

基于Gompertz模型肿瘤放疗分析与模拟

洪文松, 张力, 陈兵锋, 李桢, 黄凯玲
广东省第二人民医院放疗科, 广东 广州 510317

【摘要】目的:通过借鉴经典Gompertz肿瘤生长数学模型,构建肿瘤放疗的分次放疗模型,探讨基于模型的肿瘤放疗个体化优化。**方法:**分析经典Gompertz肿瘤生长模型,选择合适的参数,构建分次放疗模型,并利用计算机模拟,从基本模型、单次放疗、分次放疗等方面进行分析,讨论单次剂量、分次剂量以及 α/β 值对放疗效果的影响。**结果:**整体模型均能稳定运行并收敛到稳定的结果。模拟结果显示放疗剂量和 α/β 值均对放疗效果影响明显,需要大量精确的数据支持以实现放疗的个体化优化。**结论:**基于Gompertz肿瘤生长数学模型的放疗模型能在一定程度上模拟放射治疗的疗效,为指导放疗个体化优化提供理论上的指导。

【关键词】Gompertz模型;分次放疗模型;放疗优化;肿瘤

【中图分类号】R730.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)01-0005-04

Gompertz model-based tumor radiotherapy analysis and simulation

HONG Wensong, ZHANG Li, CHEN Bingfeng, LI Zhen, HUANG Kailing

Department of Radiotherapy, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

Abstract: Objective To discuss the optimization of personalized radiotherapy based on the fractional radiotherapy mathematical model derived from classical Gompertz mathematical model of tumor growth. **Methods** The classical Gompertz model of tumor growth was analyzed, and the proper parameters were selected to establish a fractional radiotherapy model. With the computer simulation, we discussed the effects of single dose, fractional dose and α/β value on the therapeutic effect. **Results** The whole model run stably and output stable results. The simulation results revealed that both the radiotherapy dose and α/β value had remarkable effects on the therapeutic effect of radiotherapy, which indicated that lots of accurate data were necessary for the optimization of personalized radiotherapy. **Conclusion** To some extent, the Gompertz model-based radiotherapy model can simulate the therapeutic effect of radiotherapy as well as provide some theoretical instructions for the optimization of personalized radiotherapy.

Keywords: Gompertz model; fractional radiotherapy model; radiotherapy optimization; tumor

前言

恶性肿瘤是人类健康的头号杀手之一,一直是医疗研究人员的焦点。虽然随着科技水平的提高,越来越多的手段被应用于肿瘤治疗,肿瘤患者的生存周期和生存质量也不断得到改善,但是,由于肿瘤生存机制的复杂性,至今还没有一个完备的模型来解释肿瘤的发生与发展。为了攻克这一难题,研究人员尝试在各种领域构建相应的基础模型来模拟肿瘤的特性,其中,数学模型便是一个重要的分支^[1-2]。

经过几十年的发展,目前有许多数学模型已经在基础和临床研究中得到应用并获得初步成功^[3-4],比较有代表性的模型有 Exponential-linear 模型、Power Law 模型、Gompertz 模型、Generalized Logistic 模型等。其中以 Gompertz 模型最具代表性^[5-6],该模型在乳腺肿瘤和肺癌的实际数据拟合以及肿瘤生长预测中获得了较高的符合度。本研究便是引入 Gompertz 肿瘤生长模型,构建肿瘤放疗三室微分方程模型来对日常放疗过程进行分析与模拟。

1 材料与方法

1.1 Gompertz 模型

1925年,英国数学家 Benjamin Gompertz 构建了 Gompertz 模型,用于研究肿瘤的生长过程,该模型可用常微分方程来表达:

【收稿日期】2017-09-21

【基金项目】广东省科技计划项目(2012B031500023)

【作者简介】洪文松,副主任技师,硕士,研究方向:放射肿瘤医学物理,
E-mail: 1350881200@qq.com

$$\frac{dT}{dt} = aT - bT \ln(T) \quad (1)$$

其中, T 表示肿瘤数量, t 为时间, $\ln()$ 表示自然对数, a 、 b 为常数。该模型收敛于常数: $K = T_0 e^{ab}$, 其中 T_0 为初始肿瘤数, e 为自然常数, 因此, K 被称为肿瘤最大容量。

