

## 应用放射生物学模型比较早期鼻咽癌不同放疗剂量分割方案

陆佳扬, 黄宝添, 李梅, 张基永  
汕头大学医学院附属肿瘤医院放疗科, 广东 汕头 515000

**【摘要】目的:**通过放射生物学模型分析和剂量学比较为早期鼻咽癌放疗剂量分割方案的优化选择提供参考。**方法:**选取24个病例,采用3种剂量分割方案(总剂量均为70 Gy,分割数分别为30、33、35 Fr)分别制定3组容积弧形调强计划。采用考虑肿瘤克隆源性细胞再增殖与乏氧的Webb-Nahum模型预测肿瘤控制概率(TCP),使用Lyman-Kutcher-Burman模型预测危及器官正常组织并发症发生概率(NTCP)。然后结合TCP和NTCP计算无并发症肿瘤控制概率(UTCP)。比较并分析3种剂量分割方案的UTCP、TCP、NTCP值以及剂量学参数。**结果:**3种方案中,70 Gy/30 Fr方案的UTCP值(80.6%)最高,而70 Gy/35 Fr方案的UTCP值(78.0%)最低( $P<0.05$ )。70 Gy/30 Fr方案能提高TCP值,最大幅度为7.3%( $P<0.05$ ),同时保持或略微增加了NTCP值,最大幅度仅为2.2%( $P<0.05$ )。3种剂量分割方案的剂量学参数均无明显差异( $P>0.05$ )。**结论:**通过放射生物学模型分析,早期鼻咽癌70 Gy/30 Fr方案的治疗增益比最大,能显著提高肿瘤局控率同时不显著增加正常组织毒性,本结论还需临床试验进一步确认。

**【关键词】**放射生物学模型;鼻咽癌;容积弧形调强放疗;剂量学

**【中图分类号】**R811.1;R730.55

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)06-0626-06

## Comparison of different fractionation regimens for early-stage nasopharyngeal carcinoma using radiobiological model

LU Jiayang, HUANG Baotian, LI Mei, ZHANG Jiyong

Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China

**Abstract: Objective** To provide a theoretical reference for selecting a preferable fractionation regimen (FR) for radiotherapy of early-stage nasopharyngeal carcinoma by comparing radiobiological and dosimetric responses of tumor to different FR. **Methods** A total of 24 patients were enrolled in this study, and 3 volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans with different FR (70 Gy/30 Fr, 70 Gy/33 Fr and 70 Gy/35 Fr) were designed for each patient. Webb-Nahum radiobiological model considering the repopulation and hypoxia of tumor clonogenic cells was used to predict tumor control probability (TCP), and Lyman-Kutcher-Burman model was utilized to estimate the normal tissue complication probability (NTCP) for organs-at-risk. Subsequently, TCP was combined with NTCP to calculate uncomplicated TCP (UTCP). The UTCP, TCP, NTCP and dosimetric parameters of VMAT plans with different FR were compared and analyzed. **Results** Among 3 different VMAT plans, the VMAT plan with 70 Gy/30 Fr had the highest UTCP (80.6%), while the VMAT plan with 70 Gy/35 Fr had the lowest UTCP (78.0%) ( $P<0.05$ ). The VMAT plan with 70 Gy/30 Fr increased TCP by up to 7.3%, and meanwhile maintained or slightly increased NTCP, only with a maximum increase of 2.2% ( $P<0.05$ ). No significant dosimetric difference was found among 3 different FR. **Conclusion** Based on the radiobiological model analysis, the VMAT with 70 Gy/30 Fr for early-stage nasopharyngeal carcinoma provides the maximal therapeutic gain and improves improving local control rate of tumor, without significantly increasing the toxicity of normal tissues. However, more clinical trials are needed to validate the conclusion.

