

文章编号:1004-7220(2015)04-0311-07

# 放射治疗下实体肿瘤演变的数学模型和数值模拟

吕杰<sup>1</sup>, 曹金凤<sup>2</sup>, 吴洁<sup>3</sup>

(1. 上海健康医学院 医疗器械学院, 上海 201318; 2. 上海大学期刊社, 上海 200444;  
3. 上海交通大学 船舶海洋与建筑工程学院, 水动力国家重点实验室, 上海 200240)

**摘要:** **目的** 数值模拟研究放射治疗下放射敏感性系数、治疗频率、肿瘤细胞成熟年龄等因素对实体肿瘤放射治疗效果的影响。**方法** 建立放射治疗下实体肿瘤演变的连续-离散混合数学模型, 模型考虑肿瘤的微环境(氧、细胞外基质、基质降解酶)以及自身行为(增殖、凋亡、黏附)对肿瘤演变的影响, 并引入线性二次模型描述肿瘤对放射治疗的响应, 采用数值模拟方法模拟不同条件下肿瘤演变的过程, 评价放射治疗的疗效。**结果** 肿瘤的放射治疗效果与放射敏感性系数、肿瘤细胞成熟年龄正相关, 而在放射剂量总量不变的情况下, 高频治疗和低频治疗效果并没有特别明显的区别。**结论** 模拟结果与临床结果相吻合, 可为肿瘤放射治疗的理论及临床研究提供一种新的方法。

**关键词:** 实体肿瘤; 放射治疗; 数学模型; 数值模拟

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.04.311

## A mathematical model and numerical simulation for tumor growth under radiotherapy

LÜ Jie<sup>1</sup>, CAO Jin-feng<sup>2</sup>, WU Jie<sup>3</sup> (1. School of Medical Instrument, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 2. Periodicals Agency of Shanghai University, Shanghai 200444, China; 3. MOE Key Laboratory of Hydrodynamics, School of Naval Architecture, Ocean and Civil Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** **Objective** To study the effects of radiation sensitivity coefficient, frequency of treatment and mature age of tumor cells on therapeutic efficacy by numerical simulation. **Methods** A hybrid mathematical model for the growth of solid tumor under radiotherapy was established, with considering the influence of both tumor microenvironment (including oxygen, extracellular matrix and matrix-degrading enzymes) and tumor activities (including proliferation, apoptosis and adhesion) on tumor growth. The linear quadratic model was also introduced to depict tumor response to radiotherapy. The progresses of tumor growth under different conditions were simulated to assess the therapeutic efficacy. **Results** The therapeutic efficacy was better when the radiation sensitivity coefficient and mature age of tumor cells increased. When the total amount of the radiation dose was the same, the effects of treatments seemed no difference either with high frequency or low frequency. **Conclusions** The simulation results are consistent with the clinical results, which can provide a new method for the theoretical and clinical research on tumor radiotherapy.

**Key words:** Solid tumor; Radiotherapy; Mathematical model; Numerical simulation

收稿日期:2014-08-27; 修回日期:2014-10-20

基金项目:国家自然科学基金项目(11102113), 上海市晨光计划资助项目(13CGB09), 上海交通大学“SMC-晨星青年学者奖励计划”B类项目(13X100010070), 上海医疗器械高等专科学校科研启动基金项目(EI02001400130)。

通信作者:曹金凤, E-mail: jfcao@shu.edu.cn。

实体肿瘤演变的过程十分复杂,既包括肿瘤细胞之间的相互作用、肿瘤细胞与细胞外间质的相互作用,也需要考虑肿瘤细胞自身的增殖和凋亡,还涉及营养的输运等,仅通过生物学实验很难考察在肿瘤演变过程中个别因素的作用。因此,为便于研究某一因素或某几种因素组合对实体肿瘤演变的影响,更好地了解肿瘤演变的过程和发展趋势,改进治疗的策略,有必要借助数学模型工具研究肿瘤的演变,采用数值模拟方法来达到上述目的。

近20年来有很多涉及肿瘤演变的数学模型和数值模拟方面的研究,现已逐渐成为数学肿瘤学领域中一个重要的研究方向。肿瘤演变的数学模型可分为以下3类:①连续模型。在较大的空间尺度计算肿瘤细胞密度,模拟肿瘤演变。由于连续模型几乎不考虑肿瘤细胞自身在生命周期中的一些随机性行为(如增殖、凋亡和迁移等),故在进行数值模拟时计算量较少,但采用这种方法很难从分子水平了解肿瘤细胞的行为<sup>[14]</sup>。②离散模型。着重研究单个肿瘤细胞的迁移、增殖以及细胞-细胞和细胞-细胞外间质的相互作用,根据单个肿瘤细胞当前所处的状态来模拟其演变过程。这种方法计算量非常大,并且忽略了肿瘤微环境(如氧浓度、葡萄糖浓度、pH值等)对肿瘤演变的影响<sup>[5-8]</sup>。③连续-离散的混合模型。结合了上述两类模型的优点,用基于反应-扩散系统方程的连续模型控制肿瘤微环境中化学物质的变化过程,以及基于随机漫步原理的离散元胞自动机模型描述细胞移动和相互作用,能更有效地模拟肿瘤演变,在治疗策略的设计及疗效评估方面也得到诸多应用,已逐渐成为数学肿瘤学领域一种引人注目的研究手段<sup>[9-15]</sup>。

