

## 基于放射生物学模型的放疗中断补量计算及其临床应用

苏欢繁<sup>1</sup>, 马莉<sup>2</sup>, 权恩卓<sup>2</sup>, 代智涛<sup>2</sup>

1. 江西医学高等专科学校医学影像学院, 江西 上饶 334000; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院, 广东 深圳 518100

**【摘要】**放疗中断导致的总治疗时间延长对肿瘤局部控制有害。肿瘤患者放疗过程中出现中断事件有多种因素,包括公共假期、机器故障与维护、放疗并发症等。若放疗过程中不可避免地出现中断治疗事件,应该采取补偿措施以尽量减少放疗中断对肿瘤控制的影响。因此,本文从放射治疗中断的原因与影响、中断补偿的思路进行概括讨论;并且对于放疗中断补量的生物学模型进行归纳总结,如名义标称剂量模型、累积放射效应模型、时间-剂量分次因子模型、生物效应剂量模型等;同时以鼻咽癌为例来对临床肿瘤放疗的中断补量计算等进行系统阐述,以期对临床肿瘤放疗中断补量的定量计算提供参考。

**【关键词】**放射生物学;放疗中断;补量计算;生物效应剂量模型

**【中图分类号】**R318;R811.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2024)12-1473-08

## Compensatory calculation of radiotherapy interruption based on radiobiological modeling and its clinical application

SU Huanfan<sup>1</sup>, MA Li<sup>2</sup>, QUAN Enzhuo<sup>2</sup>, DAI Zhitao<sup>2</sup>

1. Department of Medical Imaging, Jiangxi Medical College, Shangrao 334000, China; 2. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518100, China

**Abstract:** Prolonged total treatment time due to radiotherapy interruptions is detrimental to local tumor control. There are multiple causes that contribute to the occurrence of interruption events during radiotherapy, including public holidays, machine breakdown and maintenance, and radiotherapy complications. If treatment interruption events are unavoidable during radiotherapy, compensatory approaches should be taken to minimize the effects of radiotherapy interruptions on tumor control. Herein the study provides a summary on the causes and influence of radiotherapy interruptions, the ideas of interruption compensation, and the biological models of radiotherapy interruption compensation, such as nominal standard dose, cumulative radiation effect, time-dose fractionation factors, biologically effective dose models, etc. Additionally, the compensatory calculation for radiotherapy interruption in nasopharyngeal carcinoma is taken as an example to provide a reference for the quantitative compensation calculation for radiotherapy interruption in clinic.

**Keywords:** radiobiology; radiotherapy interruption; compensatory calculation; biologically effective dose model

**【收稿日期】**2024-07-26

**【基金项目】**江西省级引导市县科技发展专项资金项目(2023AB013);深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM202211030);深圳市医学重点学科建设经费资助(SZXX013);中国医学科学院肿瘤医院深圳医院临床重点专科肿瘤科项目(SZXX013);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ213410);江西医学高等专科学校自然科学项目(JYKJ-2022-16)

**【作者简介】**苏欢繁, 硕士, 讲师, 主要从事肿瘤放射治疗技术的教学与应用研究工作, E-mail: 1604237717@qq.com

**【通信作者】**代智涛, 博士后, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事放射物理相关的临床和研究工作, E-mail: daizt\_sinap@163.com

### 前言

世界范围内,恶性肿瘤都是导致人类死亡的主要原因,同时也是提高预期寿命的重要障碍<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤的治疗需要多学科共同努力,而放射治疗在其中发挥着关键作用<sup>[2]</sup>。恶性肿瘤细胞可以在治疗期间生长与再增殖,因此总治疗时间应尽可能短,而放射治疗期间的中断可能会导致肿瘤细胞加速再增殖,从而使治愈率降低<sup>[3]</sup>。临床研究结果已证实放射治疗中断会对鼻咽癌等头颈部肿瘤、肺癌、宫颈癌及其它部位肿瘤的局部控制造成不利影响<sup>[4-10]</sup>,多种数

学模型的研究结果表明放射治疗每中断1 d会减少1.4%的肿瘤局部控制率<sup>[11]</sup>。Fowler等<sup>[12]</sup>对头颈部肿瘤的研究结果表明由于放疗中断使总治疗时间延长每周可导致肿瘤局部控制率降低14%。因此,临床肿瘤放疗中应该尽量避免中断事件的发生,若不可避免地发生中断,应该采取补偿措施以减小其对肿瘤局部控制的影响。放疗疗程中出现中断的原因有多种,包括公共假期、机器故障与维护、并发症等<sup>[13]</sup>,而且由于新冠疫情的大流行而导致的放疗中断事件增加。若临床放疗中出现中断事件,如何对患者进行剂量的定量补偿是值得重视的问题。对于放疗中断的剂量定量补偿放射生物学模型有名义标称剂量(Nominal Standard Dose, NSD)模型<sup>[14]</sup>、累积放射效应(Cumulative Radiation Effect, CRE)模型<sup>[15]</sup>、时间-剂量分次因子(Time-Dose Fractionation Factors, TDF)模型<sup>[16]</sup>与生物效应剂量(Biologically Effective Dose, BED)模型<sup>[17-20]</sup>等不同的应用解决方法。调查发现国内关于肿瘤放疗中断的补量研究较少,并且存在所用方法相对过时并缺乏对放疗中断的系统研究<sup>[21-22]</sup>。因此,本研究从放疗中断的产生原因及其影响,以及放疗中断的补量思路与中断补量计算生物学模型等进行深入分析综述,再结合鼻咽癌放疗中断补量定量计算实例来对放疗中断这一临床问题进行系统阐述,以期临床肿瘤放疗中断补量的定量计算提供参考。