**Keywords:** radiobiological model; nasopharyngeal carcinoma; volumetric modulated arc therapy; dosimetry

**【收稿日期】**2018-12-24

**【基金项目】**广东省医学科学技术研究基金(B2016048);广东省科技创新战略专项资金(纵向协同管理方向)项目[汕府科(2018)157号];国家自然科学基金青年基金(81602667)

**【作者简介】**陆佳扬, 硕士, 高级工程师, 研究方向: 肿瘤放射治疗物理学, E-mail: lujame@yeah.net

**【通信作者】**张基永, 硕士, 高级工程师, 研究方向: 肿瘤放射治疗物理学, E-mail: jyzh502@163.com

### 前言

鼻咽癌在中国南方和东南亚地区是一种常见的恶性头颈部肿瘤<sup>[1-2]</sup>。放射治疗是鼻咽癌最主要的治疗方法<sup>[3]</sup>。早期鼻咽癌的放疗有较高的治愈率,五年局部控制率能达到80%~95%<sup>[4-5]</sup>,单纯放疗与放化疗的治疗效果相当,并且毒副反应较少<sup>[6-7]</sup>。鼻咽癌的

放疗国内外采用各种处方剂量分割方案:美国肿瘤放射治疗组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)0225报告采用70 Gy, 33分次(70 Gy/33 Fr);香港有报道采用70 Gy/35 Fr<sup>[8-9]</sup>;而国内有报道采用70 Gy/30 Fr分割方案<sup>[10-11]</sup>。临床研究表明不同的剂量分割方案能影响鼻咽癌放疗治疗效果<sup>[12-13]</sup>,然而目前国内外尚未见针对早期鼻咽癌放疗处方剂量分割方案选择的研究报道,为填补此研究空白,本研究采用放射生物学模型分析对比早期鼻咽癌3种常用剂量分割方案,为临床决策提供理论参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取24例非转移性的早期鼻咽癌放疗患者。其中男性19名,女性5名,年龄33~72岁,中位年龄52.5岁。根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第七版标准,肿瘤TNM分期为:T1-T2, N0-N1, M0。

### 1.2 CT模拟定位

患者呈仰卧体位,双臂放于身体两侧,采用个体化定制的头颈肩热塑膜固定。使用Philips Brilliance大孔径CT机进行扫描,层厚及层间距均为3 mm,扫描范围自头顶至胸锁关节下2 cm处。图像传输到瓦里安Eclipse V10.0治疗计划系统进行靶区及危及器官(Organ At Risk, OAR)勾画和计划设计。

### 1.3 靶区与OAR勾画

靶区和OAR由医生根据CT和MR影像资料进行勾画。大体肿瘤区(Gross Tumor Volume, GTV)包括所有鼻咽原发肿瘤大体病变及咽后肿大淋巴结、颈部肿大淋巴结。高危临床靶区(Clinical Target Volume, CTV60),包括GTV及整个鼻咽癌咽后淋巴结区域、颅底、斜坡、翼窝、咽旁间隙、蝶窦、鼻腔的后三分之一、上颌窦、后筛窦和选择预防性照射颈淋巴结区域。GTV中位体积10.3 cm<sup>3</sup>,范围4.3~27.9 cm<sup>3</sup>。计划靶区(Planning Target Volume, PTV)包括计划大体肿瘤区(Planning Gross Tumor Volume, PGTV)、PTV60,分别由GTV和CTV60外扩5 mm形成。OAR的勾画包括脊髓、脑干、晶体、视神经、视交叉、喉、口腔、腮腺;脊髓计划区(Planning Organ at Risk Volume, PRV)和脑干PRV分别由脊髓和脑干外扩5 mm生成。

### 1.4 计划设计

在Eclipse V10.0治疗计划系统中设计容积弧形调强(Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)计划,采用TrueBeam直线加速器6 MV能量光子线,双全弧设计。准直器角度转一定的角度以减少多叶准

直器(Multi-Leaf Collimator, MLC)凹凸槽效应,并根据靶区形状大小调整,设置为5°~36°和324°~355°。VMAT的优化算法采用PRO(Progressive Resolution Optimizer) V10.0算法。最终剂量算法采用AAA(Anisotropic Analytical Algorithm) V10.0, 计算网格2 mm。每个病例分别采用3种剂量分割方案:70 Gy/30 Fr(简记为F30)、70 Gy/33 Fr(简记为F33)、70 Gy/35 Fr(简记为F35),设置3组放疗计划,PGTV处方剂量为70 Gy,PTV60处方剂量为60 Gy。3组计划均采用相同的约束条件进行逆向优化,并保证机架和准直器角度一致,优化步骤一致。剂量限制要求见表1。 $D_{max}$ 为最大剂量, $D_{mean}$ 为平均剂量, $D_{x\%}$ 表示x%体积达到或超过的剂量。最终计划以PGTV  $V_{100\%}=95\%$ 方式归一。

