀性的TCP模型,以使计算结果与临床统计结果接近。

其实,即使对于同一病人的肿瘤,其辐射敏感性在不同的治疗阶段也可能是变化的。Britten RA等^[6]指出,如果使用治疗前在体外测得的SF2(照射2Gy剂量时的存活率)作为评估治疗效果的数据,则会导致对结果的高估,原因正是由于肿瘤细胞辐射敏感性在治疗过程中的不均匀性造成的。细胞实验也表明,在照射过程中,细胞周期会随着所受照射剂量的增加而发生变化,如Hela细胞,在照射1~6Gy的剂量范围内,细胞周期的平均延长时间为1.7h/Gy,而处于不同周期的细胞具有不同的辐射敏感性,所以在放射治疗过程中,其辐射敏感性会发生变化^[7]。除剂量可能会对辐射敏感性产生影响外,肿瘤细胞内的含氧状况也是一个比较重要的影响因素^[8],这是因为乏氧细胞的辐射敏感性相对较低,所以细胞内含氧量的不同也会导致辐射敏感性

的不同,从而影响治疗效果。

目前已有许多关于各种肿瘤的辐射敏感性数据,它们都是根据临床上大量的病例统计结果或动物实验结果再由计算模型(如L-Q模型)模拟出来的,但对于某一具体病人的肿瘤,由于个体差异性,该值并不一定适用,因为不同病人、肿瘤的不同部位及不同的治疗阶段,辐射敏感性可能是不同的^[9],这一点在实际应用中必须注意。

4 单链断裂损伤修复

从生物学的观点看,DNA双链断裂破坏了细胞的遗传学完整性从而导致了细胞的死亡,所以目前认为射线导致的克隆源性细胞死亡数与DNA双链断裂数直接有关。由于DNA具有双链结构,所以有两种方式可以造成双链断裂,其一是由于一个电离粒子的通过产生两个同时发生的能量沉积而形成,其二是由于两个电离粒子的通过产生两个位置很靠近的单链断裂而形成。对于第二种情况,当两个电离粒子相隔一定时间间隔时,由于生物体具有的修复作用,所以由第一个粒子造成的DNA单链断裂会在第二个电离粒子使之变为双链断裂前被部分修复。Eastham AM等^[10]对9种宫颈癌细胞系的克隆源性细胞存活与DNA双链断裂损伤之间关系的研究表明,细胞存活与初始时刻的双链断裂数不相关,而与最后残存的双链断裂数相关,这正是修复作用存在的有力证据。此外,外照射治疗中使用的分次治疗也是以正常组织和肿瘤组织不同的修复能力为依据的,而且,利用早、晚反映组织的不同修复能力和辐射敏感性,理论上讲还可以设计出最佳的治疗方案,以期提高TCP值的同时降低正常组织的并发症发生率。

需要指出的是,虽然目前所有的TCP计算模型均未涉及到DNA双链断裂修复,但是研究表明,这种修复是确实存在的^[11],而且射线可能还会使该修复作用增强,只是由于其对结果的影响很小,所以被忽略了而已。

5 克隆源性细胞增殖

在放射治疗过程中,克隆源性细胞被杀灭的同时,由于其具有复制增殖能力,依然存活的克隆源性细胞将会复制增殖,所以,在影响治疗效果的生物学因素中,增殖能力是一个非常重要的影响因素^[12]。

Jones B等^[13]的理论计算表明,在传统放射治疗或超分割放射治疗时,存在一个临界的分次剂量最小值,该剂量能刚好抵消由于复制增殖造成的影响。其他人也发现用未考虑复制增殖的TCP计算模型评估治疗效果时模拟出的参数值会被低估,从而指出TCP模型中一定要包括复制增殖的影响。

