

文章编号: 1007-4627(2010)04-0474-06

基于细胞群模型的放射生物学分析*

林辉¹, 景佳¹, 孟大敏¹, 徐元英¹, 许良凤²

(1 合肥工业大学电子科学与应用物理学院, 安徽 合肥 230009;

2 合肥工业大学计算机与信息学院, 安徽 合肥 230009)

摘要: 采用放射生物学方法, 研究了放射性核素靶向治疗中细胞群大小对 *EUD* 和 *TCP* 的影响, 并以宏观与微观结合的方法, 分析了肿瘤中心活性缺失情况下所对应的特征。研究表明, 在活性均匀分布的情况下, *EUD* 随细胞群(肿瘤)增大而增大。若考虑细胞间液活性的影响, *EUD* 还会增加约 47%。当肿瘤内部活性缺失时, 若以 $TCP = 0.90$ 作为衡量标准, 周围细胞的 ^{211}At α 粒子的交叉效应, 对于细胞核源最大可弥补边长为 4 层细胞的肿瘤活性中空, 而其它源可弥补边长为 6 层细胞的肿瘤活性中空。临床治疗中, 医师按照模拟结果参考给药时, 应参考细胞面源的指导药量, 以免由于剂量不足而造成的肿瘤控制的局部失败。*TCP* 可以清晰地表现剂量足与不足时的差异, 但是当剂量充足或过量时效果就要差些, 因此它比较适合于治疗计划的制定。*EUD* 常用于比较不同活性分布的差异, 但用户在使用时一定要注意保持前后模型形状、体积的一致性。

关键词: 肿瘤靶向治疗; 细胞群模型; 放射生物量; 活性分布

中图分类号: R730.55

文献标识码: A

1 引言

放射性核素的肿瘤靶向治疗(Targeted Radionuclide Therapy, 简称 TRT)是利用携带放射性核素的抗体静脉推注人体肿瘤区域, 随抗体浸入肿瘤的核素释放粒子(β , Auger electron, α 等)直接摧毁癌细胞。TRT 主要用于治疗弥散分布的实体瘤, 或已有全身多部位转移、不适合手术或外照射治疗的实体瘤及非实体肿瘤(如白血病)的治疗^[1, 2]。

与目前已广泛用于临床的 β 衰变核素相比, α 衰变核素具有极强的放射生物学效应和细胞毒性作用(射程短, 传能线密度(LET)高, 细胞毒作用与剂量率、细胞周期分裂及氧浓度无关等)。目前国内许多工作组在进行 α 衰变核素肿瘤放射治疗的预临床研究, 并取得了相当的进展^[1-3]。 ^{211}At 的物理半衰期为 7.2 h, 与一些缩氨酸放射性药物的生物半衰期相协调。 ^{211}At 可产生两种能量的 α 粒子: 5.867 MeV [$\sim 42\%$]和 7.450 MeV [$\sim 58\%$]。

目前放射性核素在细胞水平的微观沉积能量仍

然不能用实验手段直接测量。采用简化的理论模型(如细胞群)针对不同核素分布情况进行吸收剂量和放射生物学参数的研究, 仍然是目前常用的方法^[2, 4-6]。

本工作基于细胞群模型, 采用放射生物学方法, 分析研究了细胞群大小对有效均匀剂量(Effective Uniform Dose, 简称 EUD)和肿瘤控制概率(Tumor Control Probability, 简称 TCP)的影响, 并以 EUD, TCP 与细胞生存分数(Survival Fraction, 简称 SF)相结合的方法, 量化分析了肿瘤中心活性缺失所对应的特征, 以便为临床提供参考。

2 材料与方法

2.1 细胞群模型

常用的细胞群模型可分为:球形模型^[4, 5]和栅格模型^[6]两类。前者将细胞按向心排列成球形状, 后者将细胞按空间点阵形式排列成近似正方体(或

* 收稿日期: 2009-11-24; 修改日期: 2010-07-24

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(10805012); 国家自然科学基金项目(60872112); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2010HGXJ0216); 合肥工业大学科学研究发展基金资助项目(2010HGXJ0075)