本课题组采用连续-离散混合模型在肿瘤演变的数值模拟领域已经开展了许多研究,如肿瘤血管生成的数学模型<sup>[16-18]</sup>、血管生成与肿瘤演变耦合的数学模型<sup>[19-20]</sup>、抗血管生成治疗下肿瘤演变的数学模型<sup>[21]</sup>、p27基因调控下肿瘤演变的数学模型<sup>[22]</sup>等。本文在前期研究的基础上,引入线性二次(linear-quadratic, LQ)模型描述肿瘤对放射治疗的响应,建立肿瘤演变与放射治疗相结合的数学模型,探索放射敏感性系数、治疗频率、肿瘤细胞生长周期等因素对实体肿瘤放射治疗效果的影响。

## 1 数学模型

### 1.1 组织层面

考虑血管初期肿瘤生长的4个重要变量<sup>[20]</sup>:肿瘤细胞密度  $n(x, t)$ 、细胞外基质(ECM)浓度  $f(x, t)$ 、基质降解酶(MDE)浓度  $m(x, t)$  以及氧浓度  $c(x, t)$ 。它们满足如下关系:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{D_n \nabla^2 n}^{\text{随机运动}} - \overbrace{\chi \nabla \cdot (n \nabla f)}^{\text{趋触运动}} \quad (1)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \overbrace{\delta m f}^{\text{降解}} \quad (2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{D_m \nabla^2 m}^{\text{扩散}} + \overbrace{\mu n}^{\text{产生}} - \overbrace{\lambda m}^{\text{自然消耗}} \quad (3)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \overbrace{D_c \nabla^2 c}^{\text{扩散}} - \overbrace{\gamma n}^{\text{肿瘤消耗}} - \overbrace{\alpha c}^{\text{自然消耗}} \quad (4)$$

肿瘤细胞的运动主要分为自由扩散和趋触性作用两部分。式(1)中,  $D_n$  为肿瘤细胞扩散系数,  $\chi$  为肿瘤细胞趋触系数; MDE能降解ECM; 式(2)中,  $\delta$  为ECM降解率; MDE由肿瘤细胞分泌,或由肿瘤细胞激活活性,扩散到组织中,并经历自然消耗; 式(3)中,  $D_m$  为MDE扩散系数,  $\mu$  为MDE产生率,  $\lambda$  为MDE消耗率; 氧由肿瘤细胞附近的毛细血管释放,以扩散运动为主,能被肿瘤消耗,并经历自然消耗; 式(4)中,  $D_c$  为氧扩散系数,  $\gamma$  为肿瘤耗氧率,  $\alpha$  为自然耗氧率。

对式(1)~(4)进行无量纲化。通常无血管期肿瘤半径为1~2 mm, 本文模拟对象为血管初期肿瘤,其半径会在无血管期的基础上进一步增大,故取空间尺度  $L=1$  cm, 时间尺度  $\tau=16$  h(细胞分裂周期一般为8~24 h)。设肿瘤细胞密度特征量  $n^0$ 、ECM密度特征量  $f^0$ 、MDE浓度特征量  $m^0$  及氧浓度特征量  $c^0$ , 则无量纲量分别为:

$$\tilde{n} = \frac{n}{n^0}, \quad \tilde{f} = \frac{f}{f^0}, \quad \tilde{m} = \frac{m}{m^0}$$

$$\tilde{c} = \frac{c}{c^0}, \quad \tilde{x} = \frac{x}{L}, \quad \tilde{\tau} = \frac{t}{\tau}$$

分别代入式(1)~(4), 得到无量纲方程组(省去上标):

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} = \overbrace{d_n \nabla^2 \tilde{n}}^{\text{随机运动}} - \overbrace{\rho \nabla \cdot (\tilde{n} \nabla \tilde{f})}^{\text{趋触运动}} \quad (5)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \overset{\text{降解}}{\eta m f} \quad (6)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \overset{\text{扩散}}{d_m \nabla^2 m} + \overset{\text{产生}}{\chi n} - \overset{\text{自然消耗}}{\sigma m} \quad (7)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \overset{\text{扩散}}{d_c \nabla^2 c} - \overset{\text{肿瘤消耗}}{\omega n} - \overset{\text{自然消耗}}{\phi c} \quad (8)$$

