

不同细胞周期辐射敏感性差异化的放疗肿瘤体积模型

潘回兵

福建师范大学数学与统计学院, 福建 福州

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年3月4日

摘要

本文针对放疗下肿瘤的生物学效应, 运用线性二次模型, 并将其与肿瘤细胞的增殖、凋亡模型相结合, 充分考虑到细胞在不同细胞周期阶段对放疗存在敏感性差异这一关键因素, 构建了一个新的肿瘤体积变化模型。该模型纳入了细胞周期差异的考量, 为深入理解肿瘤在放疗过程中的体积变化规律以及优化放疗方案提供了新的理论框架与分析工具。

关键词

线性二次模型, 细胞周期, 放疗敏感性, 肿瘤体积变化模型

Radiotherapy Tumor Volume Model Based on the Differentiated Radiation Sensitivity of Different Cell Cycles

Huibing Pan

School of Mathematics and Statistics, Fujian Normal University, Fuzhou Fujian

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Mar. 4th, 2025

Abstract

This paper focuses on the biological effects of tumors under radiotherapy. By applying the linear-quadratic model and integrating it with the tumor cell proliferation and apoptosis models, and fully taking into account the crucial factor that cells have different sensitivities to radiotherapy at different cell-cycle stages, a new tumor volume change model is constructed. This model incorporates the consideration of cell-cycle differences, providing a new theoretical framework and analytical tool

for a deeper understanding of the volume change law of tumors during radiotherapy and for optimizing radiotherapy regimens.

Keywords

Linear-Quadratic Model, Cell Cycle, Radiotherapy Sensitivity, Tumor Volume Change Model

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症是全球公认的威胁人类健康的主要挑战之一。根据预测，到 2040 年，癌症患者的年新增人数预计将上升到 2840 万，其中约有 1620 万人死亡[1]。

放射治疗作为一种癌症治疗方法，其安全性和有效性已在大多数肿瘤中得到证实[2]-[4]。为了给患者设计一个更有效的放疗方案，有必要建立能够尽可能准确地描述肿瘤受辐射照射作用的模型。研究人员已经开发了多种数学模型来模拟肿瘤在放射治疗过程中的体积变化，这些模型通常基于肿瘤的生物学特性、放射治疗剂量、以及治疗时间等因素，通过数学方程来描述肿瘤体积变化[5]-[8]。

放疗的基本原理是通过高能射线造成肿瘤细胞的 DNA 损伤，进而导致肿瘤细胞的死亡。射线可以直接作用于肿瘤细胞内的 DNA 双链，导致双链断裂，还可以作用于肿瘤细胞内的水分子，通过电离作用产生自由基(如氧自由基)，这些自由基具有高度反应活性，能够损伤细胞内的各种生物分子，包括 DNA、蛋白质和脂质等。当自由基损伤 DNA 时，同样会导致 DNA 双链断裂或单链断裂，进而引发细胞凋亡或坏死[9]。

细胞分裂过程分为五个时期：静止期(G0)、DNA 合成前期(G1)、DNA 合成期(S)、DNA 合成后期(G2)、有丝分裂期(M) [10]。研究发现，处于不同细胞周期的不同时期的细胞对射线的敏感性是不同的，其中，静止期(G0)、DNA 合成前期(G1)、DNA 合成期(S)对辐射的敏感性较低，DNA 合成后期(G2)、有丝分裂期(M)对辐射的敏感性较高[11]。在放疗的肿瘤体积模型构建时，忽略这些差异可能会对放射治疗的效果评估产生较大的误差。

因此，本文将从处于不同细胞周期的肿瘤细胞对射线敏感性的差异性出发，在线性二次模型的基础上，构建新的放疗肿瘤体积变化模型。在本研究中，为实现模型的简化，暂未将肿瘤内部的血管生成、免疫反应，以及放疗所引发的肿瘤微环境变化等因素纳入考量。