作者简介: 林辉(1973-), 女(汉族), 博士, 安徽阜阳人, 副教授, 博士, 从事核技术在生物物理模拟中的应用研究;
E-mail: huilin@hfut.edu.cn

长方体)。其中栅格模型是比较经典的细胞群形态, 如面-中心的正方体模型^[7, 8], 每个细胞外围与 12 个细胞相连, 致密度可高达 74%。本工作为概念清晰起见, 仅采用了简单正方形点阵结构模型, 即细胞均匀位于栅格中心, 排列成致密结构, 其致密度可达 52.4%。细胞是由两个同心球组成, 分别表示细胞核和细胞质(图 1(a))(后称 Sphere 模型)。其中细胞核半径 R_N 为 $4 \mu\text{m}$, 细胞半径 R_c 为 $6 \mu\text{m}$ 。细胞材料密度为 1 g/cm^3 。为研究细胞间液活性的影响, 对应尺寸的正方体细胞也进行了模拟(图 1(b))(后称 Voxel 模型), 即细胞核大小不变, 但细胞外轮廓是正方体的, 其致密度可达 100%。

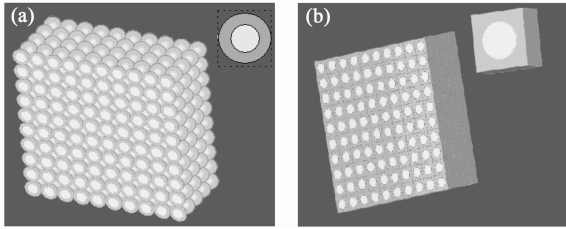


图 1 简单立方体排列的细胞群

(a) Sphere 模型(致密度 52.4%), (b) Voxel 模型(致密度 100%)。

考虑到²¹¹At 中 α 粒子射程较短($\sim 70 \mu\text{m}$), 细胞群模型边长仅取如下几个尺寸: $36 \mu\text{m}(6R_c)$, $84 \mu\text{m}(14R_c)$, $132 \mu\text{m}(22R_c)$, $252 \mu\text{m}(42R_c)$, $372 \mu\text{m}(62R_c)$, $612 \mu\text{m}(102R_c)$ 和 $1212 \mu\text{m}(202R_c)$ 。

2.2 S 因子计算

S 因子也称为剂量转化因子, 它是指在源区域发生 1 Bq 核嬗变, 在靶区域所沉积的平均剂量(Gy)。S 因子可分为自吸收(self-irradiation) S 因子和交叉(cross-fire irradiation) S 因子。前者指源靶一致的情况, 后者指源靶不一致的情况。其中 cross-fire S 因子比较依赖源靶之间的距离。本工作 S 因子采用 Geant4. 9. 2 程序及其低能电磁模型计算得到。

Geant4 可用于处理低至 250 eV 的电子/光子运输和强子/离子的电离过程。目前它是国际上仅有的两个精细处理 α 粒子运输的程序之一。Geant4 程序是由欧洲核子中心和日本高能物理中心为打破美国在强子运输模拟上的垄断地位而建立发展起来的^[9]。它通过建立免费开放的开发平台, 近年来在 高能粒子、航空、医学物理等方面获得广泛应用。

Geant4 为用户 提供丰富的粒子运输类库, 由用

户自主选择组合, 进行模型的组建和开发。本工作采用了 Geant4 中的 Microbeam 用户程序的 低能物理模型^[10], 模拟了粒子在双层细胞模型(即源细胞位于球坐标的中心, 另一层细胞等距离地位于其外围, 两层之间的距离按 $1 \mu\text{m}$ 步长变化, 直至它们之间的距离为 $70 \mu\text{m}$)中的运输。根据中心对称性, 第二层中所有细胞中沉积的能量是一致的, 取其平均值即可。采用此方法可有效缩短模拟时间。

