

临床计划评估的放射生物学模型研究进展

曹婷婷^{1,2}, 代智涛², 李妩舟², 张俊¹, 全红², 刘晖¹, 陈纪¹

1. 武汉大学中南医院放疗科, 湖北 武汉 430071; 2. 武汉大学物理科学与技术学院, 湖北 武汉 430072

【摘要】放射治疗计划评估方式主要是基于体积剂量, 未能反映肿瘤以及正常组织接受剂量后的生物学效应, 将生物学模型应用到放疗计划评估中进一步反映其生物学效应和临床效果。本研究主要对细胞存活率模型、肿瘤控制率模型、正常组织并发症模型以及次级肿瘤风险预测模型等不同生物学模型的发展进行简要概括。对于细胞存活模型简述其典型模型线性二次模型, 以及针对高剂量、高剂量率以及损伤修复等提出的其他修正模型。在肿瘤控制率以及正常组织并发症模型简述基于泊松函数和逻辑关系的不同泊松模型、逻辑模型。对于次级肿瘤风险预测模型主要对基于线性二次模型以及考虑细胞增殖等不同的预测模型发展进行简要概括。

【关键词】放射生物模型; 计划评估; 肿瘤控制率; 正常组织并发症; 次级肿瘤风险

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)07-0770-08

Progress of radiobiological model in plan evaluation

CAO Tingting^{1,2}, DAI Zhitao², LI Wuzhou², ZHANG Jun¹, QUAN Hong², LIU Hui¹, CHEN Ji¹

1. Department of Radiation Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Abstract: The radiotherapy plan evaluation which is mainly based on dose-volume histogram fails to reflect the biological effects of tumor and normal tissues after receiving dose. In recent years, biological model has been applied to radiotherapy plan evaluation for further reflecting its biological effects and clinical effects. Herein the development of different biological models such as cell survival model, tumor control probability model, normal tissue complication probability model and secondary cancer risk prediction model are briefly summarized. The linear-quadratic model of cell survival model is described, and other modified models are proposed for high dose, high dose rate and damage repair. For tumor control probability model and normal tissue complication probability model, different Poisson models and logical models based on Poisson function and logical relationship were introduced. For secondary cancer risk prediction model, the development of different prediction models based on linear-quadratic model and the models considering cell proliferation are summarized briefly.

Keywords: radiobiological model; plan evaluation; tumor control rate; normal tissue complication; secondary cancer risk

前言

放射治疗主要目标是给予肿瘤组织足够的致死剂量以杀死癌细胞, 同时最大限度减少肿瘤周围正常组织和器官照射剂量, 即提高肿瘤控制率(Tumor Control Probability, TCP), 减少正常组织并发症概率(Normal Tissue Complication Probability, NTCP)。目前在临床实践中主要是基于物理剂量对放射治疗计

划进行评估, 其中剂量体积直方图(Dose Volume Histogram, DVH)是最常用的评估手段。基于已有的实验结果和一定的模型假设, 人们建立了一系列的放射生物学模型, 将照射剂量和生物学响应关联起来, 在一定程度上更好地指导临床实践。这些模型大致可以分为3类, 即细胞存活模型、TCP和NTCP模型, 以及次级肿瘤风险预测模型。本文将对这3类模型的发展与研究现状进行概括总结, 通过比较分析, 对不同模型的选择给出一定的建议。

1 细胞存活模型

1.1 靶学说

放射射线杀死细胞原理主要是通过细胞核产

【收稿日期】2019-02-12

【作者简介】曹婷婷, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤放射物理, E-mail: 741539965@qq.com

【通信作者】陈纪, 主管技师, 研究方向: 肿瘤放射物理, E-mail: 89258817@qq.com

生次级电子和自由基从而使得细胞核中DNA产生不同的损伤。当射线损伤DNA的特定区域使得细胞失去增殖能力,这些区域成为辐射损伤较为敏感的区域,称为特定靶。最早描述射线杀死细胞模型主要是靶学说,假定细胞DNA中只有一个特定靶,射线击中靶一次细胞就死亡了,称为单靶单击;细胞中有多个靶时,单击靶也可使细胞致死,称为多靶单击^[1],细胞存活曲线用指数型式(1)表示。但是多靶单击存活曲线仅能描述在高剂量区域时的辐射效应,多靶单击学说的细胞存活曲线不能较准确地描述低剂量区受照射细胞存活率^[2]。

$$S = \exp(-D/D_0) \quad (1)$$

1.2 线性二次模型(Linear Quadratic Model, LQ模型)

继靶学说后提出了LQ模型,该模型主要认为一个DNA分子两条链或者是染色体两个臂同时受到损伤时,细胞才被杀死,即可为单个粒子作用效果,也可两个不同电离粒子的协同作用产生的效果^[3]。LQ模型分为两部分:一部分与剂量成正比(αD),主要DNA双链断裂由单个粒子引起的, α 为单位剂量的单个粒子直接杀死细胞的平均概率;另一部分与剂量平方成正比(βD^2),主要DNA双链断裂由两个独立粒子作用的效果, β 为单位平方剂量两个粒子使细胞致死的平均概率。LQ模型的细胞存活曲线为:

$$S = \exp(-n\alpha d - n\beta d^2) \quad (2)$$

$$-\ln S = nd(\alpha + \beta d) \quad (3)$$

其中, d 为单次剂量,参数 α 和 β 比值反映各种正常组织或者肿瘤对射线的敏感效果。 α/β 值越大,表示细胞修复能力较低,值越小表示修复能力较高。但是LQ模型适用于单次低剂量与低剂量率,有研究者认为在应用于单次高剂量时,一是不能准确解释临床数据;二是临床数据主要来自体外实验,没有考虑电离辐射对正常组织的影响;三是没考虑亚种群对耐辐射致病菌(即癌症干细胞响应)的影响^[4]。