## 1 放疗中断

### 1.1 中断的时间与原因

Maciá等<sup>[13]</sup>对根治性放疗总治疗时间的依从性研究中发现最常见的中断原因是公共节假日(45%),其次是机器的保养(31%)与机器故障(13%),其它原因还有放疗并发症(2%)、毒性反应(2%)、安排错误(2%)等。Fyles等<sup>[23]</sup>在宫颈癌根治性放疗中研究发现由于节假日导致放疗中断的占比37%。Barton等<sup>[11]</sup>在对喉癌的研究中发现65%的放疗中断是由于节假日所致。同样在Ducan等<sup>[24]</sup>、Robertson等<sup>[25]</sup>研究中均发现公共假期是导致放疗中断的主要因素。Maciá等<sup>[13]</sup>对478例放疗患者的回顾研究中发现绝大多数(89.1%)的中断是很短的(1 d),这主要是由于法定假期或机器维护保养所引起的;3.8%的患者中断时间大于5 d,1.3%的患者中断时间大于10 d,主要是由于长时间的机器故障、放疗毒副反应与并发症等因素导致。James等<sup>[26]</sup>在2005年对631例头颈部肿瘤放疗的调查结果中表明63%的患者有一次或多次治疗中断。以上研究结果表明放疗中断事件在临床中出现的几率较大并且其如何解决是需要直面的问题。

### 1.2 放疗中断的影响

很多临床证据已表明放疗中断导致的总治疗时间延长将对肿瘤患者的局部控制和治愈率产生不利影响<sup>[23-30]</sup>。中断造成肿瘤控制率降低的机制可能是由于肿瘤克隆原细胞的再增殖或放疗中肿瘤细胞加速再增殖所导致的。来自分段放疗研究的结果表明长达14~16 d的中断确定会影响治疗效果<sup>[31]</sup>。当治疗延时一周时,肿瘤局部控制的相对损失范围为3%~25%(中位数为14%)<sup>[12, 30]</sup>。对于头颈部癌症患者、宫颈癌和肺鳞状细胞癌患者的放疗中断数学模型表明,若不给予补偿,意外中断1 d可导致某些肿瘤的局部控制率减少1.0%~1.4%<sup>[11, 27, 32]</sup>。

### 1.3 中断补救的思路

Hendry等<sup>[27]</sup>对放疗中断的补偿方法做了详细的介绍,主要包括以下3种方法。第1种方法是保持总治疗时间与分次剂量不变,这可以通过周末进行治疗或每天治疗两次(两次间的间隔至少6 h以上)来实现。周末进行治疗的优点是总治疗时间与分次剂量不变,分次治疗间的时间间隔大于24 h;缺点是需要花费额外的费用和占用工作人员的周末休息时间,而且对于发生在治疗后期出现的中断可能由于可用的周末天数太少而不能使用该方法进行补偿。每天治疗两次的优点是整体治疗时间与分次剂量不变,缺点是与每天单次治疗相比,其晚期反应耐受性会存在微小损失,而且其可能会受到放疗的后勤资源或调度限制。第2种方法是保证总治疗时间不变,增加每分次照射的剂量,这可以通过在中断结束后再对与中断天数相当的照射次数来增加其分次照射剂量或中断后加大每次照射剂量。两种实现方式的优点都是保持整体治疗时间不变,而且仍然是每天治疗一次,缺点是对于大分割的放疗不适合,若保持肿瘤控制的等效应会使晚反应正常组织的损伤增加,若保持晚反应正常组织的等效应又会导致肿瘤剂量不足。第3种方法是接受总治疗时间的延长,需要增加额外的分次数来保证肿瘤的局部控制,而且会使晚反应正常组织的生物损伤增加。以上3种方法里,第3种增加了整体治疗时间,而且会使晚反应正常组织生物损伤增加,不建议优先采用。

## 2 放疗中断补量的生物学模型

### 2.1 NSD及其拓展模型

**2.1.1 NSD模型** 传统的放射生物学研究实验<sup>[33]</sup>与Strandquist皮肤等效应散点图<sup>[34]</sup>等促进了放疗分次研究的发展,随后Elis<sup>[14]</sup>认识到把总时间和分割次数分开的重要性,提出著名的Ellis NSD公式:

$$D = \text{NSD} \cdot N^{0.24} \cdot T^{0.11} \quad (1)$$

其中,  $D$  为耐受总剂量, 单位: rad; NSD 为名义标准剂量, 单位: ret(rad equivalent therapy);  $T$  为治疗的总时间, 单位: d;  $N$  为治疗分次数。为了简化计算, Winston 等<sup>[35]</sup>与团队成员之后设计了一种特殊构造的滑尺计算器, 称为牛津NSD计算器。然而, 以上方法需要进行复杂的计算或借助特殊构造的滑尺, 都非常费时费力, 难以被普遍接受采纳。随后, Kroening 等<sup>[36]</sup>基于治疗时间与分次数制作了一个对应NSD值的归一化参数表, 该方法具有方便快捷、易于理解等特点, 因此相对更加广泛地被应用。

**2.1.2 CRE 模型** Kirk 等<sup>[15]</sup>在NSD模型的基础上提出一种基于累计的亚耐受剂量辐射损害尺度的CRE模型, 其公式如式(2)所示:

$$R_F = D \cdot N^{-0.24} \cdot T^{-0.11} \tag{2}$$

CRE模型可以是一系列分次照射的放射效应总和, 如果以一个特定的照射方案达到一定的CRE, 那么它的各个分次照射部分可以按任何顺序给出, 而不会改变所达到的CRE。为了进一步拓展CRE模型的应用, Kirk等随后又提出应用于长半衰期放射源的CRE公式<sup>[37]</sup>和短半衰期放射源的CRE公式<sup>[38]</sup>, 并且又引入面积和体积校正因子来对分次外照射与连续近距离照射进行校正归一的CRE公式<sup>[39]</sup>, 最后又提出治疗中出现中断间隔的CRE公式<sup>[40]</sup>。