表1 治疗计划限制要求

Tab.1 Treatment planning constraints

结构	限制条件
PGTV	$D_{95\%}=70$ Gy, $D_{max}<77$ Gy
PTV60	$D_{95\%}\geq 60$ Gy
脊髓	$D_{max}<45$ Gy
脊髓计划区	$D_{max}<50$ Gy
脑干	$D_{max}<54$ Gy
脑干计划区	$D_{max}<60$ Gy
晶体	$D_{max}<8$ Gy
视神经	$D_{max}<54$ Gy
视交叉	$D_{max}<54$ Gy
喉	$D_{mean}<40$ Gy
口腔	$D_{mean}<40$ Gy
腮腺	$D_{mean}<40$ Gy
正常组织区	尽量低

PGTV:计划大体肿瘤区

### 1.5 放射生物学模型计算

以0.01 Gy为单元间隔导出3组病例放疗计划的微分DVH,使用MATLAB 7.11(MathWorks, USA)编写程序,将每个单元的剂量转换为2 Gy/Fr的生物等效剂量(biologically equivalent dose in 2 Gy/fraction EQD<sub>2</sub>),公式见文献[14-15]。然后使用由Avanzo等<sup>[16]</sup>改进的Webb-Nahum模型计算肿瘤控制概率(Tumor Control Probability, TCP),该模型考虑了鼻咽癌肿瘤克隆源性细胞的乏氧、再增殖及肿瘤放射敏感性的非均匀性。模型公式如下所示:

$$\rho(T) = \rho_0 \cdot 2^{\left(\frac{(T-T_k)/T_{pot}}{r_{pot}}\right)} \quad (1)$$

$$TCP = \frac{1}{\sigma_a \sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \prod_i \exp \left\{ -\rho(T) V_i \exp \left[ -\alpha \cdot \frac{D_i}{OER} \cdot \left( 1 + \frac{\beta}{\alpha} \cdot \frac{d_i}{OER} \right) \right] \right\} \cdot \exp \left[ -\frac{(\alpha - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_\alpha^2} \right] d\alpha \quad (2)$$

$$TCP = TCP_h(H) + TCP_a(1-H) \quad (3)$$

模型参数选择根据 Avanzo 等的研究进行设定:克隆源性细胞初始密度  $\rho_0 = 10^7 \text{ cm}^{-3}$ ,  $\rho(T)$  代表在治疗开始后  $T$  天时间点的克隆源性细胞密度;肿瘤细胞加速再增殖迟滞间期  $T_k = 28 \text{ d}$ , 潜在倍增时间  $T_{pot} = 3 \text{ d}$ ;  $V_i$  和  $D_i$  分别代表第  $i$  单元的体积和剂量;肿瘤细胞固有放射敏感性  $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$ ,  $\alpha$  为单位剂量的单个粒子使细胞直接杀灭的平均概率,其均值  $\bar{\alpha} = 0.396 \text{ Gy}^{-1}$ , 标准差  $\sigma_\alpha = 0.07 \text{ Gy}^{-1}$ ;氧增强比 (Oxygen Enhancement Ratio, OER) 为 1.417, 乏氧肿瘤患者的比例分数  $H = 0.22$ ,  $TCP_h$  代表考虑 OER 的 TCP,  $TCP_a$  代表不考虑 OER 的 TCP。