式中:

$$d_n = \frac{\tau D_n}{L^2}, \quad \rho = \frac{\tau \chi f^0}{L^2}, \quad \eta = \tau m^0 \delta$$

$$d_m = \frac{\tau D_m}{L^2}, \quad \chi = \frac{\tau \mu n^0}{m^0}, \quad \sigma = \tau \lambda$$

$$d_c = \frac{\tau D_c}{L^2}, \quad \omega = \frac{\tau n^0 \gamma}{c^0}, \quad \phi = \tau \alpha$$

以上参数均为正。由于肿瘤细胞在不同的氧浓度环境中生理表现有差异,具体体现为随着氧浓度的升高,肿瘤细胞的趋触运动更显著、耗氧速率更快、产生 MDE 速率更快,故认为  $\rho$ 、 $\omega$ 、 $\chi$  的值与氧浓度相关,并假定满足如下线性关系:

$$\rho = (3c + 0.7) \rho_{\text{std}}$$

$$\omega = (3c + 0.7) \omega_{\text{std}}$$

$$\kappa = (3c + 0.7) \kappa_{\text{std}}$$

由于氧浓度的变化范围是 0~1,且设定在极度缺氧状态( $c < 0.1$ )下,肿瘤细胞死亡。因此,在缺氧状态( $c = 0.1$ )下, $\rho$ 、 $\omega$ 、 $\kappa$  的值分别等于标准值  $\rho_{\text{std}}$ 、 $\omega_{\text{std}}$ 、 $\kappa_{\text{std}}$ ;而在富氧状态( $c = 1.0$ )下, $\rho$ 、 $\omega$ 、 $\kappa$  的值分别提高到标准值的 3.7 倍,即  $3.7\rho_{\text{std}}$ 、 $3.7\omega_{\text{std}}$ 、 $3.7\kappa_{\text{std}}$ 。

## 1.2 细胞层面

考虑单个肿瘤细胞在移动的过程中,自身所经历的一些生理进程,包括:①增殖。母细胞达到成熟年龄后,由母细胞增殖产生两个子细胞。②突变。p53 基因突变会引起细胞程序性凋亡的失控,从而对细胞的增殖失去控制,导致细胞癌变。假设每个肿瘤细胞在每个生长周期中均有 0.1 的概率会发生 p53 基因突变<sup>[11]</sup>。③死亡。肿瘤细胞在极度缺氧环境中会死亡,将触发细胞死亡的氧浓度阈值设为 0.1(初始氧浓度为 1)。此外,若细胞在生长周期内没有发生 p53 基因突变,则自动引发细胞程序性凋亡机制。④细胞间黏附。肿瘤细胞除了通过自由扩散和趋触性作用进行运动外,还考虑由于细胞与细胞间黏附作用而引起的肿瘤细胞迁移。假设每个细

胞有一个自身的黏附值  $A_i$ ,即它可黏附的相邻细胞个数。只有在此细胞周围的细胞数  $A_e > A_i$  的情况下,该细胞才可以迁移,否则设定为原地静止。

由于在氧气充足的条件下,肿瘤细胞的增殖速度会加快,故设定母细胞的成熟年龄  $T = (-0.55c + 1.055)\tau$ 。即在缺氧条件( $c = 0.1$ )下,母细胞需经过 16 h 才能达到成熟年龄,进行增殖;而在富氧条件( $c = 1.0$ )下,母细胞只需经过约 8 h 就能达到成熟年龄。另外,肿瘤在氧气充足的条件下,其向外扩张的能力增强,故假定  $c < 0.4$  时,  $A_i = 3$ ;  $0.4 \leq c < 0.7$  时,  $A_i = 2$ ;  $0.7 \leq c \leq 1.0$  时,  $A_i = 1$ 。

## 1.3 放射治疗

放射治疗对增殖肿瘤细胞的杀伤发生在有丝分裂阶段,而处于有丝分裂期后的细胞将很可能幸存下来。描述肿瘤对放射治疗响应通常应用线性二次模型<sup>[23]</sup>:

(1) 增殖肿瘤细胞存活率满足

$$S(D) = \exp(-aD - bD^2) \quad (9)$$

式中: $a$  和  $b$  为放射敏感系数,单位分别为  $\text{Gy}^{-1}$  和  $\text{Gy}^{-2}$ ;  $D$  为放射剂量。在肿瘤组织接受一次放射治疗后,由  $S(D)$  随机决定各个增殖肿瘤细胞的存活。在受到放射治疗杀伤的增殖肿瘤细胞中有 30% 处于亚致死状态,能在细胞的 G2 期自我修复,在正常细胞周期中形成一定的延迟。为简单起见,在接受放射治疗后,将这类亚致死状态的细胞年龄调至 0 h,而将受到放疗致命杀伤且无法自我修复的增殖肿瘤细胞设定为坏死细胞。