**2.1.3 TDF 模型** TDF模型由Orton等<sup>[16]</sup>提出, 其公式如式(3)所示:

$$TDF = n \cdot d^{1.538} \cdot x^{-0.169} \cdot 10^{-3} \tag{3}$$

其中,  $n$  为分次数,  $d$  为分次剂量,  $x$  是关于每周治疗天数的函数。Orton等<sup>[16]</sup>用表格形式给出每周治疗1~5次所对应分次数  $n$  与分次剂量  $d$  的特定TDF值, 使用者只需根据表格找到TDF值即可。若放疗出现中断的情况, TDF值不能直接相加, 此时需要用到之前Winston等<sup>[35]</sup>已提出并用过的剂量衰减因子 decay factor 进行校正, 其表达式如式(4)所示:

$$\text{decay factor} = \left[ \frac{T}{T + R} \right]^{0.11} \tag{4}$$

其中,  $T$  为中断前的持续治疗时间,  $R$  为中断的时间。通过引入剂量衰减因子, 对于出现放疗中断的TDF可以表达为式(5):

$$TDF = TDF_1 \cdot \left[ \frac{T}{T + R} \right]^{0.11} + TDF_2 \tag{5}$$

其中,  $TDF_1$  与  $TDF_2$  分别为放疗中断前、后的TDF值。随后 Supe<sup>[41]</sup>补充了每周治疗6次的TDF表格, Deye<sup>[42]</sup>又给出一种基于离线图查找TDF值的方法。TDF表格法提供了一种更简单的解决分次放疗问题的方法, 其既不需要复杂的数学计算也不需要借助特殊构造的滑尺, 使用起来相对方便。

2.2 BED 模型

BED模型由Barendsen等<sup>[17-20]</sup>提出并推广应用成型, BED模型是基于辐射细胞存活曲线的线性二次(Linear Quadratic, LQ)模型而提出的一种生物剂量, 其最初被称为外推耐受剂量(Extrapolated Tolerance Dose, ETD), 其表达式如式(6)所示:

$$BED = n \cdot d \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \tag{6}$$

其中,  $n$  为分次数,  $d$  为分次剂量,  $\alpha/\beta$  是常数, 与组织类型有关。由于放疗过程中组织可能出现再增殖的情况, 因此 Fowler<sup>[19]</sup>在BED式(6)的基础上引入时间因子后得到式(7):

$$BED = n \cdot d \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - \frac{\ln 2}{\alpha T_p} (T - T_k) \tag{7}$$

其中,  $T$  为总治疗时间,  $T_k$  是指从治疗开始到快速再增殖开始之前的时间,  $T_p$  为肿瘤细胞的平均倍增时间。

$K$  (单位: Gy/d) 是每天需用于补偿正在进行的肿瘤细胞再增殖所需的生物剂量<sup>[43]</sup>,  $\alpha/\beta$  与  $K$  值都是组织特异性的, 在计算时需要选择各种组织或肿瘤的对应值:

$$K = \frac{\ln 2}{\alpha T_p} \tag{8}$$

将  $K$  代入式(7)得到等效的式(9):

$$BED = n \cdot d \left( 1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) - K (T - T_k) \tag{9}$$

当比较不同总剂量与分次剂量的放疗计划有效性时, 最简单的方式是将每种计划转换成以2 Gy为分次剂量的分割等效生物剂量EQD<sub>2</sub>, 其公式如式(10)所示, 同理考虑再增殖因子进行校正后得到式(11)<sup>[44]</sup>:

$$EQD_2 = n \cdot d \left( \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} \right) \tag{10}$$

$$EQD_2 = n \cdot d \left( \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} \right) - \frac{K}{\left( 1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right)} (T - T_k) \tag{11}$$

根据《临床放射生物学》<sup>[44]</sup>中给出的部分组织的  $D_{prolif}$  值根据  $K = D_{prolif} \left( 1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right)$  进行换算得到对应的  $K$  值, 如表1所示。基于线性二次LQ细胞存活模型而得到的BED模型得到了广泛的验证与应用, 已逐渐取代NSD、CRE与TDF模型等成为通常运用的放疗分次照射评估使用的生物剂量。



表 1 临床研究的  $K$  与  $T_k$  值  
Table 1 Values for  $K$  and  $T_k$  from clinical studies

组织	终点	$K/\text{Gy}\cdot\text{d}^{-1}$	$T_k/\text{d}$	来源
早反应组织				
皮肤	红斑	0.15	<12	Bentzen, et al (2001) <sup>[45]</sup>
				Turesson and Thames (1989) <sup>[46]</sup>
粘膜	黏膜炎	1.00	<12	Bentzen, et al (2001) <sup>[45]</sup>
				Chougule and Supe (1993) <sup>[47]</sup>
肺	肺炎	0.81	-	Bentzen, et al (2000) <sup>[48]</sup>
肿瘤				
头颈肿瘤	-	0.90	28	Roberts, et al(1993) <sup>[49]</sup>
乳腺癌	-	0.94	-	Haviland, et al(2016) <sup>[50]</sup>
				Haviland, et al(2013) <sup>[51]</sup>
食管癌	-	0.83	-	Geh, et al(2006) <sup>[52]</sup>
非小细胞肺癌	-	0.56	-	Joiner MC, Van der kogel A (2018) <sup>[44]</sup>
				Stuschke and Pöttgen (2010) <sup>[53]</sup>
髓母细胞瘤	-	0.62	0 或 21	Hinata, et al (2001) <sup>[54]</sup>
前列腺癌	-	0.42	52	Thames, et al (2010) <sup>[55]</sup>
				Vogelius and Bentzen (2018) <sup>[56]</sup>