1.3 LQ模型修正

LQ模型对于放射治疗中单次大剂量照射的有效性已成为一个热门议题,由于LQ理论预测的是连续弯曲生存曲线,但实验数据表明高剂量区存活率与剂量呈指数关系,因此研究者陆续对LQ模型提出修正使其可用于单次大剂量照射。Sachs等^[5]提出用剂量增长因子 G 来考虑剂量率效应,存活曲线公式为:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta G(\lambda T) D^2) \quad (4)$$

其中, $G(\lambda T) = 2(\lambda T + e^{-\lambda T} - 1)/(\lambda T^2)$ 为修复率, T 为治疗时间, D 为剂量, α 和 β 为LQ模型参数。但是对于高剂量特别是超过20 Gy时,LQ模型与上述修正模型模拟的存活分数有几个数量级的差别。

为使LQ模型与细胞致死与潜在致死损伤理论(Lethal-Potentially Lethal, LPL)模型在高剂量区有相似拟合效果,Guerrero等^[6]在剂量延长因子 G 中引入新参数 δ ,由 $G(\lambda T) \rightarrow G(\lambda + \delta D)$,参数 δ 修正在高剂量区细胞存活曲线,该模型为MLQ模型。在MLQ模型与LPL模型中均含有4个参数,且MLQ模型曲线在所有剂量率甚至高剂量区域与LPL模型符合较好,但是MLQ模型更为简化,仅是在LQ模型中引入 G 因子。Carlone等^[7]分析MLQ模型的理论基础,认为MLQ模型中没有考虑到亚致死损伤相互作用,该作用与亚致死损伤修复同样重要,继而提出式(5):

$$S = \exp[-\alpha D - \beta D^2 G(\mu T + \delta D)] \quad (5)$$

其中, δ 代表亚致死损伤率与相互作用概率乘积,用 β/δ 比值表示亚致死损伤产生率,其 δ^2/β 表示亚致死损伤相互作用的概率。

Wang等^[8]研究者同样为将LQ模型推广到SRS、SBRT和HDR放射治疗中,提出gLQ模型,如式(6):

$$S = \exp(-\alpha D - \beta G D^2) \quad (6)$$

$$G = \frac{2}{D^2} \int_0^t I(v) dv \exp[-\mu(w-v) - \int_v^w \beta_2 I(s) ds]$$

其中, $\beta = \beta_1 \beta_2 / 2$, D 为时间 t 传输的总剂量, $D(t) = \int_0^t I(w) dw$, μ 为修复率。Wang指出LQ模型存在的问题是忽略了亚致死损伤可能转化为致死损伤,高估亚致死损伤,导致LQ模型高估整个细胞致死率,特别在高剂量区部分。gLQ模型在保留LQ模型形式时考虑了亚致死损伤的减少,利用参数 β_2 表示这一过程,该模型不仅可以适用于低剂量/低剂量率放射,也适用于高剂量区域,包括SRS、SBRT、HDR近距离放疗。

1.4 LPL模型

一些研究者对LQ模型进行修改来反映细胞修复动力学、再群化率、体积效应和同步化疗比,但是这些模型的机制隐含的假设肿瘤中存在DNA损伤和修复^[9-10]。Curtis^[11]提出LPL模型,该模型提出辐射中有两类损伤,可修复与不可修复损伤;在可修复损伤中,一部分损伤正确修复,一部分损伤错误修复而导致致死损伤,其可修复损伤最终结果取决于正确修复与错误修复二者之间的竞争。Steel等^[12]通过利用LQ模型和LPL模型来拟合不同剂量率的人体肿瘤细胞存活率时,验证两种模型都能较好地描述细胞存活曲线,但是高剂量区LPL模型比LQ模型能更好地描述细胞存活率。由于LPL模型中4个参数在临床中不易获得,在临床试验中表现不佳。

1.5 生物等效剂量(Biologically Effective Dose, BED)

BED是一种特征性剂量值,定量指出任何放射

治疗的生物学效应,主要是考虑到分次剂量、剂量率、总剂量及总时间的变化^[13]。BED公式主要是从LQ式(3)中推导出来,当分次数为 n 和单次剂量为 d 时,BED公式如下:

$$\text{BED} = \frac{-\ln S}{\alpha} = nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) \quad (7)$$

原则上可以用等效均匀的BED来表示非均匀的BED,但是这样会丢失一些影响结果的重要信息,同时也会丢失关于结构位置的剂量分布信息^[13]。

Fowler^[14]在LQ模型基础上考虑整个治疗时间 T 因素,在 T_k 时肿瘤不再增殖时其BED公式转化式(8)为:

$$\text{BED} = nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) - \frac{\log_e 2(T - T_k)}{\alpha T_p} \quad (8)$$