按照现在生物学理论, 细胞的靶区主要是它的 DNA, 也就是细胞核区域^[8]。按细胞模拟常规^[8], 放射性核素分别均匀位于细胞核、或细胞质、或细胞膜中。此外, 为和 Voxel 模型对比以获得细胞间液活性的影响, 还假设核素均匀位于整个细胞中, 因此 Sphere 模型需要 4 组数据: Nucl \leftarrow Nucl, Nucl \leftarrow Cyto, Nucl \leftarrow CS 和 Nucl \leftarrow Cell, 而 Voxel 模型仅需要 1 组数据: Nucl \leftarrow Voxel。通过 Voxel 模型与 Sphere 模型中的细胞源的比较, 量化细胞间液活性的影响。所有 S 因子位于一个单独的文本文件中, 自吸收 S 因子排在每套数据的第一个, 其它数据按 $1 \mu\text{m}$ 步长距离递增排列。

2.3 放射生物学量

第 i 个细胞的吸收剂量可看作由自吸收剂量 D_i^{self} 和交叉吸收剂量 D_i^{cross} 两部分组成:

$$D_i^{\text{total}} = D_i^{\text{self}} + \sum_{j=1, j \neq i}^{N_{\text{Cell}}} D_{i,j}^{\text{cross}}$$

根据 MIRD (Medical Internal Radiation Dose) 规定, 吸收剂量可表达为 S 因子与累积活性的乘积:

$$D_i^{\text{total}} = S_i^{\text{self}} \tilde{A}_i^{\text{self}} + \sum_{j=1, j \neq i}^{N_{\text{Cell}}} S_{i,j}^{\text{cross}} \tilde{A}_j^{\text{cross}}$$

细胞中放射性药物被吸收有一个过程, 假设活性先从零吸收到最大值, 然后随着放射性核素的衰变及药物的代谢, 活性呈指数性下降, 因此活性关于时间的规律可表达为^[11]

$$A_i(t) = A_{i,0} (e^{-\lambda_e t} - e^{-\lambda_{\text{eu}} t}),$$

其中, $A_{i,0}$ 是 i 细胞的初始活性, 它可以通过插值得到; λ_e 是有效清除 (clearance) 常量, 它由有效清除半衰期 T_e 通过 $\lambda_e = \ln 2 / T_e$ 得到; λ_{eu} 为有效吸收 (uptake) 常量, 它由有效吸收半增期 T_{eu} 通过 $\lambda_{\text{eu}} = \ln 2 / T_{\text{eu}}$ 得到。假设所有细胞的初始活性相同 (A_0),

则第 i 个细胞的总剂量可表示为

$$D_i^{\text{total}} = \frac{A_0(T_e - T_{\text{eu}})}{\ln 2} \times (S_i^{\text{self}} m_i^{\text{self}} + \sum_{j=1, j \neq i}^{N_{\text{Cell}}} S_{i,j}^{\text{cross}} m_j^{\text{cross}}). \quad (1)$$

SF 反映了细胞辐照后的生存概率。线性-平方模型(Linear-Quadratic formalism, 简称 LQ)是目前得到公认的可预测辐照细胞存活曲线的模型^[12]。它将细胞存活率作为剂量的函数,需要的可调参数最少,且其 α 和 β 参数分别对应不可修复和可修复成分的系数。

$$SF_i = e^{(-\alpha D_i^{\text{total}} - \beta G D_i^{\text{total}^2})},$$

其中, D_i^{total} 是第 i 个细胞(核)吸收的总剂量; G 是 Lea-Catcheside 剂量延长因子(dose-protraction factor); α 和 β 是反映生物体辐射敏感性的参数(Gy^{-1}); βG 反映了细胞对电离辐射的修复能力。