3 肿瘤放疗中断的临床研究进展

近年来已有较多学者发表了不同肿瘤放疗中断相关研究成果。英国皇家放射医师学会 (the Royal College of Radiologist, RCR) 在放疗中断管理指南第 4 版中<sup>[3]</sup>指出相关研究报导的受中断影响最大的肿瘤类型包括: 头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、肺癌、食管癌、髓母细胞瘤和原始神经外胚层肿瘤等。笔者通过文献调研发现近 5 年来的研究主要集中在头颈部鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌等的放疗中断后疗效影响方面的研究, 尤其是对于鼻咽癌的研究较多, 而对于其他类型肿瘤的放疗中断研究论文较少。Xu 等<sup>[5]</sup>基于鼻咽癌放疗的大规模回顾性数据分析发现更低的总生存期 (Overall Survival, OS) 和无失败生存率 (Failure-Free Survival, FFS) 与节假日导致的放疗中断显著相关。Yao 等<sup>[9]</sup>基于鼻咽癌调强放疗的大数据智能平台分析发现放疗中断将独立影响生存率, 中断时间 7 d 以上将不利于鼻咽癌患者的生存。Yang 等<sup>[57]</sup>认为发生在鼻咽癌调强放疗后期超过 3 d 的治疗中断是较差生存率的独立影响因素。Hua 等<sup>[58]</sup>认为鼻咽癌患者放疗时间延长, 发生远处转移和死亡的风险将显著升高。Xiang 等<sup>[59]</sup>认为对于头颈部肿瘤患者的放疗期限延长 (尤其是大于 8 d) 是显著有害的。Yao 等<sup>[60]</sup>认为对于同步放化疗的鼻咽癌患者放射治疗中断时间的延长与局部控制之间存在显著相关性。Inal 等<sup>[61]</sup>认为发生在疗程中期的放疗中断对

非小细胞肺癌的肿瘤控制更具有挑战性。Chow 等<sup>[62]</sup>对乳腺癌放疗患者研究发现较长的治疗中断时间与较差的 OS 存在相关性。

4 临床肿瘤放疗中断补量的定量计算

已知某鼻咽癌患者靶区原发灶 PTV<sub>p</sub> 处方剂量为 69.66 Gy/33 F, 分次剂量为 2.12 Gy, 5 F/周, 总治疗时间为 45 d, 其脑干受量为 49.5 Gy (1.5 Gy×33 F)。假如在治疗 5 次后发生放疗中断, 中断时间为一周, 本文将以此为例计算中断补量方案。同时计算在治疗 15 次后、治疗 25 次后分别发生放疗中断的补量方案。假如该鼻咽癌病例的  $\alpha/\beta=10$ 、 $K=0.9$ 、 $T_k=28$  d, 脑干的  $\alpha/\beta=3$ <sup>[27, 49, 63-64]</sup>。为了保证中断补量后肿瘤的总生物剂量值与非中断情况下的肿瘤生物剂量值相同, 考虑肿瘤增殖影响, 那么可以采用“1.3 节”的方案进行补量, 这里将其 3 个补量方案简述如下。方案 1: 保证总时间不变, 即中断后增加后续的分次照射剂量, 以保证按照原来时间结束放疗; 方案 2: 保证总治疗次数不变, 即中断后把中断的时间顺延, 如中断一周 (停照了 5 次), 那就顺延一周治疗, 这样总的治疗次数还是不变, 因为这样做导致总治疗时间增加了, 所以分次总数虽然不变, 但是中断后的分次剂量应该要大一点; 方案 3: 保证分次剂量不变, 即中断后依旧按照原来的分次剂量照射, 考虑到肿瘤再增殖, 这样就需要增加总的分次数。

根据 BED 模型的 EQD<sub>2</sub> 公式计算方法,采用 EQD<sub>2</sub> 公式进行计算,首先不考虑肿瘤增殖影响的情况,根据式 (10) 计算得到肿瘤的 EQD<sub>2</sub> =

$$n \cdot d \left( \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} \right) = 2.12 \times 33 \times \frac{\left(1 + \frac{2.12}{10}\right)}{\left(1 + \frac{2}{10}\right)} = 70.66 \text{ Gy};$$

而若考虑肿瘤增殖影响,根据式 (11) 计算得到肿瘤

$$\text{EQD}_2 = n \cdot d \left( \frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} \right) - \frac{K}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} (T - T_k) = 70.66 -$$

$$\frac{0.9}{1 + \frac{2}{10}} \times (45 - 28) = 57.91 \text{ Gy}, \text{ 每分次治疗对应时间}$$

点的 EQD<sub>2</sub> 值采用 Origin 软件绘图,结果如图 1 所示。

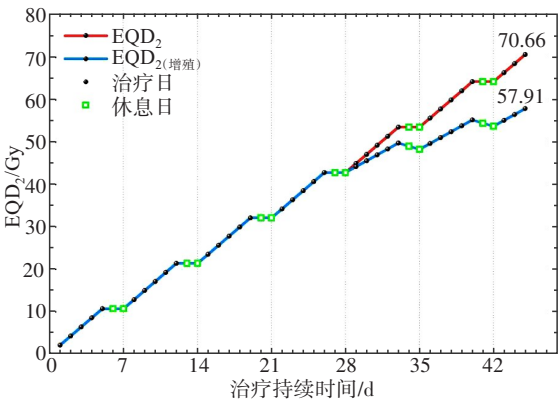


图1 非中断情况下的肿瘤EQD<sub>2</sub>  
Figure 1 EQD<sub>2</sub> of tumor in the non-interrupted case

EQD<sub>2</sub>表示不考虑肿瘤增殖影响而计算得到的分割等效生物剂量,EQD<sub>2(增殖)</sub>代表考虑肿瘤增殖影响而计算得到的分割等效生物剂量