虽然该BED公式考虑了整个治疗时间以及肿瘤停止增殖的时间,因此缩短整个治疗时间可以增加BED值,但是由于缩短时间会使得一些重要正常组织如中枢神经系统在分次间还不能完全修复,造成一定程度上的损伤^[15-16]。

Park等^[17]提出将LQ模型与多靶区模型最终线性部分进行结合来修正高剂量区,但该模型需考虑一些参数如外推数 n 、准阈值剂量 D_0 和最终斜率 D_0 。此外Astrahan^[18]在Park模型上又对多靶区模型中线性部分进行修正以便更好地模拟高剂量区的存活分数。在BED模型中除了考虑整个治疗时间以及肿瘤内克隆细胞的增殖,同时还应考虑细胞的增殖率以及相对应 α/β 值。对于生长较慢肿瘤如胸部、前列腺癌等其 α/β 值较低,相比于增殖较快的肿瘤其对分次次数更为敏感^[19-20]。线性传能系数(LET)的高低同样会对 α 和 β 值产生影响,特别在高LET表现出 α 值增长远超过 β 值,在Carabe-Fernandez等^[21]和Jones^[22]研究中分别使用最大RBE和最小RBE概念得出高LET的BED公式。

2 TCP和NTCP模型

在放射治疗中使用放射生物学模型主要在于为每个患者定制放射治疗计划时最大限度提高临床阳性结果的可能性。目前大多数放射治疗的计划主要是利用剂量体积来评估靶区和危及器官的接受剂量情况,但是剂量体积仅能反映靶区和正常组织接受剂量的程度,并不能在生物学上反映出肿瘤的控制和正常组织并发症情况^[23-24]。TCP和NTCP模型越来越多被用来评估常规放射治疗中肿瘤以及正常组织接受剂量后的生物效应。

2.1 TCP模型

许多研究者通过研究体外实验(细胞存活)与人体内组织辐射相联系,从而研究TCP和NTCP模型在计划评估中的应用^[25-27]。Buffa等^[28]强调使用放射生物学模型评估治疗计划存在其潜在优势,也证明TCP模型的分析结果比单纯的物理剂量分析具有更大的预后能力。

2.1.1 泊松模型 Nahum等^[29]从细胞存活曲线中推导出TCP模型:

$$\text{TCP} = \exp(-N_s) = \exp(-N_0 \exp(-\alpha D)) \quad (9)$$

参数 α 与LQ模型中的参数相似,其模型假设没有单一的克隆源细胞,对于当克隆源性细胞治疗过程中再发生增殖情况中,该模型具有一定局限性,较明显的问题是增长指数预测所有肿瘤经过外照射治疗或经指数衰减源在足够长时间内复发^[30]。一些研究者基于克隆源性细胞增殖动力学提出非泊松TCP模型,虽然能够较为详细地描述,但缺乏简单的解析,限制了其在生物计划评估中的应用^[31-32]。

Lind等^[33-34]基于结构像素加权概率[式(10)]基础上利用LQ模型来推导出TCP模型:

$$\text{TCP} = \prod_{i=1}^M P(D_i)^{v_i} \quad (10)$$

$$P(D_i) = \exp(-\exp(e\gamma - \alpha D_i - \beta \frac{D_i^2}{n})) \quad (11)$$

该公式用 $e\gamma$ 近似为克隆源性细胞数, γ 是剂量-效应曲线归一化的斜率。Hall等^[35]结合LQ模型以及考虑肿瘤克隆源性细胞后期的加速再增殖,也得到基于LQ模型的泊松TCP模型。泊松模型参数主要是通过体外实验来确定的,但是临床实验数据证明同一肿瘤内肿瘤细胞放射敏感性有差异,这些差异也会影响剂量效应曲线的斜率,所以这些参数不能简单直接应用在临床上。

2.1.2 Schultheiss逻辑模型 除了利用泊松函数来描述TCP,同时也会利用逻辑函数描述TCP经验模型中的S形剂量效应曲线,Okunieff等^[36]提出式(12)来计算TCP值:

$$\text{TCP}(D_i) = \frac{\exp\left[\frac{D_i - D_{50}}{k}\right]}{1 + \exp\left[\frac{D_i - D_{50}}{k}\right]} \quad (12)$$

其中, k 与剂量效应归一化斜率有关系, D_{50} 表示肿瘤控制率为50%的剂量。Schultheiss等^[37]采用经验对数逻辑函数来表示肿瘤的剂量效应,如式(13):

$$\text{TCP} = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{50}}{D_i}\right)^k} \quad (13)$$

其中, k 为控制曲线的斜率, $k = 4\gamma_{50}$,描述剂量效应曲

线特征的参数,式(13)目前使用较为广泛,同时在AAPM报告137号推荐该公式在近距离放射治疗源中使用。由于实际中肿瘤接受的剂量为非均匀的,Niemierko^[38]提出用EUD[如式(14)]来取代剂量 D_i , D_{50} 则用 TCD_{50} 表示,同样表示肿瘤控制为50%的剂量,则式(13)转化为式(15)为:

$$EUD_i = \left(\sum_{ij} v_{ij} D_{ij}^{1/n} \right)^n \quad (14)$$

$$TCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TCD_{50}}{EUD} \right)^k} \quad (15)$$