α 粒子具有高 LET、损伤力强,细胞对其损伤的修复能力差,故指数的第二项近似为 0。若辐射敏感性参数 α 取为癌细胞离体培养的平均值 0.35 Gy^{-1} (通常对于辐射较敏感的细胞取 0.5 Gy^{-1} , 迟钝的细胞取 0.2 Gy^{-1} ^[13])。

$$SF_i = e^{(-\alpha D_i^{\text{total}})}. \quad (2)$$

基于细胞 SF 可计算 TCP ^[14]:

$$TCP = \prod_D (1 - SF_D) N_D, \quad (3)$$

其中 N_D 为细胞群中吸收剂量为 D 的细胞的个数。生物有效剂量(Biologically Effective Dose, 简称 BED)是用于量化评估不同剂量沉积模式的生物效果的量^[15], 它可以通过细胞 SF_j 得到^[13]:

$$BED_i = -\frac{\ln(SF_i)}{\alpha}. \quad (4)$$

为比较两个不同剂量分布的生物等效性,在 BED_i 分布的基础上又引进了 EUD 的概念^[13]。若以 $P(\psi_i)$ 表示归一化后的 BED_j 分布,则

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln\left(\sum_i P(\psi_i) e^{-\alpha \psi_i} \Delta \psi_i\right), \quad (5)$$

其中 $(\sum_i P(\psi_i) e^{-\alpha \psi_i} \Delta \psi_i)$ 可以看作描述细胞群整体细胞生存分数的表达式。 EUD 是一个单一的数值,是不同分布之间实用的比较尺度^[13]。

2.4 放射生物学参数

本工作放射生物模拟参数参考了文献[4, 6]中的相关参数。其中, ^{211}At 物理半衰期(T_p)为 7.2 h, 生物学吸收半增期(T_u)为 1.8 d, 生物学清除半衰期(T_c)为 13 d, 有效吸收半衰期(T_{eu})和有效清除半衰期(T_{ec})可通过 $T_{\text{eu}} = (T_p T_u / (T_p + T_u))$, $T_{\text{ec}} = (T_p T_c / (T_p + T_c))$ 计算得到, 分别为 6.17 和 7.04 h。有效吸收常量(λ_u)和有效清除常量(λ_c)可通过 $\lambda_u = (\ln(2) / T_{\text{eu}})$, $\lambda_c = (\ln(2) / T_{\text{ec}})$ 计算得到, 分别为 0.112 和 0.098 h^{-1} 。

3 结果与讨论

3.1 细胞群大小的影响

为表现细胞群大小的影响,假设各细胞包含的初始活性相同(取 25 MBq/cm^3)。图 2 给出了 Sphere 模型与 Voxel 模型 TCP 和 EUD 随细胞群大小变化的规律。可见,在细胞活性相同的情况下,边长为 $14\text{--}22R_c$ ($84\text{--}132 \mu\text{m}$) 的细胞群 TCP 最高(图 2(a)), 这说明 ^{211}At 最适合治疗这一尺度的离散形分布的肿瘤。对于再大的细胞群, TCP 会随着细胞群的增大而下降,其中细胞核源下降最少,细胞面源下降最快,这说明为达到肿瘤控制,细胞质源和面源需要更大的活性浓度。这应归因于 ^{211}At α 粒子短的 CSDA 射程($\sim 70 \mu\text{m}$)和高的核源自吸收 S 因子(核源要比其它源高约一个量级)。细胞质源和面源 TCP 的变化也反映了 TCP 概念对剂量不足的敏感性,实际上按照 TCP 的泊松分布定义,只要有一个克隆细胞成活就可以使 TCP 降低至 37%。图 2(a) 也给出了不同大小的 Voxel 模型 TCP, 可见在此活性浓度下, TCP 变化很小(均大于 0.98), 这说明 TCP 概念在足剂量和过剂量情况下变化不明显。