保证中断补量后肿瘤的总 EQD<sub>2</sub> 值与非中断情况下的肿瘤 EQD<sub>2</sub> 值相同,考虑肿瘤增殖影响,因此根据上述 3 种补量方案,对在治疗 5 次、15 次、25 次后发生的中断情况进行比较,对于肿瘤原发灶 PTV<sub>p</sub> 与脑干的计算结果如表 2 所示。如“治疗 5 次后发生的中断、方案 1”进行补量,根据式 (11) 解方程  $2.12 \times 5 \times \left( \frac{1 + \frac{2.12}{10}}{1 + \frac{2}{10}} \right) + 23 \times d \times \left( \frac{1 + \frac{d}{10}}{1 + \frac{2}{10}} \right) - \frac{0.9}{\left(1 + \frac{2}{10}\right)} \times (45 - 28) =$  57.91 Gy, 计算得到肿瘤原发灶中断后的单次补量剂量  $d=2.5 \text{ Gy}$ ; 因此脑干中断后的单次照射剂量为  $1.5 \times \frac{2.5}{2.12} = 1.77 \text{ Gy}$ , 脑干的总 EQD<sub>2</sub> =  $5 \times 1.50 \times$

$$\frac{\left(1 + \frac{1.5}{3}\right)}{\left(1 + \frac{2}{3}\right)} + 23 \times 1.77 \times \frac{\left(1 + \frac{1.77}{3}\right)}{\left(1 + \frac{2}{3}\right)} = 45.59 \text{ Gy}, \text{ 同理表 2}$$

中其它结果也可根据上述公式与计算过程得出。图 2~4 分别表示肿瘤原发灶 PTV<sub>p</sub> 在治疗 5、15、25 次后发生放疗中断事件的补量方案比较结果。

由表 2 可以得出,保证肿瘤总 EQD<sub>2</sub> 值相同的情况下,以危及器官脑干为例,不同中断时间节点下的脑干总 EQD<sub>2</sub> 值在方案 1 下的值最小,方案 2 相对大 6% 左右,方案 3 相对方案 1 大 12% 左右。从图 2~图 4 可知,在中断后进行补量的每分次治疗中的相应时间点,相对应的肿瘤 EQD<sub>2</sub> 值始终是方案 1>方案 2>方案 3,而且随着治疗持续时间增加,相对应的肿瘤 EQD<sub>2</sub> 值差距加大;当达到相同的肿瘤 EQD<sub>2</sub> 值 (57.91 Gy) 时,所需耗费的总治疗时间为方案 1<方案 2<方案 3。因此采用上述 3 种方案进行中断补量,保证最终的肿瘤生物剂量相同的前提下,危及器官的受量是方案 1<方案 2<方案 3,因此补量方案采用方案 1 最优,其次为方案 2,方案 3 相对较差。对于鼻咽癌等治疗时间一般比较长的肿瘤,最好的补量方案是要保证总治疗时间短一些更好。因为一旦总治疗时间延长,考虑到肿瘤增殖的影响,那么就需要更多地补偿肿瘤衰减的 EQD<sub>2</sub> 剂量,从而导致正常组织受照剂量的增加。

5 结语与展望

放射治疗过程中发生的意外中断可能会导致整体治疗时间延长,从而使肿瘤细胞的再增殖增加<sup>[65]</sup>。肿瘤患者放疗过程中若不可预见性地出现中断事件,如何进行定量补偿是值得关注的。本文已对 4 种基于放射生物学模型的放疗中断补量定量计算方法作了简要介绍。TDF 模型与 CRE 模型本质上都是基于 NSD 模型发展而来,其假定所有组织与急性皮肤效应的等效关系相同<sup>[18]</sup>。对于 NSD、CRE、TDF 模型,它们存在以下共同问题<sup>[19]</sup>:一是高估了对晚反应组织的影响,而低估了对肿瘤与早反应组织的影响。NSD 方法的局限性:NSD 线性拟合是基于 4~30 分次的实验数据,外推后跟实验数据不符;NSD 给出的是细胞达到完全耐受剂量 (full tolerance) 时的剂量,不适用于未达到完全耐受剂量的情况;多程治疗 NSD 数值不能直接相加来评估总的剂量效应;NSD 线性拟合是基于皮肤反应数据拟合,对于不同器官、不同临床终点需采用不同的 NSD 值,制定与之相对应的 NSD 计算表;使用出错率较高 (5%~19%)<sup>[14, 17, 35-36, 44]</sup>。CRE 模型可以描述正常组织未达到完全耐受剂量时

表 2 不同中断时间节点及不同补量方案的比较  
Table 2 Comparison of different interruption time nodes and different compensatory schemes

指标	中断前治疗次数( $n_1$ )								
	5 次			15 次			25 次		
	方案 1	方案 2	方案 3	方案 1	方案 2	方案 3	方案 1	方案 2	方案 3
中断后治疗次数( $n_2$ )	23	28	33	13	18	23	3	8	13
总治疗次数( $n$ )	28	33	38	28	33	38	28	33	38
总治疗时间( $T$ )/d	45	52	59	45	52	59	45	52	59
脑干									
中断前单次剂量( $d_1$ )/Gy	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
中断后单次剂量( $d_2$ )/Gy	1.77	1.61	1.50	1.97	1.67	1.50	3.30	1.88	1.50
总物理剂量( $D$ )/Gy	48.22	52.59	57.00	48.10	52.58	57.00	47.41	52.52	57.00
总EQD <sub>2</sub> /Gy	45.59	48.33	51.30	45.69	48.35	51.30	46.25	48.40	51.30
原发灶 PTV <sub>p</sub>									
中断前单次剂量( $d_1$ )/Gy	2.12	2.12	2.12	2.12	2.12	2.12	2.12	2.12	2.12
中断后单次剂量( $d_2$ )/Gy	2.50	2.28	2.12	2.78	2.36	2.12	4.67	2.65	2.12
总物理剂量( $D$ )/Gy	68.15	74.33	80.56	67.98	74.32	80.56	67.01	74.22	80.56
总EQD <sub>2</sub> /Gy	57.91	57.90	58.12	57.91	57.92	57.00	57.91	57.91	57.00