其中, n 为体积效应因子(≤ 1),与体积效应成正比, n 值越大表示其体积效应越大。Schultheiss模型中涉及参数较少,模型形式较为简单,便于计算。

TCP模型是通过体外细胞的放射敏感性来模拟,由于体内肿瘤细胞缺氧的影响和修复能力的差异,使得在体外和体内放射敏感性会有所不同,这些因素的影响很难评估,从临床资料提取辐射敏感度参数几乎是不可能的^[24]。目前大部分临床数据仍然适用于描述个体反应的组织反应模型,在用于拟合临床数据集的TCP模型中,未能考虑到肿瘤间的异质性,导致提取的参数值严重失真^[39-41]。Roberts等^[42]研究证明肿瘤异质性会影响 α 值。Warkentin等^[24]基于Roberts研究上提出在TCP模型中需要考虑到不同区域的人这一因素,其模型从两个方面进行评估:一是能够将临床的TCP数据曲线与模型相匹配;二是能够提取反映数据中固有放射生物学特性的参数值。

2.2 NTCP模型

肿瘤剂量分布涉及危及器官的局部照射,当危及器官受到局部高剂量照射时,有较大的可能性出现相关并发症,放射治疗中通过计算NTCP来评估放疗计划中正常组织的辐射反应^[23-24,43]。

2.2.1 LKB (Lyman-Kutcher-Burman) 模型 NTCP模型中应用较为广泛的是LKB模型,Pinnacle计划系统利用Burman等^[44]模型参数来计算NTCP。Lyman^[45]提出S形剂量效应(Sigmoid Dose Response, SDR)积分模型来描述正常组织部分或全部体积受到均匀剂量 D 照射后的剂量效应,公式如下:

$$NTCP = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (16)$$

其中, $t = (D - TD_{50}(l)) / (m \cdot TD(l))$, $TD_{50}(l)$ 表示为整体体积受到辐射引起某器官出现50%并发症概率所需要的剂量(cGy), m 为剂量响应曲线斜率因子。随后Kutcher和Lyman等^[46-48]针对正常组织接受剂量的不均匀程度对SDR模型进行修正,提出等效体积法和等效剂量法,同时引用EUD^[38]来取代剂量 D 。LKB

模型通过3个参数以及体积计量信息来计算并发症概率,3个参数均有生物学效应和数学意义,其取值范围可以根据临床经验来设置^[49]。

2.2.2 Schultheiss 模型 除了LKB模型之外,Schultheiss等^[37,50]提出均匀照射下剂量 D 与NTCP的逻辑关系:

$$NTCP = \left[1 + \left(\frac{TD_{50}(l)}{D} \right)^k \right]^{-1} \quad (17)$$

Schultheiss假设患者 i 某个器官有 N 个足够小的子单元构成,子单元接受的照射剂量视为均匀剂量,单个子单元的NTCP值主要用式(17)表示,整个器官的NTCP值利用式(18)计算:

$$NTCP = 1 - \prod_{j=1}^N [1 - NTCP(D_{ij})]^{v_{ij}} \quad (18)$$

上述中 $TD_{50}(l)$ 其意义与LKB模型中相同,而 k 为斜率因子;Schultheiss模型中 $TD_{50}(l)$ 与其他模型有相同的生物意义及取值范围,但其他参数的意义和取值范围尚不明确。

考虑非均匀照射,根据利用EUD^[38]来取代剂量 D 可转化为Logit-EUD模型:

$$NTCP = \frac{1}{1 + \left(\frac{TD_{50}(l)}{EUD} \right)^k} \quad (19)$$

2.2.3 Källman 模型 Källman模型^[51]主要是利用泊松公式来描述均匀剂量照射剂量 D 与NTCP的关系:

$$NTCP = 2^{-\exp(-\gamma(l - \frac{D}{TD_{50}(l)}))} \quad (20)$$

其中, $TD_{50}(l)$ 和 γ 为模型参数。Källman模型同样是针对非均匀照射情况下,将正常器官分为若干个足够小的子单元,子单元的NTCP同样利用式(20)来计算,整个器官的NTCP值计算利用式(21)计算:

$$NTCP = \left\{ 1 - \prod_{j=1}^N [1 - NTCP(D_{ij})]^{v_{ij}} \right\}^{\frac{1}{s}} \quad (21)$$

随后在Parallel模型综合Wolbarst、Niemierko和Jackson等^[52-54]提出的理论,假设正常器官由并型结构的独立功能子单元(Independent Functional Subunits, FSU)构成,仅在大量FSU受到破坏且超过功能储备分布阈值时,该器官才表现出并发症。而对于典型的串型器官,在该模型的理论中假设该器官仅由一个FSU组成,该FSU受到破坏则整个器官就可能表现出并发症。该模型公式如式(22)所示:

$$f_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v^2}} \int_0^{f_i} \exp \left[-\frac{(v_{ij} - v_{50})^2}{2\sigma_v^2} \right] dx \quad (22)$$

其中, $f_i = \sum_j v_{ij} p(d_{ij})$, $p(d_{ij}) = \frac{1}{1 + (d_{1/2}/d_{ij})^k}$,模型包括4个参数, $d_{1/2}$ 为导致50%子单元被破坏时受照射剂

量, k 为斜率因子, 表示在 $d_{1/2}$ 剂量照射时损伤增长率, v_{50} 和 σ_v 分别描述功能单元储存的平均值和宽度, 参数 $d_{1/2}$ 取值范围与其他模型中 TD_{50} 的取值范围类似, 斜率因子 k 取值范围大于 0 但是不能无限大。