从图 2(b) 可见, EUD 随细胞群增大而单调增加,这实际上是由 EUD 的定义(公式(4))所决定。随细胞群增大,包含的细胞数目增多,在活性浓度不变的情况下,细胞成活的概率越来越大(图 2(a))。因此总体上来讲, EUD 和 TCP 反映的变化是一致的,但是 EUD 概念更可清晰地表达不同模型与分布之间的差异。 EUD 常用于比较活性非均匀分布的影响,此结果表明用户在比较时一定要注意保持前后模型体积、形状的一致性。图 2(b) 还

表示 Voxel 模型 EUD 要较 Sphere 模型细胞源增加约 47% (由边长大于 $42R_c = 252 \mu\text{m}$ 的细胞群数据平均得到), 它反映了细胞间液活性的影响。Voxel 模型细胞活性量较 Sphere 模型增加 $\sim 90\%$, 两者相差 $\sim 40\%$, 这是因为这些活性离细胞核较远的缘故。

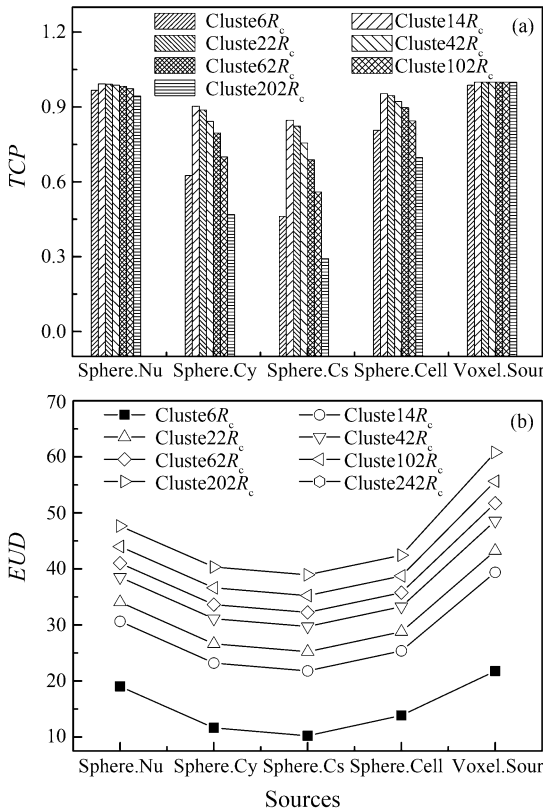


图 2 不同大小的细胞群模型比较
(a) TCP 和 (b) EUD

3.2 非均匀活性的影响

TRT 临床治疗中, 经常出现由于肿瘤内部坏死, 或放射性药物吸收时间不够, 而造成肿瘤内部活性不足或缺失。本工作研究了 51 层模型(边长为 $102R_c$) 内部不同程度活性缺失的影响。模型中心活性缺失部分也为立方体, 边长分别为: $48 \mu\text{m}$ ($8R_c$), $72 \mu\text{m}$ ($12R_c$), $84 \mu\text{m}$ ($14R_c$), $96 \mu\text{m}$ ($16R_c$) 和 $108 \mu\text{m}$ ($18R_c$)。假设细胞包含的初始活性分别为其均匀分布模型 $TCP = 0.90$ 所对应的活性, 即 Sphere 模型细胞核/质/面/细胞源所对应的活性分别为 22.5, 29, 31 和 $27 \text{ MBq}/\text{cm}^3$ 。Voxel 模型细胞源所对应的活性 $15.2 \text{ MBq}/\text{cm}^3$ 。