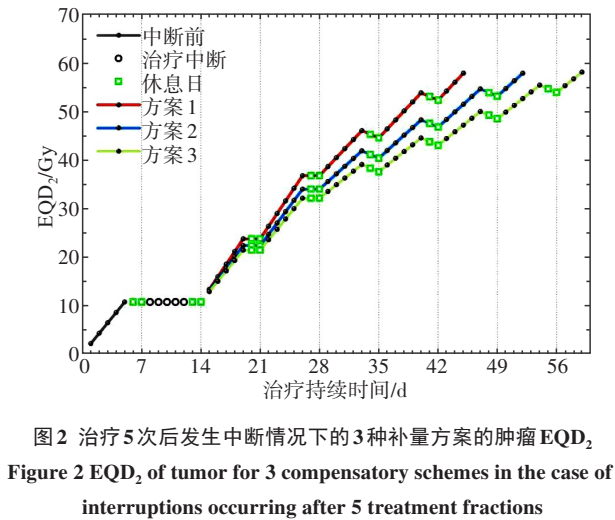


图 2 治疗 5 次后发生中断情况下的 3 种补量方案的肿瘤 EQD<sub>2</sub>  
Figure 2 EQD<sub>2</sub> of tumor for 3 compensatory schemes in the case of interruptions occurring after 5 treatment fractions

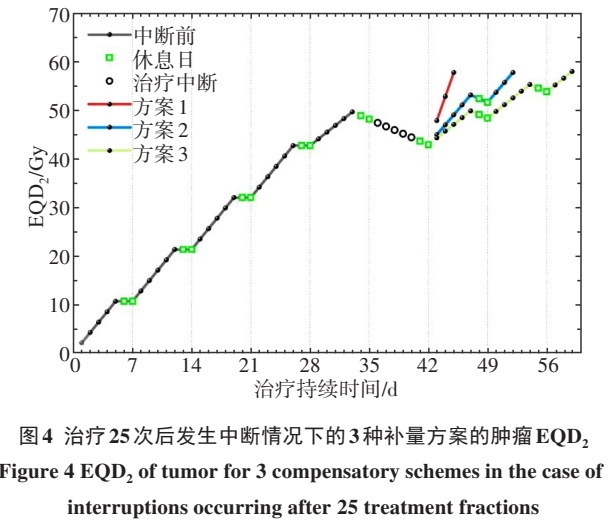


图 4 治疗 25 次后发生中断情况下的 3 种补量方案的肿瘤 EQD<sub>2</sub>  
Figure 4 EQD<sub>2</sub> of tumor for 3 compensatory schemes in the case of interruptions occurring after 25 treatment fractions

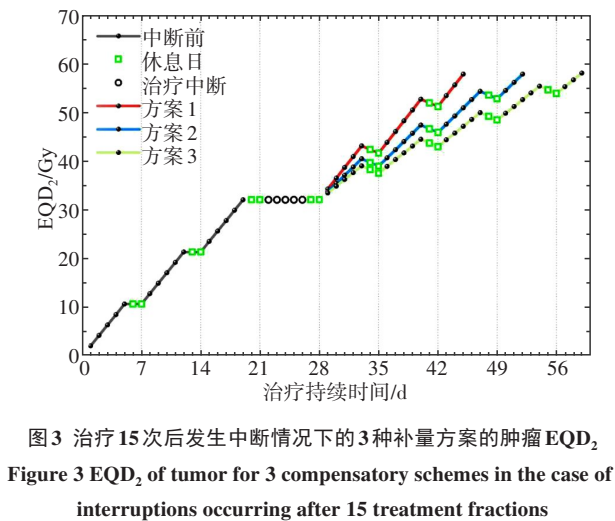


图 3 治疗 15 次后发生中断情况下的 3 种补量方案的肿瘤 EQD<sub>2</sub>  
Figure 3 EQD<sub>2</sub> of tumor for 3 compensatory schemes in the case of interruptions occurring after 15 treatment fractions

情况,然而其包含了较多复杂且难以理解的数学公式概念,因此该模型在临床实际应用中并不广泛<sup>[15, 37-40]</sup>。TDF 模型的最大优点是其不依赖于特定的 NSD 值,其编制了与部分耐受剂量 PT 值相对应的 TDF 值表,使用者只需根据表格找到 TDF 值即可,其简单易理解且使用方便的优点使得 TDF 模型逐渐取代了 NSD 与 CRE 模型<sup>[16]</sup>。对于同样的放疗中断事件,基于不同补量方案得到的结果不同,采用 TDF 方法可以通过查询 Orton 等<sup>[16]</sup>给出的 TDF 表格能够方便地找到补量剂量。虽然 NSD 与 TDF 模型在临床中已被使用多年,但是基于辐射细胞存活曲线的线性二次 LQ 公式的 BED 模型<sup>[17-20]</sup>现在更被广泛接受和认可使



用<sup>[66]</sup>,而且Fowler<sup>[19]</sup>认为一般情况下不应再继续使用NSD、CRE、TDF等模型进行临床放疗研究。BED模型是从基于细胞存活曲线的LQ模型推导得出的,并且其参数是根据临床研究得来的。BED模型的理解运用需要考虑到放疗分次中的“4R”理论机制以及包含的参数概念<sup>[67]</sup>,在《临床放射生物学》这本书中给出了人类与实验动物不同正常组织和肿瘤对应不同临床终点的 $\alpha/\beta$ 推荐值,而且建议临床使用时尽可能使用人体参数<sup>[44]</sup>。基于BED方法则可以选择不同的补量方案,每种方案都能够直观地显示肿瘤与正常组织的生物等效剂量变化,这使得放疗医生可以更加清楚地依据感兴趣指标来进行选择最合适的补量方案。