(2) 缺氧肿瘤细胞对放疗剂量相对不敏感,在剂量  $D$  下缺氧细胞的存活率满足

$$S(D) = \exp\left[-a \frac{D}{\text{OER}} - b \left(\frac{D}{\text{OER}}\right)^2\right] \quad (10)$$

式中:OER 为氧增比,缺氧肿瘤细胞由  $S(D)$  随机决定存活与否。

## 1.4 模拟过程

模拟区域为  $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ ,均分为  $200 \times 200$  格点。空间步长  $\Delta x = \Delta y = 0.005$ ,时间步长  $\Delta t = 0.002$ 。模拟区域采用无流动边界条件,即肿瘤细胞、ECM、MDE 以及氧均被固定在区域内,模拟区域边界处均匀设置 12 个血管点,与血管期肿瘤的实际血管分布密度相比,模型中的血管点显然偏少,故设血

管点处氧浓度始终为 1.0,并将氧扩散系数调高 10 倍,使模型中氧分布更接近实际。初始时刻在区域中心分布 81 个肿瘤细胞,随机赋予年龄(0~16 h),各网格点 ECM 浓度分别设置为 0~1 的随机数, MDE 浓度均为 0,氧浓度均为 0.2,并在未接受放射治疗的情况下,先行执行 25 000 个时间步,得到治疗初期肿瘤的形态和微环境状态。本文对放射治疗的数值模拟均在该肿瘤(下文简称为初始肿瘤)的基础上进行。

部分用于模拟的无量纲量分别为<sup>[20]</sup>:

$$d_n = 5 \times 10^{-6}, \quad d_m = 5 \times 10^{-6}$$

$$d_c = 5 \times 10^{-3} \text{ (肿瘤细胞外)}$$

$$d_c = 2.5 \times 10^{-3} \text{ (肿瘤细胞内)}$$

$$\rho_{std} = 0.01, \quad \eta = 50$$

$$\kappa_{std} = 1, \quad \sigma = 0, \quad \omega_{std} = 0.6, \quad \phi = 0.05$$

对方程(5)的离散采用 5 点中心差分格式,以每项前的系数来表示在当地微环境影响下单个细胞的移动概率。

采用 FTCS 差分格式离散方程(5)得:

$$n_{i,j}^{q+1} = n_{i,j}^q P_0 + n_{i+1,j}^q P_1 + n_{i-1,j}^q P_2 + n_{i,j+1}^q P_3 + n_{i,j-1}^q P_4$$

其中:肿瘤细胞的运动方向由  $P_0 \sim P_4$  5 个系数决定,它们和肿瘤细胞运动方向(静止  $P_0$ 、向左  $P_1$ 、向右  $P_2$ 、向下  $P_3$  和向上  $P_4$ )的概率成比例。具体形式如下:

$$P_0 = 1 - \frac{3d_n \Delta t}{(\Delta x)^2} - \frac{\rho \Delta t}{(\Delta x)^2} (f_{i+1,j}^q + f_{i-1,j}^q -$$

$$4f_{i,j}^q + f_{i,j+1}^q + f_{i,j-1}^q)$$

$$P_1 = \frac{d_n \Delta t}{(\Delta x)^2} - \frac{\rho \Delta t}{4(\Delta x)^2} (f_{i+1,j}^q - f_{i-1,j}^q)$$

$$P_2 = \frac{d_n \Delta t}{(\Delta x)^2} + \frac{\rho \Delta t}{4(\Delta x)^2} (f_{i+1,j}^q - f_{i-1,j}^q)$$

$$P_3 = \frac{d_n \Delta t}{(\Delta x)^2} - \frac{\rho \Delta t}{4(\Delta x)^2} (f_{i,j+1}^q - f_{i,j-1}^q)$$

$$P_4 = \frac{d_n \Delta t}{(\Delta x)^2} + \frac{\rho \Delta t}{4(\Delta x)^2} (f_{i,j+1}^q - f_{i,j-1}^q)$$