2. 肿瘤体积模型

2.1. 放射治疗的生物效应过程

考虑到处于 DNA 合成后期(G2)和有丝分裂期(M)的癌细胞相较于静止期(G0)、DNA 合成前期(G1)、DNA 合成期(S)的癌细胞具有更高的辐射敏感性，本文将静止期(G0)、DNA 合成前期(G1)、DNA 合成期(S)的肿瘤细胞归于一类，记为 F_1 期细胞，而处在 DNA 合成后期(G2)和有丝分裂期(M)的肿瘤细胞归为另一类，记为 F_2 期细胞。在分次放射治疗过程中，整个放射治疗周期分为放疗前、放疗中和放疗后三个阶段。放疗前即为患者接受第一次辐射照射前的时间段；放疗后则从患者接受最后一次辐射辐照后开始计起；放疗前和放疗后之间的时间间隔则为放疗中。放疗中这一阶段患者会经历若干次的辐射照射，每次

照射之间会有一定的时间间隔。

根据上述不同阶段肿瘤细胞种群的变化，本文对肿瘤细胞种群进行不同的划分，具体如下：

放疗前：由于这一阶段的肿瘤还未接受放射治疗，肿瘤内的死亡细胞只占肿瘤体积的一小部分，因此本文忽略放疗前的死亡细胞数量，即本阶段只含有活的 F_1 和 F_2 期肿瘤细胞，其数量分别记为 N_{F1}^l 和 N_{F2}^l 。

放疗中：每次照射下，会有一部分存活的 F_1 和 F_2 期的肿瘤细胞转化为死亡的肿瘤细胞。因此，本阶段的肿瘤细胞种群分为四个种群，分别是存活的 F_1 期肿瘤细胞、存活的 F_2 期肿瘤细胞、死亡的 F_1 期肿瘤细胞和死亡的 F_2 期肿瘤细胞，依次记为 N_{F1}^l 、 N_{F2}^l 、 N_{F1}^d 和 N_{F2}^d 。在放疗中两次放射的间隔期间，存活的肿瘤细胞会进行增殖，而死亡的肿瘤细胞会以一定的速率进行分解。

放疗后：在这个阶段，存活的肿瘤细胞继续增殖，死亡的肿瘤细胞继续分解。因此，这个阶段依然有 N_{F1}^l 、 N_{F2}^l 、 N_{F1}^d 和 N_{F2}^d 四个不同的细胞种群。

2.2. 存活分数模型

对于每次射线照射后，肿瘤细胞的存活分数沿用传统的线性二次模型[5] [6]：

$$S = e^{(-\alpha D - \beta D^2)}. \quad (2.2.1)$$

其中， S 表示细胞的存活分数， D 表示单次辐射剂量， α 为线性效应系数， β 为二次效应系数。

由于在 F_1 期和 F_2 的细胞对辐射的敏感性不同，所以两个时期对应的 α 和 β 的值不同。为此， F_1 期细胞经过辐射之后的存活分数表示为：

$$S_{F1} = e^{(-\alpha_1 D - \beta_1 D^2)}. \quad (2.2.2)$$

F_2 期细胞经过辐射之后的存活分数表示为：

$$S_{F2} = e^{(-\alpha_2 D - \beta_2 D^2)}. \quad (2.2.3)$$

根据上述两个存活分数方程，可以计算出在 t_i 时刻经历辐射后不同细胞种群的具体细胞数量：

$$N_{F1}^l(t_i^+) = N_{F1}^l(t_i^-)S_{F1}, \quad (2.2.4)$$

$$N_{F1}^d(t_i^+) = N_{F1}^l(t_i^-)(1 - S_{F1}) + N_{F1}^d(t_i^-), \quad (2.2.5)$$

$$N_{F2}^l(t_i^+) = N_{F2}^l(t_i^-)S_{F2}, \quad (2.2.6)$$

$$N_{F2}^d(t_i^+) = N_{F2}^l(t_i^-)(1 - S_{F2}) + N_{F2}^d(t_i^-) \quad (2.2.7)$$

其中 t_i^+ 为第 i 次辐射照射后， t_i^- 表示第 i 次辐射照射前。

2.3. 肿瘤细胞的增殖和凋亡模型

在两次照射之间，肿瘤体积变化受活细胞的增殖和死亡细胞的解体行为的影响。因此在相邻的两次放射治疗之间的时间间隔内，需要考虑细胞的增长及凋亡行为，由此得到各个种群的细胞数量。这里，活细胞的增殖模型如下：

$$\begin{cases} \frac{dN_{F1}^l}{dt} = \frac{2}{T_2} N_{F2}^l - \frac{1}{T_1} N_{F1}^l, \\ \frac{dN_{F2}^l}{dt} = \frac{1}{T_1} N_{F1}^l - \frac{1}{T_2} N_{F2}^l. \end{cases} \quad (2.3.1)$$