考虑到肿瘤实际生长情况, K 应该是一个动态变化值, 因此, 式(1)可以被推广为:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = aT \ln\left(\frac{K}{T}\right) \\ \frac{dK}{dt} = bf(K, T) \end{cases} \quad (2)$$

其中, $f(K, T)$ 为一类以 K 、 T 为自变量的函数表达式, 用于模拟 K 的动态变化, 此模型被称之为动态容量 Gompertz 模型 (Dynamic Capacity Gompertz Model, DCGM)。

1.2 单次放疗模型

目前, 放疗剂量对肿瘤群体的作用模型亦有许多类型, 但应用最成熟和最广泛的还是线性-二次方模型 (Linear-Quadratic Model, L-Q Model), 其常微分方程表达形式是:

$$\frac{dT}{dt} = -(\alpha D + 2\beta D^2)T \quad (3)$$

其中, T 为肿瘤群体细胞, D 为放疗剂量, α 、 β 分别为一次、二次项系数。将式(2)与式(3)联立便可得肿瘤单次放疗模型:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = aT \ln\left(\frac{K}{T}\right) - (\alpha D + 2\beta D^2)T \\ \frac{dK}{dt} = bf(K, T) \end{cases} \quad (4)$$

1.3 分次放疗模型

在常规放疗实践中, 分次放疗已经成为常态, 因此, 必须考虑放疗间隔期内的肿瘤细胞增值。因此, 微分方程已经不适合用于描述该过程, 我们用分段积分来模拟分次放疗过程:

$$T = \sum_{i=1}^N \left(\int_{t_0}^{t^*} -(\alpha D_i + 2\beta D_i^2) T_i dt + \int_{t_0}^{t_d} \left(a T_i \ln\left(\frac{K}{T_i}\right) \right) dt \right) \quad (5)$$

其中, N 为放疗分次总数; (t_0, t^*) 为放疗持续时间; (t_0, t_d) 为相邻两次放疗间隔时间; D_i 为第 i 次放疗剂量; T_i 表示第 i 次放疗 T 的大小。将式(5)替换式(4)中的第一项便构成分次放疗模型。

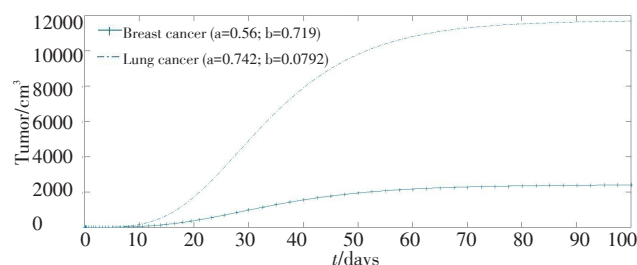
1.4 数值模拟

我们采用计算机编程来实现上述模型的模拟分析, 编程语言为 Matlab R2016a。模型参数部分参考文献[7], 部分来自我们的临床数据, 其中 $f(K, T) = T^{2/3}$, 用来模拟肿瘤生长最大容量受其表面积控制。

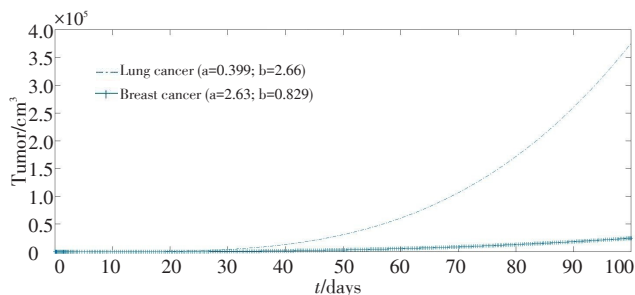
2 结果与分析

2.1 Gompertz 模型

图1为肺癌和乳腺癌的生长曲线, a 、 b 值参考文献[7]。由图1a可知, 在基本的 Gompertz 模型中, 肿瘤在生长周期存在一个快速的指数增长过程, 当到达一定的体积时, 肿瘤生长变缓并逐渐趋向一个定值, 即 K 值。不同的肿瘤决定了不同的 a 、 b 值, 同时决定了其生长速率和最大容量值 K 。而在 DCGM(图1b)模型中, 由于最大容量值 K 的动态变化, 模型将不再收敛到定值。



a: Basic model



b: Dynamic capacity Gompertz model (DCGM)