综上所述,BED模型可以量化正常组织与肿瘤的生物等效剂量之间的差别,并且采用分割等效生物剂量EQD<sub>2</sub>可以有效比较不同剂量分割方案的放疗计划,因此笔者建议在临床放疗中断事件中选择BED模型来确定合理的中断补量方案。虽然采用EQD<sub>2</sub>公式进行中断补量计算具有临床适用性好等优点,但是关于 $K$ 与 $T_k$ 等值的准确性问题不同学者的研究结果存在一定的差异。本文以鼻咽癌为例分别计算了治疗5次、15次、25次后中断一周的补量方案,根据结果笔者认为“方案1”是更加推荐的补量方案。对于远大于一周的中断、多次中断以及其它不可预测的中断情况,建议根据个体化情况考虑设计适合的中断补量方案。放疗中断事件发生的原因有公共节假日、机器的保养、机器故障、放疗并发症等多种因素<sup>[13]</sup>,任何放疗科室都有可能出现意外的治疗中断,并且由于新冠病毒的大流行使放疗中断的频率大大增加<sup>[68]</sup>。因此,未来国内需积极探索开展关于不同肿瘤的放疗中断与补量的随机对照试验研究,促进形成全面且规范的放疗中断补量方案,进一步提高患者治疗质量。

## 【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Chandra RA, Keane FK, Voncken FE, et al. Contemporary radiotherapy: present and future [J]. Lancet, 2021, 398(10295): 171-184.
- [3] The Royal College of Radiologists. Timely delivery of radical radiotherapy: guidelines for the management of unscheduled treatment interruptions(fourth edition)[EB/OL]. [2024-01-04]. <https://www.rcr.ac.uk/publication/timely-delivery-radical-radiotherapy-guidelines-management-unscheduled-treatment>.
- [4] Stoker SD, Fles R, Herdini C, et al. The impact of the overall radiotherapy time on clinical outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151899.
- [5] Xu C, Yang KB, Feng RJ, et al. Radiotherapy interruption due to holidays adversely affects the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma: a joint analysis based on large-scale retrospective data and clinical trials[J]. Radiat Oncol, 2022, 17(1): 36.
- [6] Li PJ, Jin T, Luo DH, et al. Effect of prolonged radiotherapy treatment time on survival outcomes after intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141332.
- [7] Ying XF, Bi JP, Ding Y, et al. Management and outcomes of patients with radiotherapy interruption during the COVID-19 pandemic[J]. Front Oncol, 2021, 11: 754838.
- [8] Popovic M, Fiano V, Moirano G, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on head and neck cancer diagnosis in the piedmont region, Italy: interrupted time-series analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 809283.
- [9] Yao JJ, Zhang F, Gao TS, et al. Survival impact of radiotherapy interruption in nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: a big-data intelligence platform-based analysis[J]. Radiother Oncol, 2019, 132: 178-187.
- [10] Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 68(3): 654-661.
- [11] Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, et al. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer[J]. Radiother Oncol, 1992, 23(3): 137-143.
- [12] Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(2): 457-467.
- [13] Maciá I Garau M, Solé Monné J, Cambra Serés MJ, et al. Compliance to the prescribed overall treatment time (OTT) of curative radiotherapy in normal clinical practice and impact on treatment duration of counteracting short interruptions by treating patients on Saturdays[J]. Clin Transl Oncol, 2009, 11(5): 302-311.
- [14] Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis[J]. Clin Radiol, 1969, 20(1): 1-7.
- [15] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect. I. Fractionated treatment regimes[J]. Clin Radiol, 1971, 22(2): 145-155.
- [16] Orton CG, Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1973, 46(547): 529-537.
- [17] Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982, 8(11): 1981-1997.
- [18] Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1985, 58(690): 515-528.
- [19] Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy[J]. Br J Radiol, 1989, 62(740): 679-694.
- [20] Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999, 43(3): 639-645.
- [21] 杨天恩, 田俊兰. 国外放射治疗生物效应当量研究的简介(二)[J]. 国外医学(临床放射学分册), 1979(2): 88-90.  
Yang TE, Tian JL. Introduction to the study of biological effect equivalents of radiotherapy abroad(II)[J]. Medicine Abroad (Clinical Radiology Subsection), 1979(2): 88-90.
- [22] 贺晓东, 孙红. 放疗中被迫暂停照射后怎样补量?[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1991(3): 60.  
He XD, Sun H. How to compensate the dose after interruption of radiotherapy?[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 1991(3): 60.
- [23] Fyles A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer[J]. Radiother Oncol, 1992, 25(4): 273-279.
- [24] Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, et al. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer [J]. Radiother Oncol, 1996, 41(3): 203-207.
- [25] Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 40(2): 319-329.
- [26] James ND, Williams MV, Summers ET, et al. The management of interruptions to radiotherapy in head and neck cancer: an audit of the effectiveness of national guidelines[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008, 20(8): 599-605.
- [27] Hendry JH, Bentzen SM, Dale RG, et al. A modelled comparison of the effects of using different ways to compensate for missed treatment days in radiotherapy[J]. Clin Oncol, 1996, 8(5): 297-307.
- [28] Hendry JH, Roberts SA, Slevin NJ, et al. Influence of radiotherapy treatment time on control of laryngeal cancer: comparisons between