由图 3(a) 可见, 随细胞群内部活性缺失体积的增加, TCP 迅速降低, 其中细胞核源降低最快, 细

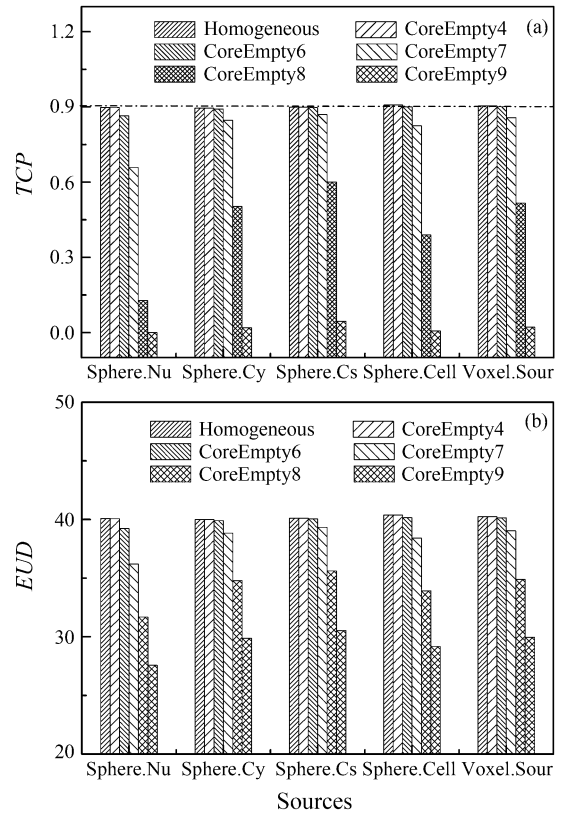


图 3 不同中空活性影响的 (a) TCP 和 (b) EUD 比较

胞面源降低最慢。从其 EUD 变化(图 3(a)) 来看, 在 $TCP = 0.90$ 所对应的活性情况下, 不同源的 EUD 基本上是一致的, 内部活性缺失对 EUD 的影响没有对 TCP 的显著。总体来讲, 当细胞群内部活性缺失部分边长小于 $12R_c$ (即 $72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m}$) 时, TCP 和 EUD 降低很少。但是当中空再增大影响就显著了。从其内部微观角度来看, 其均匀模型中具有最大 SF (后称 SF_{max}) 的细胞位于细胞群的顶点处, 当中空边长为 $8R_c$ (即 $48 \mu\text{m} \times 48 \mu\text{m} \times 48 \mu\text{m}$) 时, 无论是细胞核源, 还是细胞面源, 都可完全弥补。但是当中空边长为 $12R_c$ (即 $72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m}$) 时, 对于 Sphere 模型中细胞核源, 其中心部分边长为 $4R_c$ (即 $24 \mu\text{m} \times 24 \mu\text{m} \times 24 \mu\text{m}$) 内的, 8 个细胞的 SF 会超过其顶点处细胞的 SF_{max} 。而这种情况, 对于细胞质/面/细胞源和 Voxel 模型都是要到边长为 $14R_c$ (即 $84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m}$) 时才出现, 若以细胞群中其它处细胞的 SF 是否超过 SF_{max} 作为衡量肿瘤是否控制的标准, 则若活性聚集在细胞中心部分的小体积内, 其弥补活性不足的能力就要降低约两层细胞的尺度。

TRT 临床治疗中, 医师常常根据肿瘤体积大

小给药,因此本工作又模拟了在细胞群活性总量不变的情况下,中空活性缺失的影响。假设医师按照 Sphere 模型细胞源活性阈值(27 MBq/cm^3)或 Voxel 模型活性阈值(15.2 MBq/cm^3)给药,即

活性总量 = 细胞活性阈值 × 细胞群内细胞总个数, 则各种源的平均细胞活性是由活性总量除以非中空细胞数目得到的。仍以 51 层模型为例,其含有细胞数目为 51^3 个。