目前大多数 NTCP 模型主要是基于患者 DVH 数据, 从而忽略了在危及器官中热点和冷点位置的信息。许多研究员研究并报道了关于不同的器官临床数据以及相应 NTCP 模型的新参数, 比如关于肺、腮腺、肝、直肠、食道等大多数器官的模型参数以及准确性陆续被研究。但是这些数据中存在许多固有限制, 如分次不同、患者群体不同、剂量测定不同等对参数产生影响, 要在研究中保持一致较为困难, 所以需要有效的临床手段来获取新的正常组织放射性数据^[49]。

3 次级肿瘤风险预测模型

对早期癌症病变检测以及先进放射治疗技术的发展提高了多数癌症患者的预期寿命, 但是放射治疗诱发的二次癌症风险一直是令人担忧的问题, 最早从 1948 年开始尝试描述和量化放射诱导二次肿瘤^[55-56]。患者流行病学研究表明, 由于放射治疗诱发的二次癌症风险虽然为小概率事情, 但是一旦发生其二次治疗较为复杂^[57-58]。Hall 等^[59]研究在三维适形和调强计划中辐射引起的次级肿瘤情况, 对存活 10 年的患者来说, 调强放疗中引起患者二级肿瘤可能是三维适形放疗的两倍。Dasu 等^[60]报道在与未受辐射的人群相比, 受到辐射的人群中导致癌症的数量较多, 癌症诱发与辐射剂量近似为线性相关。

3.1 基于 LQ 方程的风险预测模型

关于辐射致癌风险的第一个模型主要考虑到受辐射细胞 DNA 损伤的过程以及辐射后 DNA 存活或者致死效果。Gray^[61]认为癌症诱导是诱导致癌突变和细胞死亡之间竞争的结果。随后将基于 LQ 方程的竞争模型纳入到国际辐射委员会的报告中^[62], 用来描述高剂量诱导癌症的风险预测:

$$\text{Risk} = (\alpha_1 D + \beta_1 D^2) \exp[-(\alpha_2 D + \beta_2 D^2)] \quad (23)$$

式(23)中, D 为放射剂量, α_1 、 β_1 为与突变诱导相关的 LQ 模型参数, α_2 、 β_2 为描述细胞存活的 LQ 模型参数。该模型描述了癌症诱导风险和辐射剂量之间的依赖关系, 同时在一些患者诱发实体瘤中观察到该依赖关系, 同时支持竞争风险模型^[57,63]。

在上述预测风险的模型中并没有考虑分次间的修复, 但是有些研究数据支持肿瘤辐射后其分次效应^[60, 64-65]。Dasu 等^[60]在基于辐射委员会中的模型上考虑分次间的修复效应, 提出风险公式:

$$\text{Risk} = \left(\alpha_1 D + \frac{\beta_1 D^2}{n} \right) \exp \left[- \left(\alpha_2 D + \frac{\beta_2 D^2}{n} \right) \right] \quad (24)$$

式(24)中, 参数含义与式(23)相同, n 为分次数。该模型同样也描述了风险与剂量之间的依赖关系, 但是相比于式(23)的预测模型, 该模型中在峰值之后的高剂量区其风险值缓慢下降, 分次校正仅适用于 LQ 表达式的二次项, 在低剂量区时近似线性关系有所减小。

3.2 考虑细胞增殖的次级肿瘤预测模型

上述模型侧重于在致癌起始阶段, 研究者试图将细胞增殖促进考虑到模型中。Sachs 等^[66]基于辐射诱导细胞致死触发再群化的假设提出一种风险预测模型, 该过程发生在正常和突变的细胞中, 放大突变细胞间隔, 提出非线性数学表达式。根据组织中功能细胞的初始稳态数(N)、单位剂量突变概率(γ), 以及将突变细胞产量与风险相联系的比例因子(B)等确定癌症诱发的过度相对风险模型(ERR):

$$\text{ERR} = N[\exp(\gamma D) - 1]B \quad (25)$$

在低剂量时, 该模型预测的风险值与剂量成线性关系。在解释肿瘤复发风险模型的参数时需谨慎, 有些研究者应用这些方程来描述一个种群中转化细胞的数量, 而有些研究者则使用这些方程来描述恶性转化的概率。在这两种不同应用中其参数意义发生了变化, 需要使用一个因子, 将突变的细胞数量与整个结构或利益群体的风险联系起来。

Schneider^[67]提出考虑细胞增殖的风险模型来解释组织中的细胞损失, 该模型区分具有原始增殖间隔的组织和不正常增殖的组织, 以及在细胞损失发生时触发再种群的组织, 根据在组织中癌变(carcinoma)与正常休眠组织中肉瘤(sarcoma)的出现将这种区别表现为不同风险预测模型, 如式(26)和式(27):

$$\text{Risk}_{\text{carcinoma}} = \alpha_1 \frac{\exp(-\alpha D - \beta D^2/n)}{(\alpha + \beta D/n)R} \{1 - 2R + R^2 \exp \left(\alpha D + \beta \frac{D^2}{n} \right) - (1 - R)^2 \exp \left[-\frac{R}{1-R} \left(\alpha D + \beta \frac{D^2}{n} \right) \right]\} \quad (26)$$

$$\text{Risk}_{\text{sarcoma}} = \alpha_1 \frac{\exp(-\alpha D - \beta D^2/n)}{(\alpha + \beta D/n)R} \{1 - 2R + R^2 \exp \left(\alpha D + \beta \frac{D^2}{n} \right) - (1 - R)^2 \exp \left[-\frac{R}{1-R} \left(\alpha D + \beta \frac{D^2}{n} \right) \right] - R(\alpha D + \beta \frac{D^2}{n})\} \quad (27)$$