图1 Gompertz 模型

Fig.1 Gompertz model

2.2 单次放疗模拟和分析

在单次放疗过程中, 由于放疗剂量的影响处于绝对主导地位, 肿瘤的增殖过程可以完全忽略不计, 故其曲线突然下降(图2)。但从放疗局部过程可知(图3), 放疗效果除与单次剂量强度相关外, 与肿瘤类型亦关系密切, 提示放疗过程可以根据肿瘤类型分别进行优化, 为个体化放疗提供理论支持。

2.3 分次放疗模拟和分析

在单次或大剂量分割放疗情形下, 肿瘤细胞的增殖过程被忽略, 但在分次放疗中则不然。由图4可知, 当分次放疗剂量较低(1 Gy)时, 肿瘤大小平均值近似一条水平线, 显示放疗效果被肿瘤增殖中和, 失去了放射治疗效果。单次放疗剂量越高, 则肿瘤大小减少越明显, 当然, 考虑到射线对正常组织的伤害作用, 需要在单次放疗剂量之间寻求一个最佳的平

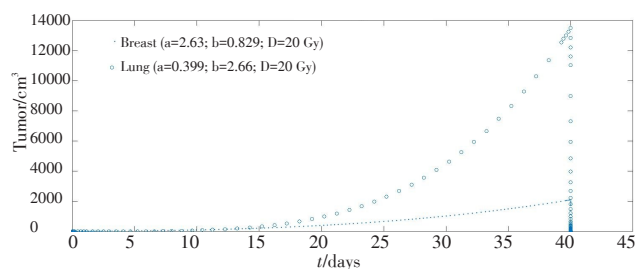
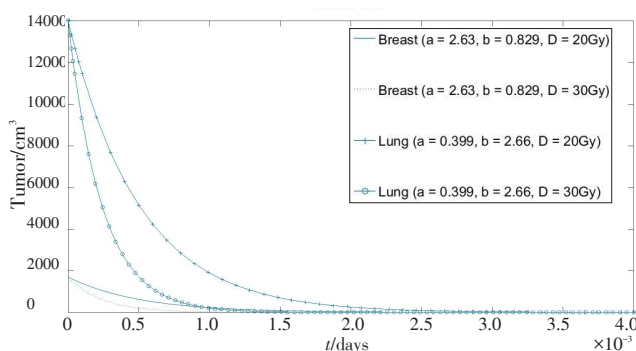
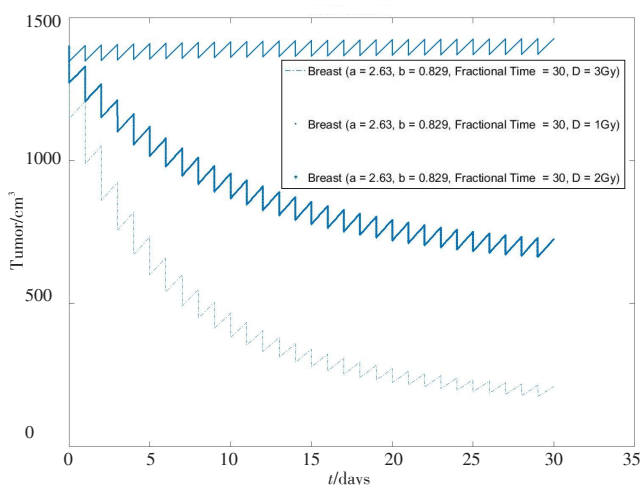
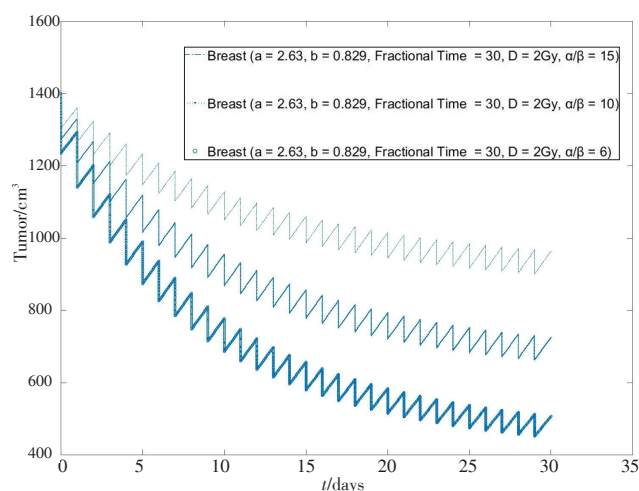