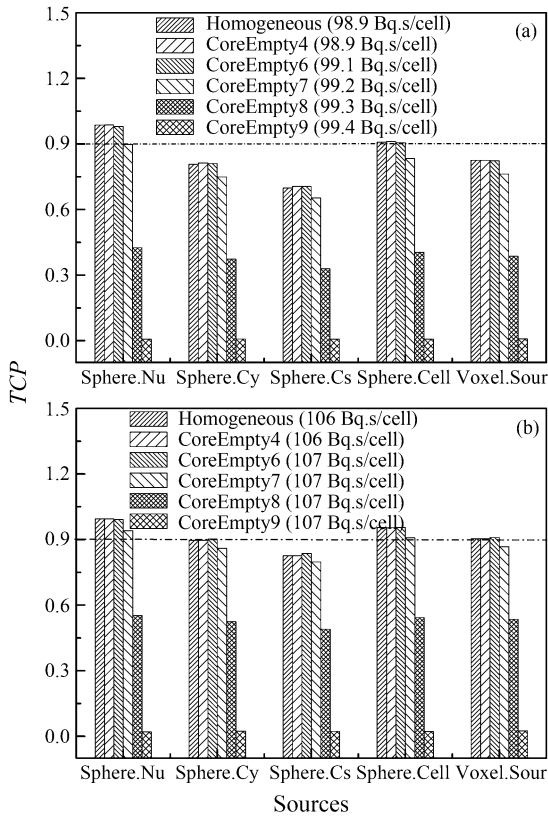


图 4 细胞群活性总量相同、不同分布的 TCP 比较
(a) Sphere 模型细胞源活性阈值, (b) Voxel 模型活性阈值;
图标括号中为累积单位细胞活性。

可见,若医师按照 Sphere 模型细胞源活性阈值(图 4(a))给药,则细胞核源弥补中空度增至边长为 $14R_c$ (即 $84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m}$),但细胞质源和面源都会引起剂量不足,而若这些活性弥散在细胞间液内(图 4(a) Voxel 源)也同样会引起剂量不足。若医师按照 Voxel 模型活性阈值(图 4(b))给药,则 Sphere 模型细胞核源和细胞源可弥补中空度边长为 $14R_c$ (即 $84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m} \times 84 \mu\text{m}$),细胞质源可弥补中空度边长为 $12R_c$ (即 $72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m}$),但是细胞面源会存在剂量不足。因此在

实际用药时,为保险起见应该按照细胞面源计算活性总量给药,这样即使有部分活性停留在细胞间液中仍可保证活性充足。但是活性过量也会造成周围正常组织的毒性,因此运输药物必须具有肿瘤细胞的高度亲和性。

4 总结

本工作基于细胞群模型,采用放射生物学方法,研究了放射性核素靶向治疗中细胞群大小对 EUD 和 TCP 的影响,并以宏观(EUD 和 TCP)与微观(SF)相结合的方法,量化分析了肿瘤中心活性缺失情况下所对应的特征。研究表明,在活性均匀分布的情况下, EUD 随细胞群(肿瘤)增大而增大。若考虑细胞间液活性的影响, EUD 还会增加 47%。当肿瘤内部活性缺失时,周围细胞的 ^{211}At α 粒子的交叉效应,对于核源最大可弥补边长为 4 层细胞(即 $48 \mu\text{m} \times 48 \mu\text{m} \times 48 \mu\text{m}$)的肿瘤活性中空,而其它源可弥补边长为 6 层细胞($72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m} \times 72 \mu\text{m}$)肿瘤活性中空。临床治疗中医师按照模拟结果参考给药时,应参考细胞面源的指导药量,以免由于用药不足而造成肿瘤控制的局部失败。

从方法论角度来看, EUD 和 TCP 反映的变化基本上是一致的, TCP 可以清晰地表现剂量足与不足时的差异,但是当剂量充足或过量情况下效果就要差些,它比较适合于治疗计划的制定。而 EUD 概念可清晰地表达不同模型与活性分布的差异,比较适合研究工作的需要。但用户在使用 EUD 比较活性非均匀分布的影响时,一定要注意保持前后模型体积、形状的一致性。SF 可以微观量化细胞复发的可能性大小,以保证治疗计划的可靠性。总之,评价治疗计划优劣的理想方法应是将宏观的 EUD 和 TCP 与微观的 SF 相结合进行分析。

参考文献 (References):

[1] Zan Liangbiao, Liu Ning, Yang Yuanyou, et al. Nuclear Techniques, 2006, 29(4): 279 (in Chinese).
(竺亮彪, 刘宁, 杨远友, 等. 核技术, 2006, 29(4): 279.)
[2] Tang Jun, Liu Ning, Yang Yuanyou, et al. Nuclear Techniques, 2002, 25(11): 973 (in Chinese).
(唐军, 刘宁, 杨远友, 等. 核技术, 2002, 25(11): 973.)
[3] Targeting α -emitter Radionuclide Therapy to Combat Cancer. <http://www.tarcc.org>.