其中, α_1 为线性风险系数, R 表示组织再生能力的参数, 该风险预测模型同样也可以适用于低剂量区。

次级肿瘤预测模型中除了考虑细胞增殖以及细

胞修复作用(分次效应),同时也有些肿瘤复发模型中考虑到癌变阶段以及复发风险与年龄之间的关系,在早期一些研究数据中显示风险对数与年龄值对数存在线性关系^[68-70]。在次级肿瘤风险模型中主要是针对普通患者,但是不同患者之间存在器官大小差异,有些研究者也提出在模型中考虑患者之间的差异性^[71]。风险模型在治疗计划优化中在风险以及确定性效应有其发展前景,但是次级癌症风险评估不能用来作为在癌症治疗中是否选用放射治疗而只能用来对现有的治疗方案进行风险排名。

4 临床应用

LQ模型最开始基于常规分次拟合模拟体外细胞存活概率,随后许多研究应用LQ模型来计算各组织接受剂量的等效生物剂量以及放疗分次改变时重新计划的剂量,以及通过修正LQ模型应用于大分割时相对生物剂量,如SRS以及SBRT^[6,8,20]。此外生物等效剂量基于LQ模型基础,利用参数 α 和 β 值计算接受辐照的肿瘤和组织其生物学效应,从而将物理剂量转化为生物学上效应^[23,72]。目前大部分计划系统中加入生物等效剂量和等效均匀剂量模型来控制正常组织剂量。

TCP和NTCP模型最开始在常规分次中评估肿瘤控制和正常组织并发症情况,如3DCRT和IMRT,许多研究者将TCP和NTCP运用到大分割计划评估中了解肿瘤和正常组织辐照后其生物学反应,如SRS和SBRT^[73-75]。同时一些常用的计划系统也加入了TCP和NTCP模型,如MIM以及Pinnacle计划系统。TCP和NTCP模型在应用时最重要的是各组织参数值,目前大部分组织的模型参数值来自于早期研究,还有较少部分模型的参数值尚未得到,在未来研究中有希望建立一套完整的生物学评估系统^[76]。但是现在放射生物学评估大部分为回顾性分析以及前瞻性研究,主要是临床随访数据较难获得,未来研究将从随访数据来验证各模型的准确度。

次级肿瘤风险预测模型其各参数数据相对较难得到,在实际临床应用中具有一定的局限性。早期研究将次级肿瘤风险预测模型应用到3DCRT和IMRT中,以及有研究者在传统常规光子放疗和质子放疗比较其辐射导致的癌变风险^[59,77]。同时针对不同部位的肿瘤以及肿瘤特性,一些研究者相对应提出不同模型,比较不同风险预测模型,同时总结风险预测模型在甲状腺、乳腺、肺、胃、结肠、肝、前列腺以及膀胱等部位的模型参数^[78-79]。但是目前研究侧重于理论方面,缺少临床数据支持,在未来研究中可将临床数据与理论相结合。

5 结论

肿瘤放射治疗的基本原则是尽量降低正常组织受照剂量的前提下提高肿瘤受照剂量,将生物学模型应用到放疗计划评估中,从生物学上来评估肿瘤控制和并发症情况,将其结果与临床效果相联系,从而为放疗物理师、医生提供一种较好的评估方法。关于细胞存活模型、肿瘤控制率、并发症以及次级肿瘤复发风险模型等基于体外细胞实验,各模型中不同的肿瘤和危及器官相应的模型参数不同。目前关于肿瘤和危及器官的各模型参数尚不完善,未来期望进一步研究;而且模型参数不确定性以及参与计划优化的可操作性等诸多问题还有待探讨,也是目前研究热点。

【参考文献】

- [1] LEA D E, CATCHESIDE D G. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in tradescantia[J]. J Genet, 1942, 44(2-3): 216-245.
- [2] ALPEN E L. Theories and models for cell survival[J]. Radiat Biophys, 1998: 132-168.
- [3] CHRISTOPH A, SCHNEEWEI B. The linear-quadratic model[M]// Inventory-Production Theory. Springer Berlin Heidelberg, 1977.
- [4] MARKS L B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery[J]. Semin Radiat Oncol, 2009, 18(4): 3381-3384.
- [5] SACHS R K, HAHNFELD P, BRENNER D J. The link between low-LET dose-response relations and the underlying kinetics of damage production/repair/misrepair[J]. Int J Radiat Biol, 1997, 72(4): 351-374.
- [6] GUERRERO M, LI X A. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(20): 4825-4835.
- [7] CARLONE M, WILKINS D, RAAPHORS P. The modified linear-quadratic model of Guerrero and Li can be derived from a mechanistic basis and exhibits linear-quadratic-linear behaviour[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(10): L9.
- [8] WANG J Z, HUANG Z, LO S S, et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy[J]. Sci Transl Med, 2010, 2(39): 39-48.
- [9] BRENNER D J, HLATKIL L R, HAHNFELDT P J, et al. The linear-quadratic model and most other common radiobiological models result in similar predictions of time-dose relationships[J]. Radiat Res, 1998, 150(1): 83.
- [10] FOWLER J F, TOME W A, FENWICK J D, et al. A challenge to traditional radiation oncology[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(4): 1241-1256.
- [11] CURTIS S B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation-a unified repair model[J]. Radiat Res, 1986, 106(2): 252-270.
- [12] STEEL G G, DEACON J M, DUCHESNE G M, et al. The dose-rate effect in human tumour cells[J]. Radiothe Oncol, 1987, 9(4): 299-310.
- [13] FOWLER J F. 21 years of biologically effective dose[J]. Br J Radiol, 2010, 83(991): 554-568.
- [14] FOWLER J F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1989, 62(740): 679-694.