使用 Lyman-Kutcher-Burman (LKB) 模型<sup>[17]</sup>计算正常组织的并发症发生概率 (Normal Tissue Complication Probability, NTCP), 公式如下:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (4)$$

$$t = \frac{D_{eff} - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \quad (5)$$

$$D_{eff} = \left( \sum_i v_i D_i^{1/n} \right)^n \quad (6)$$

其中,  $D_{eff}$  代表等效均匀照射剂量,  $n$  表示并发症发生概率的体积依赖性,  $m$  表示概率剂量曲线的斜率,  $TD_{50}$  代表导致 50% 并发症发生概率的剂量。模型参数值采用文献报道的参数值进行设置:  $n$ 、 $m$ 、 $TD_{50}$  采用 Burman 等<sup>[18]</sup>报道的 LKB 模型参数进行设置; EQD<sub>2</sub> 转化需要的  $a/b$  参数值根据 Chang 等<sup>[15]</sup>的报道分别采用 2.7 (脑干)、3 (腮腺)、3 (晶体)、2 (视交叉)、1.6 (视神经)、3 (喉) 和 1.435 (脊髓)。然后根据以下公式计算无并发症肿瘤控制概率 (Uncomplicated Tumor Control Probability, UTCP):

$$NTCP_{total} = 1 - (1 - NTCP_{脑干})(1 - NTCP_{腮腺})(1 - NTCP_{晶体})(1 - NTCP_{视交叉})(1 - NTCP_{视神经})(1 - NTCP_{喉})(1 - NTCP_{脊髓})$$

$$UTCP = TCP \times (1 - NTCP_{total}) \quad (7)$$

## 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件比较 3 种剂量分割方案的放射生物学参数及剂量学参数数据, 统计方法为配对样本双尾 Wilcoxon 符号秩和检验分析,  $P < 0.05$  认为结果统计学差异显著。

## 2 结果

### 2.1 放射生物学模型计算结果

结果显示, F30 方案的治疗增益比最大, 即 F30 方案的 UTCP 值最大, UTCP 值 80.6%; F33 方案的 UTCP 值为 79.2%; F35 方案的 UTCP 值最低, 为 78.0%。3 种剂量分割方案的 UTCP 值具有明显统计学差异 ( $P < 0.05$ )。考虑 TCP 值, F30 方案的 TCP 值比 F33 和 F35 方案的值高 4.6% 和 7.3%。考虑 NTCP 值, F30 方案左侧腮腺 NTCP 分别比 F33 和 F35 方案多 1.4% 和 2.2%; F30 方案右侧腮腺 NTCP 分别比 F33 和 F35 方案多 1.1% 和 1.5%; F30 方案喉咽 NTCP 分别比 F33 和 F35 方案多 0.8% 和 1.2%; F30 方案视交叉 NTCP 比 F35 方案多 0.1% (绝对值很小, 可忽略不计),  $P$  值均  $< 0.05$ , 统计学差异显著。此外, 脊髓、脑干、眼晶体的 NTCP 值都接近于 0, 而且 3 种剂量分割方案之间无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ )。详细数据见表 2。

### 2.2 剂量学参数

3 种剂量分割方案剂量参数的统计学差异不显著,  $P$  值均  $> 0.05$ , 结果见表 3。

## 3 讨论

近年来, 随着放疗设备、医学影像技术和计算机技术的快速发展, 放疗技术在不断进步和完善, 射线剂量计算和肿瘤定位的精度逐步提升, TCP 逐步提高, 正常组织并发症逐渐减少, 放疗朝着个体最优化的方向发展。为了实现真正生物学意义上的个体最优化, 放射生物学模型的研究和应用必不可少。放射生物学建模是一种建立数学模型计算肿瘤和正常组织放疗反应的方法, 利用临床数据拟合模型参数。放射生物学建模方法将剂量学变化与放射生物学效应联系起来, 为临床治疗策略的选择和制定而服务, 目前已有许多关于放射生物学模型的研究报道<sup>[19-20]</sup>, 例如肺癌的不同剂量分割方案选择比较、食管癌和前列腺癌剂量提高的可行性分析<sup>[21-22]</sup>等。本研究通过放射生物学模型对早期鼻咽癌的 3 种不同剂量分割方案进行分析对比, 结果显示, F30 方案的治疗增益比最大, 即 UTCP 值比其它两种方案高 1.4% 和 2.6%, 在明显增加肿瘤 TCP 的同时可以保持或不明显增加正常组织的 NTCP, 使得肿瘤患者能获得最大受益。