- centres in Manchester, UK and Toronto, Canada[J]. *Radiother Oncol*, 1994, 31(1): 14-22.
- [29] Kwong DL, Sham JS, Chua DT, et al. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 39(3): 703-710.
- [30] Lindstrom MJ, Fowler JF. Re-analysis of the time factor in local control by radiotherapy of T3T4 squamous cell carcinoma of the larynx[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 21(3): 813-817.
- [31] Overgaard J, Hjeltn-Hansen M, Johansen LV, et al. Comparison of conventional and split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx[J]. *Acta Oncol*, 1988, 27(2): 147-152.
- [32] Jones B, Dale RG. The reduction of tumour control with increasing overall time: mathematical considerations[J]. *Br J Radiol*, 1996, 69(825): 830-838.
- [33] Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [34] Strandquist M. A study of the cumulative effects of fractionated X-ray treatment based on the experience gained at Radiumhemmet with the treatment of 280 cases of carcinoma of skin and lip[J]. *Acta Radiol*, 1944, 55: 300.
- [35] Winston BM, Ellis F, Hall EJ. The Oxford NSD calculator for clinical use[J]. *Clin Radiol*, 1969, 20(1): 8-11.
- [36] Kroening PM, Deiterman LH. A table for the normalization of time-dose relationships[J]. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1971, 112(4): 803-805.
- [37] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect. II. Continuous radiation therapy-long-lived sources[J]. *Clin Radiol*, 1972, 23(1): 93-105.
- [38] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect part III. Continuous radiation therapy--short-lived sources[J]. *Clin Radiol*, 1973, 24(1): 1-11.
- [39] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect part IV. Normalisation of fractionated and continuous therapy-area and volume correction factors[J]. *Clin Radiol*, 1975, 26(1): 77-88.
- [40] Kirk J, Gray WM, Watson ER. Cumulative radiation effect part V: time gaps in treatment regimes[J]. *Clin Radiol*, 1975, 26: 159-176.
- [41] Supe SJ. Letter: time, dose and fractionation factors in radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 1974, 47(564): 910-911.
- [42] Deye JA. A nomogram for time-dose-fractionation factors[J]. *Radiology*, 1979, 131(2): 536-537.
- [43] Dale RG, Jones B, Sinclair JA. Dose equivalents of tumour repopulation during radiotherapy: the potential for confusion[J]. *Br J Radiol*, 2000, 73(872): 892-894.
- [44] Joiner MC, Van der Kogel A. *Basic clinical radiobiology* [M]. 5th ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2018: 99-124.
- [45] Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, et al. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial[J]. *Radiother Oncol*, 2001, 60(2): 123-135.
- [46] Turesson I, Thames HD. Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation, and telangiectasia after 3 and 5 year's follow-up[J]. *Radiother Oncol*, 1989, 15(2): 169-188.
- [47] Chougule A, Supe SJ. Linear quadratic model-estimation of alpha/beta ratio for mucosal reaction[J]. *Strahlenther Onkol*, 1993, 169(7): 427-430.
- [48] Bentzen SM, Skocyzlas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions[J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76(4): 453-462.
- [49] Roberts SA, Hendry JH. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data[J]. *Radiother Oncol*, 1993, 29(1): 69-74.
- [50] Haviland JS, Bentzen SM, Bliss JM, 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.
- [51] Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, 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): 1086-1094.
- [52] Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, et al. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response[J]. *Radiother Oncol*, 2006, 78(3): 236-244.
- [53] Stuschke M, Pöttgen C. Altered fractionation schemes in radiotherapy[J]. *Front Radiat Ther Oncol*, 2010, 42: 150-156.
- [54] Hinata H, Inakoshi H, Sakai K, et al. Estimation of time parameter of LQ-model in fractionated radiotherapy of medulloblastoma[J]. *Radiat Med*, 2001, 19(2): 61-70.
- [55] Thames HD, Kuban D, Levy LB, et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 96(1): 6-12.
- [56] Vogelius IR, Bentzen SM. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 858-865.
- [57] Yang XL, Zhou GQ, Lin L, et al. Prognostic value of radiation interruption in different periods for nasopharyngeal carcinoma patients in the intensity-modulated radiation therapy era[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 143-155.
- [58] Hua YJ, Ouyang YF, Zou X, et al. The effect of prolonged duration of intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 648637.
- [59] Xiang M, Gensheimer MF, Pollom EL, et al. Prolongation of definitive head and neck cancer radiotherapy: survival impact and predisposing factors[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 156: 201-208.
- [60] Yao JJ, Jin YN, Wang SY, et al. The detrimental effects of radiotherapy interruption on local control after concurrent chemoradiotherapy for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma: an observational, prospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 740.
- [61] Inal A, Duman E. Adaptive time management for patients who have non-small cell lung cancer and underwent definitive radiotherapy: a dosimetric study of different gap duration scenarios[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(2): 219-227.
- [62] Chow R, Hasan S, Choi JI, et al. Effect of treatment interruptions on overall survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2023, 115(9): 1029-1035.
- [63] Dale RG, Hendry JH, Jones B, et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002, 14(5): 382-393.
- [64] Xue JY, Goldman HW, Grimm J, et al. Dose-volume effects on brainstem dose tolerance in radiosurgery[J]. *J Neurosurg*, 2012, 117 Suppl: 189-196.
- [65] Dale RG, Jones B. Radiotherapy treatment interruptions during the Covid-19 pandemic: the UK experience and implications for radiobiology training[J]. *Radiat Phys Chem Oxf Engl* 1993, 2022, 200: 110214.
- [66] Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist* [M]. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 391-411.
- [67] Jones B, Morgan DAL. *Radiobiological modelling in radiation oncology* [M]. London: The British Institute of Radiology, 2007: 51-168.
- [68] Dale RG, Jones B. Radiotherapy treatment delays in the UK during the COVID-19 pandemic[EB/OL]. (2022-09-12)[2023-01-04]. <https://ssrn.com/abstract=4041148>.

(编辑:薛泽玲)