其中:下标  $i, j$  和上标  $q$  分别表示二维网格中的具体空间位置和时间步。

求解后可得到区域内各点上的肿瘤细胞密度值。考虑单个细胞的层面,故以逻辑函数表示格点上的肿瘤细胞,即以  $n = 1$  表示此格点上有肿瘤细胞

(密度不为 0),否则  $n = 0$ 。

肿瘤放射治疗的数值模拟过程如图 1 所示。

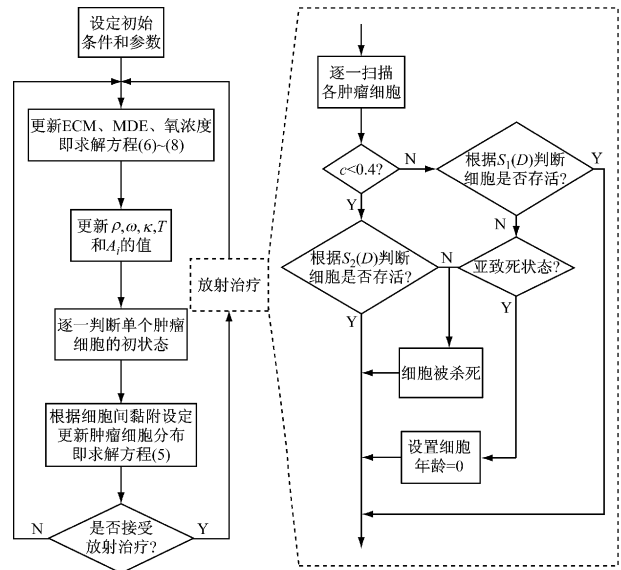


图1 肿瘤放射治疗的数值模拟过程

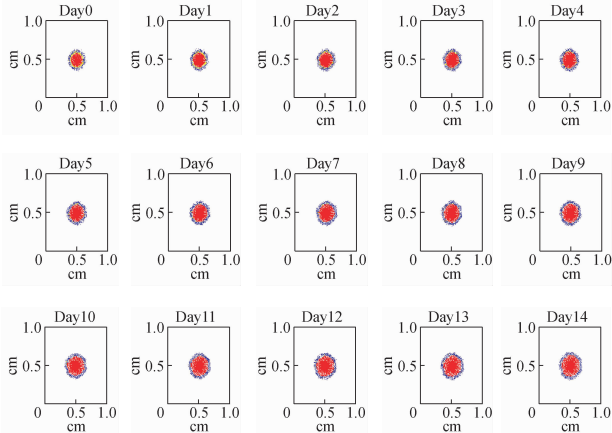
Fig.1 Numerical simulation process of tumor growth under radiotherapy

## 2 模拟结果

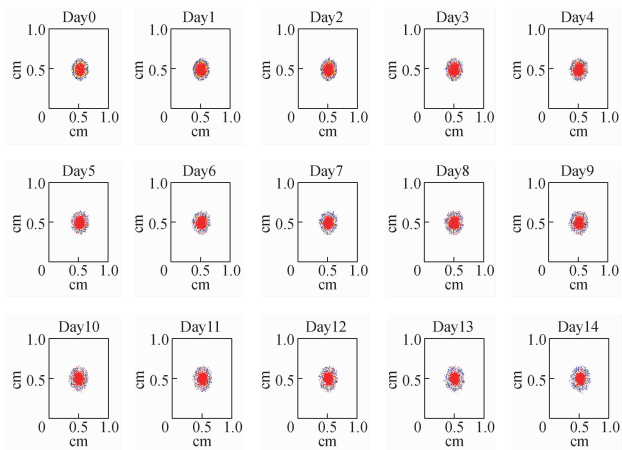
### 2.1 放射治疗下实体肿瘤的演变

针对初始肿瘤进行标准放射治疗模式的数值模拟。放射治疗以 7 d 为 1 个周期,前 5 d 每天治疗 1 次,后 2 d 暂停治疗,  $D = 2 \text{ Gy/d}$ ,  $a = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $b = 0.03 \text{ Gy}^{-2}$ ,模拟时长为 14 d。图 2 分别为接受标准放射治疗和不接受放射治疗时肿瘤演变的数值模拟结果。其中蓝色表示增殖细胞,黄色表示休眠细胞,红色表示死亡细胞。在不接受放射治疗的情况下,处于肿瘤边缘的增殖细胞向周围扩张,导致肿瘤的体积逐日增大,这一过程在前期的工作中已有详细阐述<sup>[20]</sup>。而在接受标准放射治疗的情况下,增殖细胞不断被杀死。第 5~8 d 以及第 8~12 d,肿瘤边缘区域的死亡细胞数量出现明显增加,使肿瘤体积得到有效控制,同时随着肿瘤外部增殖细胞的死亡,微环境中的氧能够进一步向肿瘤内部扩散,使原本处于肿瘤内部区域的部分缺氧肿瘤细胞重新获得足够的氧,脱离缺氧状态,导致这部分肿瘤细胞对放射的敏感性变强,继而也出现死亡,故肿瘤细胞死亡总体上呈现出由外向内的发展趋势。而随着肿瘤

细胞的不断死亡,也使原来处于肿瘤内部区域的休眠细胞重新获得增殖空间,转变为增殖细胞,故接受放射治疗后,肿瘤细胞中增殖细胞所覆盖的区域面积远比不接受放射治疗时要大得多。