- [15] HAVILAND J S, BENTZEN S M, BLISS J M, et al. Prolongation of overall treatment time as a cause of treatment failure in early breast cancer: an analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials of radiotherapy fractionation[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(3): 420-423.
- [16] PUCK T T, MARCUS P I. Action of X-rays on mammalian cells[J]. *J Exp Med*, 1957, 103(5): 653-666.
- [17] PARK C, PAPIEA L, ZHANG S, et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(3): 847-852.
- [18] ASTRAHAN M. BED calculations for fractions of very high dose[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3): 963.
- [19] HAVILAND J S, OWEN J R, DEWAR J A, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1086.
- [20] MADSEN B L, HSI R A, PHAM H T, et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(4): 1099-1105.
- [21] CARABE-FERNANDEZ A, DALE R G, JONES B. The incorporation of the concept of minimum RBE (RBE_{min}) into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments[J]. *Int J Radiat Biol*, 2007, 83(1): 27-39.
- [22] JONES B. The apparent increase in the β -parameter of the linear quadratic model with increased linear energy transfer during fast neutron irradiation[J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(989): 433-436.
- [23] ALLEN L X, ALBER M, DEASY J O, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM[J]. *Med Phys*, 2012, 39(3): 1386.
- [24] WARKENTIN B, STAVREV P N, FALLONE B. Limitations of a TCP model incorporating population heterogeneity[J]. *Phys Med Biol*, 2005, 50(15): 3571-3588.
- [25] DIKOMEY E, BORGMANN K, PEACOCK J, et al. Why recent studies relating normal tissue response to individual radiosensitivity might have failed and how new studies should be performed[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(4): 1194-1200.
- [26] WEST C M, DAVIDSON S E, ELYAN S A, et al. The intrinsic radiosensitivity of normal and tumour cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 1998, 73(4): 409-413.
- [27] SANCHEZ NIETO B, NAHUM A E, DEAMALEY D P. Individualization of dose prescription based on normal-tissue dose-volume and radiosensitivity data[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(2): 487-499.
- [28] BUFFA F M, DAVIDSON S E, HUNTER R D, et al. Incorporating biologic measurements (SF 2, CFE) into a tumor control probability model increases their prognostic significance: a study in cervical carcinoma treated with radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(5): 1113.
- [29] NAHUM A E, TAIT D M. Maximising control by customized dose prescription for pelvic tumors advanced radiation therapy: tumor response monitoring and treatment planning[M]. Heidelberg: Springer, 1992: 425-431.
- [30] ZAIDER M, MINERBO G N. Tumour control probability: a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery[J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45(2): 279-293.
- [31] TUCKER S L, TAYLOR J M. Improved models of tumour cure[J]. *Int J Radiat Biol*, 1996, 70(5): 539-553.
- [32] ZAIDER M, AMOLS H I. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(2): 439-447.
- [33] LIND B K, MAVROIDIS P, HYODYNMAA S, et al. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication-free tumor cure[J]. *Acta Radiol Ther Phys Biol*, 1999, 38(6): 787.
- [34] BENTZEN S M, TUCKER S L. Quantifying the position and steepness of radiation dose-response curves[J]. *Int J Radiat Biol*, 1997, 71(5): 531-542.
- [35] HALL E J, GIACCIA A J. Radiobiology for the radiologist[M]. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 485-546.
- [36] OKUNIEFF P, MORGAN D, NIEMIERKO A, et al. Radiation dose-response of human tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32(4): 1227.
- [37] SCHULTHEISS T E, ORTON C G, PECK R A. Models in radiotherapy: volume effects[J]. *Med Phys*, 1983, 10(4): 410.
- [38] NIEMIERKO A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose[J]. *Med Phys*, 1997, 24(1): 103-110.
- [39] ZAGARAS G K, SCHULTHEISS T E, PETRES L J. Inter-tumor heterogeneity and radiation dose-control curves[J]. *Radiother Oncol*, 1987, 8(4): 353-361.
- [40] SUIT H, SKATES S, TAGHIAN A, et al. Clinical implications of heterogeneity of tumor response to radiation therapy[J]. *Radiother Oncol*, 1992, 25(4): 251-260.
- [41] FENWICK J D. Predicting the radiation control probability of heterogeneous tumour ensembles: data analysis and parameter estimation using a closed-form expression[J]. *Phys Med Biol*, 1998, 43(8): 2159-2178.
- [42] ROBERTS S A, HENDRY J H. A realistic closed-form radiobiological model of clinical tumor-control data incorporating intertumor heterogeneity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(3): 689.
- [43] LUSTON G, KEALL P J, KING C R. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD) [J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53(1): 23-36.
- [44] BUMAN C, KUTCHER G J, 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.
- [45] LYMAN J T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms [J]. *Radiat Res Suppl*, 1985, 8(2): S13.
- [46] KUTCHER G J, BURMAN C, BREWSTER L, et al. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 137-146.
- [47] KUTCHER G J, BUMAN C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16(6): 1623-1630.
- [48] LYMAN J T, WOLBARST A B. Optimization of radiation therapy, IV: a dose-volume histogram reduction algorithm[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(2): 433-436.
- [49] 朱健, 李宝生, 舒华忠, 等. 正常组织并发症概率模型综述[J]. *中国生物医学工程学报*, 2014, 33(2): 233-240.
- [50] DALE R, JONES B, WARKENTIN B. Radiobiological modelling in radiation oncology[J]. *Med Phys*, 2008, 35(4): 1621.
- [51] KALLMAN P, AGREN A, BRAHME A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery[J]. *Int J Radiat Biol*, 1992, 62(2): 249-262.