Webb-Nahum 模型<sup>[23]</sup>是一种 Poisson 统计, 基于 LQ (Linear-Quadratic) 模型考虑克隆源性细胞存活分数, 同时还考虑了肿瘤放射敏感性参数的正态分布。该模型被广泛应用于多个研究中, 如食管癌<sup>[21]</sup>、

表2 3种剂量分割方式的放射生物学模型参数对比( $\bar{x} \pm s, n=24$ )Tab.2 Comparison of radiobiological parameters among 3 different fractionation regimens ( $Mean \pm SD, n=24$ )

参数		F30/%	F33/%	F35/%	P值		
					F30 vs F33	F30 vs F35	F33 vs F35
TCP	GTV	92.8±1.3	88.2±1.8	85.5±2.1	0.000	0.000	0.000
NTCP	脊髓	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.157	0.083	0.317
	脑干	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	1.000	1.000	1.000
	左侧晶体	0.1±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0	0.458	0.534	0.541
	右侧晶体	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.532	0.629	0.163
	视交叉	0.1±0.3	0.0±0.1	0.0±0.1	0.042	0.043	0.465
	左侧视神经	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	1.000	1.000	1.000
	右侧视神经	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	1.000	1.000	1.000
	左侧腮腺	6.3±6.1	4.9±4.8	4.1±4.2	0.000	0.000	0.000
	右侧腮腺	4.7±4.0	3.6±3.0	3.2±2.7	0.000	0.000	0.000
	喉	2.7±2.5	1.9±1.7	1.5±1.3	0.000	0.000	0.000
UTCP	-	80.6±8.4	79.2±6.0	78.0±5.0	0.024	0.004	0.000

F30:70 Gy/30 Fr方案;F33:70 Gy/33 Fr方案;F35:70 Gy/35 Fr方案;TCP:肿瘤控制概率;NTCP:正常组织并发症概率;UTCP:无并发症肿瘤控制概率;GTV:大体肿瘤区

表3 3种剂量分割方式的剂量学参数对比( $\bar{x} \pm s, n=24$ )Tab.3 Comparison of dosimetric parameters among 3 different fractionation regimens ( $Mean \pm SD, n=24$ )

结构		F30/Gy	F33/Gy	F35/Gy	P值		
					F30 vs F33	F30 vs F35	F33 vs F35
GTV	D <sub>mean</sub>	72.22±0.51	72.23±0.46	72.20±0.51	0.658	0.853	0.761
	D <sub>2%</sub>	73.67±0.75	73.63±0.61	73.59±0.70	0.383	0.346	0.853
	D <sub>98%</sub>	70.87±0.40	70.87±0.40	70.83±0.33	0.898	0.784	0.647
脊髓	D <sub>2%</sub>	37.78±1.68	37.76±1.61	37.73±1.45	0.886	0.797	0.853
脑干	D <sub>2%</sub>	41.92±2.87	41.86±2.95	41.79±3.07	0.424	0.376	0.511
左侧晶体	D <sub>2%</sub>	4.43±1.45	4.43±1.52	4.51±1.49	0.989	0.179	0.584
右侧晶体	D <sub>2%</sub>	4.60±1.46	4.67±1.58	4.61±1.50	0.449	0.627	0.457
视交叉	D <sub>2%</sub>	16.22±17.26	16.06±17.02	16.16±17.27	0.616	0.974	0.909
左侧视神经	D <sub>2%</sub>	14.07±13.57	14.13±13.66	14.20±13.65	0.493	0.141	0.745
右侧视神经	D <sub>2%</sub>	13.50±11.67	13.71±12.19	13.31±11.47	0.974	0.338	0.399
左侧腮腺	D <sub>mean</sub>	32.46±4.24	32.36±4.20	32.26±4.20	0.278	0.086	0.331
右侧腮腺	D <sub>mean</sub>	31.98±3.58	31.88±3.59	32.04±3.51	0.130	0.290	0.110
喉咙	D <sub>mean</sub>	36.91±1.68	36.88±1.64	36.79±1.50	0.909	0.265	0.710
口腔	D <sub>mean</sub>	37.93±1.80	37.86±1.54	37.98±1.56	0.493	0.875	0.278