(a) 不接受放射治疗



(b) 接受标准放射治疗

图2 实体肿瘤演变的数值模拟结果

Fig.2 Numerical simulation results of solid tumor growth

(a) Without radiotherapy, (b) Under radiotherapy

图3所示为实体肿瘤半径随时间的变化情况。为了便于与肿瘤临床放射治疗后的半径变化进行比较,按周拟合数值模拟结果。对于不同类型肿瘤(食道癌<sup>[24]</sup>、肺癌<sup>[25]</sup>、宫颈癌<sup>[25]</sup>)和不同患者,接受放疗后肿瘤半径的绝对变化量会有所差异,但总体趋势相似。此外,该结果与其他肿瘤放射治疗模型<sup>[26-27]</sup>的模拟结果也较为接近,故本文提出的数学模型和数值模拟结果是可信的。从图3中还注意到,当暂停接受放射治疗时,肿瘤半径会明显增大,

这是由肿瘤自身增殖造成;并且,由于放射治疗后增殖细胞的数量有所增加,部分肿瘤细胞的死亡又为肿瘤细胞增殖留下足够的空间,导致肿瘤细胞增殖率提高,故第6、7 d肿瘤半径增长较快,这也会对下一周的放射治疗疗效产生影响。在放射致死率不能显著提高而增殖率却明显提高的情况下,肿瘤细胞的总体死亡率会降低,从而降低疗效。

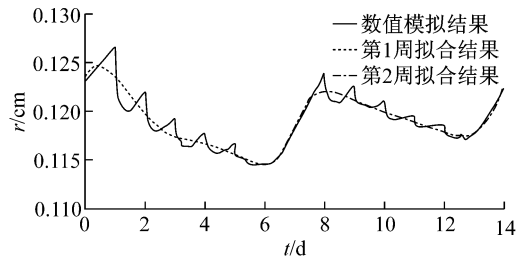


图3 实体肿瘤半径随时间的变化情况

Fig.3 Changes of solid tumor radius with time

## 2.2 部分参数或条件对放射治疗实体肿瘤结果的影响

实体肿瘤放射治疗效果受多种因素的影响,从放射敏感性系数、治疗频率、肿瘤细胞成熟年龄三方面入手,研究上述参数或条件对放射治疗实体肿瘤结果的影响。

**2.2.1 放射敏感性系数** 对初始肿瘤进行放射治疗数值模拟,放射治疗以7 d为1个周期,前5 d每天治疗1次,后2 d暂停治疗, $D = 2 \text{ Gy/d}$ ,  $a = 0.2$ 、 $0.3$ 、 $0.4 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $b = 0.03 \text{ Gy}^{-2}$ ,模拟时长均为14 d。

图4(a)所示为在不同放射敏感性系数条件下实体肿瘤半径随时间的变化情况。结果表明,放射治疗实体肿瘤的疗效与该肿瘤对放射治疗的敏感性密切相关。如放射敏感性系数较低,则肿瘤细胞的死亡率会降低;当肿瘤细胞的增殖率大于死亡率时,肿瘤将持续增大,在这种情况下,放射治疗虽仍能抑制肿瘤的发展速度,但离杀死肿瘤这一目标渐行渐远。反之,如放射敏感性系数较高,则有利于杀死肿瘤细胞,控制肿瘤的大小。从这组模拟结果来看,并不是所有肿瘤细胞均适合采用放射治疗的手段,应充分考虑肿瘤细胞对放射的敏感性。

**2.2.2 治疗频率** 对初始肿瘤进行放射治疗数值模拟,采用3种不同的治疗频率,均以7 d作为1个治疗周期。第1种治疗方法为高频治疗:前6 d每

天治疗1次,最后1 d 暂停治疗,  $D = (5/3) \text{ Gy/d}$ ;第2种治疗方法是标准治疗:前5 d 每天治疗1次,后2 d 暂停治疗,  $D = 2 \text{ Gy/d}$ ;第3种治疗方法是低频治疗:前4 d 每天治疗1次,后3 d 暂停治疗,  $D = 2.5 \text{ Gy/d}$ 。无论采用何种治疗方法,每周接受放射治疗的总剂量均是  $10 \text{ Gy}$ ,  $a = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $b = 0.03 \text{ Gy}^{-2}$ ,模拟时长均为14 d。

图4(b)所示为在不同治疗频率情况下实体肿瘤半径随时间的变化情况。结果显示,采用低频治疗,由于单次剂量增大,导致每次杀死的肿瘤细胞较多,肿瘤体积会出现明显减小。但由于在低频治疗的1个治疗周期中有3 d 暂停治疗,在这3 d 内,肿瘤的体积又会出现明显增加,在整个治疗周期内,肿瘤体积的变化幅度较大。反观高频治疗,虽然单次剂量减少,导致每次杀死的肿瘤细胞不及低频治疗,并且在1个治疗周期里杀死的肿瘤细胞总量也不及低频治疗,但由于高频治疗每个周期里只有1 d 暂停治疗,肿瘤细胞在这1 d 的增殖数量较少,故总体上高频和低频治疗效果并没有特别明显的区别。从这组模拟结果来看,不同治疗频率所得到的治疗效果比较接近,虽然单次放射剂量各有不同,但治疗效果与单次放射剂量之间没有直接关系,而可能与1