增殖能力的强弱可以用倍增时间来反映,目前用得较多的是TP(潜在倍增时间),它可用5-溴脱氧尿嘧啶核苷标记方法测得。但是,TP并不能真正描述治疗过程中的实际增殖能力^[14],而且仅仅通过测量一个参数值是不可能完全准确地描述和预测不同临床肿瘤间增殖的复杂性的^[12]。研究表明,对某些肿瘤来说,复制增殖可能在开始照射治疗后的一定时间(增殖延迟时间,TK)后才开始发生,因此,如果总的治疗时间大于TK,要保持一定的TCP不变,那么治疗时间每增加一天就必须额外增加一定的治疗剂量来抵消由于复制增殖造成的影响,即为时间因子。表1中列出了部分肿瘤的增殖延迟时间和时间因子。总之,根据肿瘤不同增殖情况选择不同的放射治疗方案,才能获得好的治疗效果^[15]。

表1 几种肿瘤的增殖延迟时间和时间因子

| 研究者 | 肿瘤细胞类型 | TK(d) | 时间因子(Gy/d) |
|---|----------|-------|------------|
| Baumann M,et al ^[16] | GL | | 0.28 |
| Baumann M,et al ^[17] | FaDu | | 1.0 |
| Petersen C,et al ^[18] | FaDu | 22 | |
| Roberts SA,et al ^[19] | 头颈部肿瘤 | 29 | 0.66 |
| Thanes HD,et al ^[20] | 卵巢肿瘤 | 9 | |
| Beck-Bornholdt HP,et al ^[21] | 横纹肌肉瘤RHH | 21 | |
| Roberts SA,et al ^[22] | 喉癌 | 32 | 1.2 |

6 结语

针对不同病人给出相应最好的治疗方案是个性化放射治疗的方向,它需要以快速准确地测定肿瘤的各种生物学参数和可靠的TCP及NTCP(正常组织并发症发生概率)计算模型为基础^[23]。综上可知,各因素对TCP的影响是相当复杂的,某一因素有可能导致几个肿瘤生物学参数的改变,此外,某一生物学参数也可能受几个影响因素的作用。所以,全面了解能对疗效产生影响的因素以及它们的影响能力并提出更为可靠的与临床实验结果相符的TCP计算模型,对于实现对每个病人进行个性化治疗的目标具有相当重要的意义。

参考文献:

[1] Skladowski K, Tamawski R, Maciejewski B, et al. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43: 101-109.

[2] Buffa FM and Nahum AE. Monte Carlo dose calculations and radiobiological modelling: analysis of the effect of the statistical noise of the dose distribution on the probability of tumour control[J]. Phy Med Biol, 2000, 45: 3009-3023.

[3] Willner J, Baier K, Pfreundner L, et al. Tumor volume and local control in primary radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Acta Oncologica, 1999, 38: 1025-1030.

[4] Buffa FM, Fenwick JD and Nahum AE. An analysis of relationship between radiosensitivity and volume effects in tumor control probability modeling[J]. Med Phys, 2000, 27: 1258-1265.

[5] Bentzen SM and Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves[J]. Int J Radiat Biol, 1997, 71: 531-542.

[6] Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, et al. Intratumoral heterogeneity as a confounding factor in clonogenic assays for tumour radioresponsiveness [J]. Radiother and Oncol, 1996, 39: 145-153.

[7] Laasonen A, Pyrhonen S, Kouri, et al. The effect of fractionated irradiation on cell kinetics[J]. Acta Oncologica, 1991, 30: 51-56.

[8] Urano M, Nishimura Y, Kuroda M, et al. Are hypoxic cells critical for the outcome of fractionated radiotherapy in a slow-growing mouse tumor[J]. Radiother and Oncol, 1998, 48: 221-228.

[9] Gatti RA. The inherited basis of human radiosensitivity[J]. Acta Oncologica, 2001, 40: 702-711.

[10] Eastham AM, Atkinson J and West CML. Relationships between clonogenic cell survival, DNA damage and chromosomal radiosensitivity in nine human cervix carcinoma cell lines[J]. Int J Radiat Biol, 2001, 77: 295-302.