图2 DCGM 单次放疗模型

Fig.2 DCGM single dose radiotherapy model (begin time: $t=40$ days, $\alpha/\beta=10$)图3 DCGM 单次放疗模型局部($\alpha/\beta=10$)Fig.3 Part of DCGM single dose radiotherapy model ($\alpha/\beta=10$)图4 DCGM 分次放疗模型不同分次剂量($\alpha/\beta=10$)Fig.4 DCGM fractional radiotherapy model with different fractional doses ($\alpha/\beta=10$)图5 DCGM 分次放疗模型不同 α/β 值Fig.5 DCGM fractional radiotherapy model with different α/β values

肿瘤生长模型在近二十年来取得了飞速的进步,这主要得益于计算机技术的快速发展,许多复杂的模型可以通过计算机进行模拟,大大提高了模型应用的效率^[9-12]。当前,对肿瘤生长的模拟主要有两个方面:一方面是通过肿瘤生长现象直接进行模拟,通过离散事件模拟技术来模拟肿瘤生长过程,该方法以一种比较直观的形式再现肿瘤生长过程,但过程复杂,所需参数较多;另一方面是通过观察肿瘤生长过程,提取一些关键数据来构造出相符合的数学模型。这类模型具有形式简单、应用范围广泛的特点,逐渐被大多数研究人员接受,本研究中 Gompertz 模型便属于此类范畴^[13-16]。

在放射治疗中,数学模型早已获得了充分的应用,如放射治疗计划系统,便是构造出射线与肿瘤以及正常组织的相互作用物理模型来计算出人体内的剂量分布,其模拟的精度已经非常精确。除物理模型外,基于放射生物学的数学模型也发展迅速,如经典的 L-Q 模型经不断演化,应用更加广泛^[17-18]。Masahiro 等^[19]应用 L-Q 模型来分析大剂量立体定向体部放疗的肿瘤控制概率。Matthias 等^[20]则利用 L-Q 模型来探讨常规分割放疗特性。不过,此类研究只是单纯应用 L-Q 模型,并未将肿瘤生长模型合并考虑。显然,从本研究可以发现,在分次放疗实践中,肿瘤本身自增殖过程在一定条件下会对放疗效果产生显著影响,因此,为找到一个最合适的分割剂量,需要将本模型与正常组织的放疗模型联合求解,这也是我们下一阶段的研究方向。另外,一些文献也证实,不同类型的肿瘤均具有不同的 α/β 值,而从我们的模拟中可以发现,不同的 α/β 值也明显影响放疗

衡点,这也是我们模型研究的一个切入点。另外,不同的 α/β 值会明显影响放疗的效果(图5)。通常情况下,肿瘤细胞的 α/β 值在 6~25 之间^[8],因此,我们选择 6、10、15 作为模拟代表,显然,由图 5 可知, α/β 值越小,则放疗效果越好,因此,建立一个较完备的肿瘤细胞 α/β 数据库是个体化放疗的前提条件之一。