前列腺癌<sup>[24]</sup>、直肠癌<sup>[25]</sup>、肺癌<sup>[19]</sup>等的治疗策略比较研究。而本研究采用Avanzo等改进的Webb-Nahum TCP模型还额外计算了鼻咽癌的肿瘤再增殖和乏氧的影响。众所周知,分次放疗的理论基础是4R:放射

损伤的修复(Repair),细胞再增殖(Repopulation),细胞周期的再分布(Redistribution),再氧合作用(Reoxygenation)。再增殖和再氧合是其中需要考虑的两个重要因素。迟滞间期 $T_k$ 与潜在倍增时间 $T_{pot}$ 能



够反映肿瘤细胞加速再增殖情况。已有研究表明,启动放疗后,肿瘤细胞对放射的受激性加速再增殖存在一定迟滞间期 $T_k$ ,这可能是由于治疗期间肿瘤灌注改善缓慢所致。而潜在倍增时间 $T_{pot}$ 最早于1977年由Steel提出,表示在假设没有细胞丢失的情况下,肿瘤细胞数目增加一倍所需要的时间,代表着某个细胞群体的平均增长率。根据文献[16,26-27]报道迟滞间期 $T_k$ 采用28 d, $T_{pot}$ 采用3 d。另一方面,肿瘤氧合被认为是许多肿瘤类型(特别是鳞状细胞癌)放疗效果的重要决定因素,而鼻咽癌最常见的病理类型就是鳞状细胞癌。各种实体瘤的乏氧状态能导致肿瘤向更恶性表型进展,增加潜在转移风险,增加放疗拮抗性<sup>[28]</sup>,从而可能导致预后不良,因此有必要考虑乏氧的影响。改进后的Webb-Nahum模型由于考虑的因素更多,因此能更进一步反映鼻咽肿瘤控制概率。

LKB模型被广泛应用于评估和比较治疗计划<sup>[29-33]</sup>,剂量提量的前期分析<sup>[34-35]</sup>,新方案肿瘤剂量的选取研究<sup>[36]</sup>,在放疗计划的生物学优化方面也经常被采用<sup>[37-38]</sup>。1991年,Emami等<sup>[39]</sup>基于文献数据及个人经验将28个OAR均匀照射所能容忍的剂量值进行分析总结。而Burman等<sup>[18]</sup>将容忍剂量值数据拟合到Lyman<sup>[40]</sup>提出的NTCP模型当中。由于Lyman模型是基于均匀照射所定义的,而正常组织绝大部分情况是接受非均匀照射,因此Kutcher和Burman<sup>[41]</sup>使用一种有效体积转换方法将非均匀剂量转换为均匀剂量,再使用Lyman的方法计算NTCP。因此,这个被整合的NTCP模型通常被称为LKB模型。国外研究表明,只要模型参数选择恰当,LKB模型具有足够的预测能力<sup>[42]</sup>。

研究结果显示,由于所选取鼻咽癌为早期病例,3种方案中,脑干、脊髓、视交叉、视神经、眼晶体均能控制在较低的剂量水平,NTCP都接近于零,因此从这方面讲,3种方案无差异。虽然F30方案的腮腺和喉咙的NTCP值略微比F33和F35方案高,口干症和喉水肿概率可能会增加,但是最大增幅仅为2.2%,影响很小。而F30方案的TCP却有较大幅度的增加,高达7.3%,肿瘤可以得到更大概率的控制。所以就治疗增益比和患者获益程度而言,F30方案更有优势。

笔者的研究结果与头颈部肿瘤的临床研究结果趋势相吻合。Spitotto等<sup>[12]</sup>研究了分割剂量大小对局部晚期鼻咽癌和口咽癌放化疗的影响,他们发现轻度大分割方案能改善生存获益。Le等<sup>[13]</sup>研究也证实了声门癌治疗具有类似的趋势,他们发现,对于T2病变,分割剂量 $\geq 2.25$  Gy的5年局部对照明显优于 $< 1.8$  Gy的分割剂量。因此,F30方案(分割剂量2.33 Gy)可能具有轻度