个治疗周期内的总剂量有关。考虑到在本文模拟中高频治疗时单次剂量较少,低于标准治疗的单次剂量,若能适当提高,使1个治疗周期内的总剂量增加,也许能对疗效产生一些正面作用。

**2.2.3 肿瘤细胞成熟年龄** 对初始肿瘤进行放射治疗数值模拟,设定肿瘤细胞的成熟年龄分别为8、16和24 h。放射治疗以7 d 为1个周期,前5 d 每天治疗1次,后2 d 暂停治疗,  $D = 2 \text{ Gy/d}$ ,  $a = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $b = 0.03 \text{ Gy}^{-2}$ ,模拟时长为14 d。

图4(c)所示为当肿瘤成熟年龄不同时,采用相同放射治疗方法得到的实体肿瘤半径随时间的变化情况。结果发现,当肿瘤细胞的成熟年龄较小时,治疗效果不理想,主要体现在肿瘤细胞增殖的速率过快,这是因为肿瘤细胞的成熟年龄越小,在相等的时间内,增殖的次数就越多,当新生的肿瘤细胞数量接近或者大于被放射治疗杀死的肿瘤细胞数量后,就会出现如图中蓝色曲线所描述的情况。反之,如果肿瘤细胞的成熟年龄越大,则其增殖的速率就越慢,疗效也就越显著。从这组模拟结果可知,肿瘤细胞的成熟年龄将直接影响放射治疗的疗效,成熟年龄较小的细胞不适合采用放射治疗的手段。

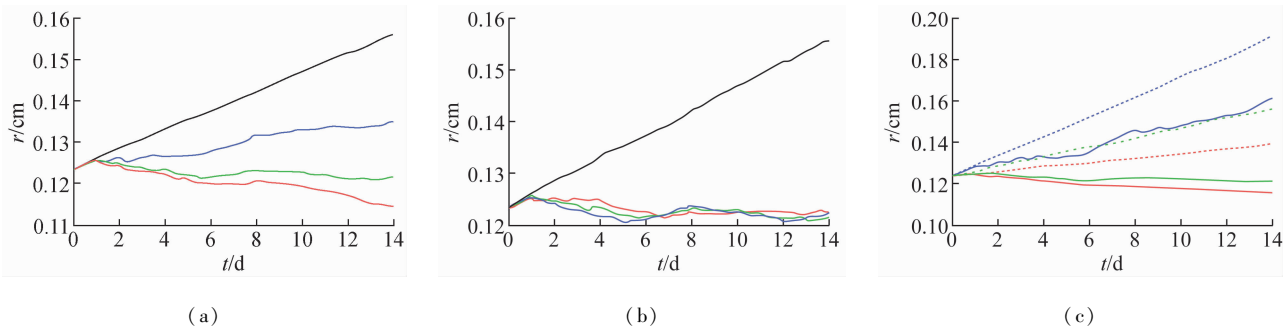


图4 不同条件下实体肿瘤半径随时间的变化情况 (a) 未经治疗,  $a = 0.2 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $a = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $a = 0.4 \text{ Gy}^{-1}$  (分别由黑色、蓝色、绿色、红色曲线表示), (b) 未经治疗、低频治疗、标准治疗、高频治疗 (分别由黑色、蓝色、绿色、红色曲线表示), (c) 接受放射治疗、未接受放射治疗 (分别由实线和虚线表示,其中蓝色表示  $\tau = 8 \text{ h}$ 、绿色表示  $\tau = 16 \text{ h}$ 、红色表示  $\tau = 32 \text{ h}$ )

Fig. 4 Variation of solid tumor radius with time under different conditions (a) Without radiotherapy,  $a = 0.2 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $a = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $a = 0.4 \text{ Gy}^{-1}$ , (b) Without radiotherapy, under low frequency therapy, under standard frequency therapy, under high frequency therapy, (c) Under radiotherapy, without radiotherapy

### 3 讨论

放射治疗下肿瘤细胞的存活率与肿瘤细胞所处微环境的氧浓度相关。其中,氧一方面从肿瘤周围

的血管中扩散出来,一方面又被肿瘤细胞消耗,而肿瘤细胞一方面在增殖、迁移,一方面又会因缺氧或接受放射治疗而死亡。考虑到氧、肿瘤细胞、放射效果三者之间的复杂关系,许多放射治疗实体肿瘤的数

学模型在建模过程中会对其中之一进行人为限定。例如,梁保辉等<sup>[27]</sup>假定肿瘤细胞中缺氧细胞占比20%;Borkenstein等<sup>[26]</sup>认为肿瘤细胞增殖率和肿瘤体积有关,肿瘤越大,增殖率越小,并假设了相应的关系式;Wang等<sup>[25]</sup>则从临床放射治疗的结果入手,事先规定放射治疗时肿瘤体积减半所需的时间。