3 讨论

的效果^[21]。因此,我们需要进行大量的临床实验,尽可能全面整理出各类肿瘤细胞的 α/β 值,为放疗的个体化提供大数据支持。

【参考文献】

- [1] SHEEMA S, ROBERTO B, PAOLO M, et al. Mathematical modeling of drug resistance due to KRAS mutation in colorectal cancer[J]. J Theoret Biol, 2016, 389(1): 263-273.
- [2] NITISH P, FEBA S S, WAYNE C, et al. A three dimensional micropatterned tumor model for breast cancer cell migration studies [J]. Biomaterials, 2016, 81(3): 72-83.
- [3] 洪文松. 基于数学模型的肿瘤综合治疗模拟分析[J]. 中国数字医学, 2016, 11(11): 33-36.
HONG W S. Simulation analysis of tumor combination therapy based on mathematical models[J]. China Digital Medicine, 2016, 11(11): 33-36.
- [4] ANJA B, UDO S, GERO W. Simulation of metastatic progression using computer model including chemotherapy and radiation therapy[J]. J Biomed Inform, 2015, 57(10): 74-87.
- [5] JOSÉ S D. Gompertz model: resolution and analysis for tumors[J]. J Math Modell Appl, 2012, 1(7): 70-77.
- [6] TIMALSINA A, TIAN J P, WANG J. Mathematical and computational modeling for tumor virotherapy with mediated immunity[J]. Bull Math Biol, 2017, 79(1): 1-23.
- [7] SÉBASTIEN B, CLARE L, AFSHIN B, et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth [OL]. <https://arxiv.org/pdf/1406.1446>.
- [8] ALI M A, JAKHARVS L, PUNIA D P, et al. Estimation of linear quadratic (LQ) model parameter alpha/beta (α/β) and biologically effective dose (BED) for acute normal tissue reactions in head and neck malignancies[J]. Int J Cancer Ther Oncol, 2016, 4(4): 449-458.
- [9] 吕杰, 曹金凤, 吴洁. 放射治疗下实体肿瘤演变的数学模型和数学模拟[J]. 医用生物力学, 2015, 30(4): 311-317.
LÜ J, CAO J F, WU J. A mathematical model and numerical simulation for tumor growth under radiotherapy [J]. Journal of Medical Biomechanics, 2015, 30(4): 311-317.
- [10] 文玉梅, 黄静, 龙凤翔, 等. 分子动力学再优化算法用于调强放射治疗[J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34(8): 770-775.
WEN Y M, HUANG J, LONG F X, et al. Re-optimized molecular dynamics algorithm in intensity-modulated radiotherapy[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2017, 34(8): 770-775.
- [11] NAGHAVI N, HOSSEINI F S, SARDARABADI M, et al. Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic sprouting and blood flow modeling[J]. Microvasc Res, 2016, 107(14): 51-64.
- [12] LORENZO G, SCOTT M A, TEW K, et al. Tissue-scale, personalized modeling and simulation of prostate cancer growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(48): E7663-E7671.
- [13] HAN K, CLARET L, SANDLER A, et al. Modeling and simulation of maintenance treatment in first-line non-small cell lung cancer with external validation[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 473-482.
- [14] DIABY V, ALI A A, ADUNLIN G, et al. Parameterization of a disease progression simulation model for sequentially treated metastatic human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(6): 991-996.
- [15] BOLTON L, CLOOT A H, SCHOOMBIE S W, et al. A proposed fractional-order Gompertz model and its application to tumor growth data[J]. Math Med Biol, 2015, 32(2): 187-207.
- [16] ROMAN-ROMAN P, ROMAN-ROMAN S, SERRANO-PEREZ J J, et al. Modeling tumor growth in the presence of a therapy with an effect on rate growth and variability by means of a modified Gompertz diffusion process[J]. J Theor Biol, 2016, 407: 1-17.
- [17] HENDRIK B, CLAUS B. In the linear quadratic model, the Poisson approximation and the Zaider-Minerbo formula agree on the ranking of tumor control probabilities, up to a critical cell birth rate[J]. Int J Radiat Biol, 2017, 93(3): 279-285.
- [18] VASSILIEV O N, GROSSHANS D R, MOHAN R. A new formalism for modelling parameters alpha and beta of the linear quadratic model of cell survival for hadron therapy[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(20): 8041-8060.
- [19] MASAHIRO M, SEISHIN T, HIROYUKI D, et al. A mathematical study to select fractionation regimen based on physical dose distribution and the linear quadratic model[J]. Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2017, 84(3): 829-833.
- [20] MATTHIAS G, RAINER J K, MICHAEL A, et al. Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer [J]. Radiother Oncol, 2013, 109(1): 13-20.
- [21] UNKEL S, BELKA C, LAUBER K. On the analysis of clonogenic survival data: statistical alternatives to the linear-quadratic model[J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1): 11-21.

(编辑:陈丽霞)