大分割的优势。

为提高可比性,笔者保证总剂量70 Gy一致,优化条件和方法步骤一致,唯一不同的条件是分割次数。因此,从单纯剂量学角度来看,3种剂量分割方案无明显差别,可排除由于剂量分布不同、优化方法不同而导致的生物学指标不同,影响研究结果的分析。本研究首次采用放射生物学模型的方法比较早期鼻咽癌不同剂量分割方案,可为临床剂量分割治疗策略选择提供理论参考。本研究也存在一定局限性,由于缺少口腔NTCP参数数据,暂时无法计算口腔的NTCP。口腔黏膜炎是常见的放疗并发症之一<sup>[43]</sup>,然而目前缺乏口腔黏膜的勾画标准,大部分勾画的是舌肌肉组织而不是黏膜,所以建模也存在一定困难。口腔NTCP模型还有待进一步研究。

综上所述,通过放射生物学模型的分析研究,笔者比较了早期鼻咽癌的3种剂量分割方案,发现70 Gy/30 Fr的方案能够取得较大的治疗增益比,在明显增加肿瘤局控率的同时能保持或不明显增加正常组织的毒副反应,使患者获得更大的受益。本研究属于理论分析,结论尚需临床试验进一步验证。

## 【参考文献】

- [1] LEE F K, YIP C W, CHEUNG F C, et al. Dosimetric difference amongst 3 techniques: TomoTherapy, sliding-window intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and RapidArc radiotherapy in the treatment of late-stage nasopharyngeal carcinoma (NPC) [J]. Med Dosim, 2014, 39(1): 4-49.
- [2] XUE W Q, QIN H D, RUAN H L, et al. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011 [J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(3): 325-338.
- [3] CO J, MEJIA M B, DIZON J M. Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis and a systematic review of the literature [J]. Head Neck, 2016, 38(Suppl 1): 2130-2142.
- [4] CAPONIGRO F, LONGO F, IONNA F, et al. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(5): 471-477.
- [5] YAN H, CAO X, WANG J. Application of intensity-modulated radiation therapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7773-7776.
- [6] XU T, SHEN C, ZHU G, et al. Omission of chemotherapy in early stage nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: a paired cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(39): e1457.
- [7] SONG C H, WU H G, HEO D S, et al. Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. Laryngoscope, 2008, 118(4): 663-670.
- [8] AU K H, NGAN R K, NG A W, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3 328 patients (HKNPCSG 1 301 study) [J]. Oral Oncol, 2018, 77: 16-21.