- [52] WOLBARST A B, CHIN L M, SVENSSON G K. Optimization of radiation therapy: integral-response of a model biological system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982, 8(10): 1761-1769.
- [53] NIEMIERKO A, GOITEIN M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25(1): 135-145.
- [54] JACKSON A, KUTCHER G J, YORKE E D. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation[J]. *Med Phys*, 1993, 20(3): 613.
- [55] DASU A, TOMA DASU I. Long-term effects and secondary tumors [M]// *Comprehensive Biomedical Physics, Volume 9: Radiation Therapy Physics and Treatment Optimization*. 2014: 223-233.
- [56] CAHAN W G, WOODARD H Q, HIGINBOTHAM N L, et al. Sarcoma in irradiated bone: report of eleven cases[J]. *Cancer*, 1998, 82(1): 8-34.
- [57] EPSTEIN R, HANHAM I, DALE R. Radiotherapy-induced second cancers: are we doing enough to protect young patients?[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(4): 526.
- [58] DORR W, HERRMANN T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters [J]. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178(7): 357-362.
- [59] HALL E J, WUU C S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 83-88.
- [60] DASU A, TOMADASU I. Models for the risk of secondary cancers from radiation therapy[J]. *Phys Med*, 2017, 42: 232-238.
- [61] GRAY L H. Radiation biology and cancer[C]//*Cellular radiation biology: a symposium considering radiation effects in the cell and possible implications for cancer therapy*. Baltimore: the Williams and Wilkins Company, 1965: 7-25.
- [62] UNSCEAR. Sources effects of ionising radiation[R]. New York: United Nations, 2000.
- [63] DASU A, TOMA DASU I, OLOFSSON J, et al. The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2005, 44(4): 339-347.
- [64] SCHNEIDER U. Dose-response relationship for radiation-induced cancer-decrease or plateau at high dose: in regard to Davis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(1): 312-313.
- [65] TIMLIN C, WARREN D R, ROWLAND B, et al. 3D calculation of radiation-induced second cancer risk including dose and tissue response heterogeneities[J]. *Med Phys*, 2015, 42(2): 866-876.
- [66] SACHS R K, BRENNER D J. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(37): 13040.
- [67] SCHNEIDER U. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula[J]. *Med Phys*, 2009, 36(4): 1138-1143.
- [68] SHURYAK I, HAHNFELDT P, HLATKY L, et al. A new view of radiation-induced cancer: integrating short- and long-term processes [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2009, 48(3): 263-286.
- [69] NORDLING C O. A new theory on the cancer-inducing mechanism [J]. *Brit J Cancer*, 1953, 7(1): 68-72.
- [70] ARMITAGE P, DOLL R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(6): 1183-1184.
- [71] MOOLGAVKAR S H. The multistage theory of carcinogenesis and the age distribution of cancer in man[J]. *J Nat Cancer I*, 1978, 61(1): 49-52.
- [72] LEEUWEN C M, OEI A L, CREZEE J. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 96.
- [73] FERREIRA B C, LOPES M D, MATEUS J, et al. Radiobiological evaluation of forward and inverse IMRT using different fractionations for head and neck tumours[J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5(1): 57.
- [74] THEODROU K, STATHAKIS S, LIND B, et al. Dosimetric and radiobiological evaluation of dose distribution perturbation due to head heterogeneities for linac and gamma knife stereotactic radiotherapy [J]. *Acta Oncol*, 2008, 47(5): 917.
- [75] PANAYIOTIS M, GEORGIOS K, COURTNEY B, et al. Radiobiological evaluation of prostate cancer IMRT and conformal-RT plans using different treatment protocols [J]. *Phys Med*, 2017, 40: 33-41.
- [76] KEHWAR T. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model [J]. *J Cancer Res & Ther*, 2005, 1(3): 168.
- [77] MU X, BJORK ERIKSSON T, NILL S, et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma? A comparative treatment planning study[J]. *Acta Oncol*, 2005, 44(6): 554-562.
- [79] LEE S, KIM J, HAN S. A comparative review of radiation-induced cancer risk models[J]. *J Radiat Protect Res*, 2017, 42(2): 130-140.

(编辑:陈丽霞)