[11] Sikpi MO and Wang Y. Ionizing radiation enhances double-strand-break repair in rapamycin-treated ataxia telangiectasia lymphoblasts[J]. Int J Radiat Biol, 2000, 76:177-187.

[12] Wilson GD. A new look at proliferation[J]. Acta Oncologica, 2001, 40: 989-994.

[13] Jones B and Dale RG. Mathematical models of tumour and normal tissue response[J]. Acta Oncologica, 1999, 38: 883-893.

[14] Budach W, Gioioso D, Taghian A, et al. Repopulation capacity during fractionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39: 743-750.

[15] Fowler JF. Biological factors influencing optimum fractionation in radiation therapy[J]. Acta Oncologica, 2001, 40: 712-717.

[16] Baumann M, Petersen C, Schulz P, et al. Impact of overall

- treatment time on local control of slow growing human GL squamous cell carcinoma in nude mice treated by fractionated irradiation[J]. *Radiother and Oncol*, 1999, 50: 107-111.
- Baumann M, Liertz C, Baisch H, et al. Impact of overall treatment time of fractionated irradiation on local control of human FaDu squamous cell carcinoma in nude mice[J]. *Radiother and Oncol*, 1994, 32:137-143.
- Petersen C, Zips D, Krause M, et al. Repopulation of FaDu human squamous carcinoma during fractionated radiotherapy correlates with reoxygenation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 483-493.
- Roberts SA and Hendry JH. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of world-wide tumour-control data[J]. *Radiother and Oncol*, 1993, 29:69-74.
- [17] Thames HD, Ruifrok ACC, Milas L, et al. Accelerated re-population during fractionated irradiation of a murine ovarian carcinoma: downregulation of apoptosis as a possible mechanism[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35: 951-962.
- Beck-Bornholdt HP, Omniczynski M, Theis E, et al. Influence of treatment time on the response of rat rhabdomyosarcoma R1H to fractionated irradiation[J]. *Acta Oncologica*, 1991, 30: 57-63.
- Roberts SA and Hendry JH. Time factors in larynx tumor radiotherapy: lag times and intertumor heterogeneity in clinical datasets from four centers [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 1247-1257.
- [22] Sanchez-Nieto B, Nahum AE and Dearnaley DP. Individualization of dose prescription based on normal-tissue dose-volume and radiosensitivity data[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49: 487-499.

Thames HD, Ruifrok ACC, Milas L, et al. Accelerated re-

文章编号: 1001-098X(2002)04-0186-05

牙釉质电子顺磁共振剂量重建研究的若干进展

吴伟章

摘要: 介绍了牙釉质电子顺磁共振回顾性剂量学的目前研究概况, 着重阐述了低剂量区去除背景信号的新方法, 同时也对其在体测量及紫外线影响等方面进行了讨论。

关键词: 电子顺磁共振; 牙釉质; 剂量重建; 拟合

中图分类号: R144.1 **文献标识码:** A

Progresses in dose reconstruction by tooth enamel electron paramagnetic resonance

WU Wei-zhang

(*Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China*)

Abstract: The present review focuses on the current developments on electron paramagnetic resonance (EPR) on retrospective dosimetry in tooth enamel. Details are presented on elimination of background signal in low dose region, *in vivo* EPR measurement in tooth enamel and UV effects are also discussed.

Key words: electron paramagnetic resonance; enamel; dose reconstruction; simulation

收稿日期: 2002-04-25

作者简介: 吴伟章 (1977-), 男, 广东梅州人, 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 (天津, 300192) 硕士研究生, 主要从事牙釉质 EPR 剂量重建技术的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 张良安

电子顺磁共振 (electron paramagnetic resonance, EPR) 在回顾性剂量学中的应用已有几十年历史了。人牙齿、指甲、骨骼、穿戴材料 (如: 各种织物、手表的玻璃盖), 甚至含糖物都可用于 EPR 剂量学测量, 而充分去除牙本质的牙釉质具有最佳剂量响应特