- [9] KAN M W, WONG W, LEUNG L H, et al. A comprehensive dosimetric evaluation of using RapidArc volumetric-modulated arc therapy for the treatment of early-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2012, 13(6): 3887.
- [10] XIAO G, CAO Y, QIU X, et al. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 226.
- [11] 王丽, 杨智宁, 彭逊, 等. 不同分割剂量治疗鼻咽癌的效果比较[J]. *广东医学*, 2015, 36(8): 1216-1219.  
WANG L, YANG Z N, PENG X, et al. Comparison of treatment effects of different fractionated dose on nasopharyngeal carcinoma [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2015, 36(8): 1216-1219.
- [12] SPIOTTO M T, KOSHY M. Impact of fraction size on locally advanced oropharyngeal and nasopharyngeal cancers treated with chemoradiation[J]. *Oral Oncol*, 2017, 68: 27-35.
- [13] LE Q T, FU K K, KROLL S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(1): 115-126.
- [14] BOUGHALIA A, MARCIE S, FELLAH M, et al. Assessment and quantification of patient set-up errors in nasopharyngeal cancer patients and their biological and dosimetric impact in terms of generalized equivalent uniform dose (gEUD), tumour control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) [J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1050): 20140839.
- [15] CHANG J H, GEHRKE C, PRABHAKAR R, et al. RADBIOMOD: a simple program for utilising biological modelling in radiotherapy plan evaluation[J]. *Phys Med*, 2016, 32(1): 248-254.
- [16] AVANZO M, STANCANELLO J, FRANCHIN G, et al. Correlation of a hypoxia based tumor control model with observed local control rates in nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy[J]. *Med Phys*, 2010, 37(4): 1533-1544.
- [17] LUXTON 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.
- [18] BURMAN 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): 123-135.
- [19] HUANG B T, LU J Y, LIN P X, et al. Radiobiological modeling analysis of the optimal fraction scheme in patients with peripheral non-small cell lung cancer undergoing stereotactic body radiotherapy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18010.
- [20] HUANG B T, LIN Z, LIN P X, et al. Radiobiological modeling of two stereotactic body radiotherapy schedules in patients with stage I peripheral non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 40746-40755.
- [21] WARREN S, PARTRIDGE M, CARRINGTON R, et al. Radiobiological determination of dose escalation and normal tissue toxicity in definitive chemoradiation therapy for esophageal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(2): 423-429.
- [22] KUANG Y, WU L, HIRATA E, et al. Volumetric modulated arc therapy planning for primary prostate cancer with selective intraprostatic boost determined by <sup>18</sup>F-choline PET/CT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(5): 1017-1025.
- [23] WEBB S, NAHUM A E. A model for calculating tumour 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.
- [24] LEE M, WYNNE C, WEBB S, et al. A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer [J]. *Radiother Oncol*, 1994, 33(3): 239-253.
- [25] ISACSSON U, MONTELIUS A, JUNG B, et al. Comparative treatment planning between proton and X-ray therapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 1996, 41(3): 263-272.
- [26] FOWLER J F. Optimum overall times II: extended modelling for head and neck radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(2): 113-126.
- [27] FOWLER J F. How much radiation is the chemotherapy worth in advanced head and neck cancer? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(2): 326-329.
- [28] BUSSINK J, KAANDERS J H, VAN DER KOGEL A J. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers [J]. *Radiother Oncol*, 2003, 67(1): 3-15.
- [29] MIFTEN M M, DAS S K, SU M, et al. A dose-volume-based tool for evaluating and ranking IMRT treatment plans[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2004, 5(4): 1-14.
- [30] WARKENTIN B, STAVREV P, STAVREVA N, et al. A TCP-NTCP estimation module using DVHs and known radiobiological models and parameter sets[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2004, 5(1): 50-63.
- [31] TAHERI H, TAVAKOLI M B, AKHAVAN A. Radiobiological evaluation of three common clinical radiotherapy techniques including combined photon-electron, tangential beams and electron therapy in left-sided mastectomy patients[J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7: 99.
- [32] LIANG X, PENAGARICANO J, ZHENG D, et al. Radiobiological impact of dose calculation algorithms on biologically optimized IMRT lung stereotactic body radiation therapy plans[J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 10.
- [33] BASU K S, BAHL A, SUBRAMANI V, et al. Normal tissue complication probability: does simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy score over other techniques in treatment of prostate adenocarcinoma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(2): 78-84.
- [34] MCGINN C J, TEN HAKEN R K, ENSMINGER W D, et al. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6): 2246-2252.
- [35] ROSENZWEIG K E, FOX J L, YORKE E, et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable nonsmall cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(10): 2118-2127.
- [36] SONG D Y, BENEDICT S H, CARDINALE R M, et al. Stereotactic body radiation therapy of lung tumors: preliminary experience using normal tissue complication probability-based dose limits[J]. *Am J Clin Oncol*, 2005, 28(6): 591-596.
- [37] YANG Y, XING L. Clinical knowledge-based inverse treatment planning[J]. *Phys Med Biol*, 2004, 49(22): 5101-5117.
- [38] FENG Z, TAO C, ZHU J, et al. An integrated strategy of biological and physical constraints in biological optimization for cervical carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 64.
- [39] EMAMI B, LYMAN J, BROWN A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(1): 109-122.
- [40] LYMAN J T. Complication probability as assessed from dose-volume histograms[J]. *Radiat Res Suppl*, 1985, 8: S13-S19.
- [41] KUTCHER G J, BURMAN 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.
- [42] TSOGLOS I, MAVROIDIS P, THEODOROU K, et al. Clinical validation of the LKB model and parameter sets for predicting radiation-induced pneumonitis from breast cancer radiotherapy[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(3): L1-L9.
- [43] RODRIGUEZ-CABALLERO A, TORRES-LAGARES D, ROBLES-GARCIA M, et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(2): 225-238.

(编辑:薛泽玲)