- [4] Uusijärvi, Bernhardt P, Forssell-Aronsson E. *Phys Med Biol*, 2008, **53**: 4369.
- [5] Spaic R, Ilic R, Petrovic B, *et al.* *World J Nucl Med*, 2007, **6**: 45.
- [6] Kalogianni E, Flux G D, Malaroda A. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2007, **22**(1): 143.
- [7] Sastry K S R, Haydock C, Basha A M, *et al.* *Radiat Prot Do-sim*, 1985, **13**: 249.
- [8] Goddu S M, Rao D V, Howell R W. *J Nucl Med* 1994, **35**: 521.
- [9] A Toolkit for the Simulation of the Passage of Particles through Matter. <http://geant4.web.cern.ch/geant4>.
- [10] Incerti S, Zhang Q, Andersson F, *et al.* *Nucl Instr and Meth*, 2007, **B260**(1): 20.
- [11] Howell R W, Goddu S;M, Rao D V. *J Nucl Med*, 1994, **35**(11): 1861.
- [12] Fowler J F. *Phys Med Biol*, 2006, **51**: R263.
- [13] O'Donoghue J A. *J Nucl Med*, 1999, **40**(8): 1337.
- [14] Bernhardt P, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. *Med Phys*, 2003, **30**: 3227.
- [15] Dale R, Carabe-Fernandez A. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, **20**(1): 47.

Radiobiological Analyse based on Cell Cluster Models^{*}

LIN Hui^{1, 1)}, JING Jia¹, MENG Da-min¹, XU Yuanying¹, XU Liang-feng²

(1 *School of Electronic Science & Application Physics, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China;*

2 *School of Computer and Information, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China*)

Abstract: The influence of cell cluster dimension on *EUD* and *TCP* for targeted radionuclide therapy was studied using the radiobiological method. The radiobiological features of tumor with activity-lack in core were evaluated and analyzed by associating *EUD*, *TCP* and *SF*. The results show that *EUD* will increase with the increase of tumor dimension under the activity homogeneous distribution. If the extra-cellular activity was taken into consideration, the *EUD* will increase 47%. Under the activity-lack in tumor center and the requirement of $TCP=0.90$, the α cross-fire influence of ^{211}At could make up the maximum $(48\ \mu\text{m})^3$ activity-lack for Nucleus source, but $(72\ \mu\text{m})^3$ for Cytoplasm, Cell Surface, Cell and Voxel sources. In clinic, the physician could prefer the suggested dose of Cell Surface source in case of the future of local tumor control for under-dose. Generally *TCP* could well exhibit the effect difference between under-dose and due-dose, but not between due-dose and over-dose, which makes *TCP* more suitable for the therapy plan choice. *EUD* could well exhibit the difference between different models and activity distributions, which makes it more suitable for the research work. When the user uses *EUD* to study the influence of activity inhomogeneous distribution, he should keep the consistency of the configuration and volume of the former and the latter models.

Key words: tumor targeted radionuclide therapy; cell cluster model; radiobiological quantity; activity distribution

* **Received date:** 24 Nov. 2009; **Revised date:** 27 Jul. 2010

* **Foundation item:** National Natural Science Foundation for Young Scholars(10805012); National Natural Science Foundation of China (60872112); Fundamental Research Funds for the Central Universities(2010HGXJ0216); Science Research and Development Fund of Hefei University of Technology(2010HGXJ0075)

1) E-mail: huilin@hfut.edu.cn