而本文所提出的放射治疗下实体肿瘤演变的连续-离散混合数学模型,在考虑肿瘤的微环境(氧、细胞外基质、基质降解酶)以及自身行为(增殖、凋亡、黏附)对肿瘤演变影响的同时,结合了描述肿瘤对放射治疗响应的线性二次模型,将肿瘤微环境、肿瘤细胞、放射效果三者进行耦合,采用数值模拟方法呈现肿瘤在放射治疗下的演变过程,并且模拟结果与临床结果相吻合。利用该数学模型,可以模拟不同放射治疗条件下肿瘤大小的变化,为肿瘤放射治疗的相关研究提供一种新的方法。同时,针对不同放射敏感性系数、治疗频率、肿瘤细胞成熟年龄等因素,对实体肿瘤放射治疗的影响进行比较和分析,为改进放射治疗方式提供参考依据。不足的是,建立数学模型时,仅在模拟区域内设置了几个固定的血管点来实现肿瘤的微血管网络,而实际上肿瘤生长和肿瘤微血管网络的生成也是一个互相耦合的过程,故在后续工作中可对此加以改进,考虑微血管随肿瘤生长而出现的位置及数量上的变化,使模型更加符合实际。

参考文献:

[1] Araujo RP, McElwain D. A linear-elastic model of anisotropic tumor growth [J]. *Eur J Appl Math*, 2004, 15(3): 365-384.

[2] Araujo RP, McElwain DLS. A mixture theory for the genesis of residual stress in growing tissues I: A general formulation [J]. *SIAM J Appl Math*, 2005, 65(4): 1261-1284.

[3] Araujo RP, McElwain DLS. A mixture theory for the genesis of residual stress in growing tissues II: Solutions to the biphasic equations for a multicell spheroid [J]. *SIAM J Appl Math*, 2005, 66(2): 447-467.

[4] Chaplain MAJ, Lolas G. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: The role of the urokinase plasminogen activation system [J]. *Math Modell Methods Appl Sci*, 2005, 15(11): 1685-1734.

[5] Drasdo D, Kree R, McCaskill JS. Monte Carlo approach to

tissue-cell populations [J]. *Phys Rev E*, 1995, 52(6): 6635-6657.

[6] Turner S, Sherratt JA. Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended Potts model [J]. *J Theor Biol*, 2002, 216(1): 85-100.

[7] Alarcon T, Byrne HM, Maini PK. A cellular automaton model for tumour growth in homogeneous environment [J]. *J Theor Biol*, 2003, 225(2): 257-274.

[8] Lee DS, Rieger H. Flow correlated percolation during vascular remodeling in growing tumors [J]. *Phys Rev Lett*, 2006, 96(5): 058104.

[9] Ferreira SC, Martins ML, Vilela MJ. Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor [J]. *Phys Rev E*, 2002, 65(2): 021907.

[10] Jiang Y, Pjesivac-Grbovic J, Cantrell C, et al. A multi-scale model for avascular tumor growth [J]. *Biophys J*, 2005, 89(6): 3884-3894.

[11] Anderson ARA. A hybrid mathematical model of solid tumor invasion: The importance of cell adhesion [J]. *Math Med Biol*, 2005, 22(2): 163-186.

[12] Anderson ARA, Weaver AM, Cummings PT, et al. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment [J]. *Cell*, 2006, 127(5): 905-915.

[13] Gerlee P, Anderson ARA. An evolutionary hybrid cellular automaton model of solid tumor growth [J]. *J Theor Biol*, 2007, 246(4): 583-603.

[14] KIM Y, Stolarska MA, Othmer HG. A hybrid model for tumor spheroid growth in vitro I: Theoretical development and early results [J]. *Math Models Meth Appl Sci*, 2007, 17(S1): 1773-1798.

[15] Ramis-Conde I, Chaplain MAJ, Anderson ARA. Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue [J]. *Math Comput Model*, 2008, 47(5-6): 533-545.

[16] 蔡彦, 古娜, 张洪一, 等. 基质力学环境影响下实体肿瘤血管生成的二维数值模拟 [J]. *医用生物力学*, 2008, 23(6): 434-440.

Cai Y, Gu N, Zhang HY, et al. Numerical simulation of tumor-induced angiogenesis incorporating mechanical effects in matrix [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(6): 434-440.

[17] 吴洁, 许世雄, 龙泉, 等. 实体肿瘤内微循环及药物传递的三维数值模拟 [J]. *医用生物力学*, 2010, 25(2): 129-135.

Wu J, Xu SX, Long Q, et al. Three dimensional numerical simulation of microcirculation and drug delivery in solid tumors [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(2): 129-135.

[18] 吴洁, 许世雄, 龙泉, 等. 肿瘤微循环血管网的数值模拟及后期处理 [J]. *医用生物力学*, 2010, 25(2): 136-142.