其中 N_{F1}^l 表示肿瘤内处在 F_1 期细胞, N_{F2}^l 表示肿瘤内处在 F_2 期细胞, T_1 表示在细胞分裂过程中完成 F_1 期所需要的时间, T_2 表示在细胞分裂过程中完成 F_2 期所需要的时间。为了后面使用方便, 定义 r_{F1} 为一个细胞周期中 F_1 期的时间占比, 即:

$$r_{F1} = \frac{T_1}{T_1 + T_2}. \quad (2.3.2)$$

死亡的细胞不会增殖, 只会随着时间以一定的速率降解, 其动力学行为由如下模型表示:

$$\begin{cases} \frac{dN_{F1}^d}{dt} = -\mu_1 N_{F1}^d, \\ \frac{dN_{F2}^d}{dt} = -\mu_2 N_{F2}^d. \end{cases} \quad (2.3.3)$$

其中, μ_1 和 μ_2 分别为死亡的 F_1 期和 F_2 期细胞的衰减常数。

3. 数值模拟

通过上节, 本文建立了放射治疗过程中的肿瘤体积模型。为了验证该模型的可靠性, 本节采用所提出的模型来拟合临床数据。在进行数值模拟之前, 先对本文的相关拟合参数进行说明。

首先, 本文关注的重点是处于不同时期的细胞对辐射的敏感性不同, 故选取 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 和 r_{F1} 为本模型的患者间的特异性参数, 并作为辨识参数。除了上述被选取的特异性参数外, 模型中的另外两个参数 u_1 和 u_2 为全局参数, 其取值由文献[12] [13]给出, 见表 1。

Table 1. Value-taking situations of the decay constant of dead cells
表 1. 死亡细胞的衰减常数取值情况

参数	参数值
u_1 、 u_2 (天 ⁻¹)	0.0383

为了确定五个局部参数 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 和 r_{F1} 的最优值, 本文以拟合值和临床数据的绝对误差为目标函数。该目标函数如下:

$$E = \sum_{j=1}^M |y_j^c - y_j^m| \quad (3.1.1)$$

其中 E 为绝对误差, M 为单个病人临床数据采样点的个数, y_j^c 为临床数据样本值, y_j^m 为对应临床数据采样点的模型计算值。

本文采用粒子群算法(PSO)来优化五个患者特异性参数 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 和 r_{F1} 。该算法的具体细节可以参考 Wang 等人的工作[14]。算法的迭代公式如下:

$$v_{i,t+1} = \omega v_{i,t} + c_1 \text{rand}(p_{i,t} - x_{i,t}) + c_2 \text{rand}(p_{g,t} - x_{i,t}), \quad (3.1.2)$$

$$x_{i,t+1} = x_{i,t} + v_{i,t+1}. \quad (3.1.3)$$

其中 $x_{i,t}$ 和 $v_{i,t}$ 是第 i 个粒子在第 t 次迭代的位置和速度, ω 为惯性权重, c_1 与 c_2 为学习因子, $p_{i,t}$ 为第 i 个粒子在第 t 次迭代前的最佳位置, $p_{g,t}$ 为群体的历史最佳位置。

本节选取四例头颈部肿瘤患者的临床数据来验证模型的有效性, 这四名患者均通过常规放疗, 这四例模拟数据来自于四名患者, 放疗方案为 35 次分割总剂量为 70 Gy [15]。表 2 列出了基于四例临床患者数据辨识出的五个局部参数的局部参数 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 和 r_{F1} 的值。

Table 2. Local parameter values, absolute differences, and corresponding initial tumor volumes from simulation fitting
表 2. 模拟拟合的局部参数值、绝对差和对应初始肿瘤体积

N0.	α_1	α_2	β_1	β_2	r_{F1}	绝对差	肿瘤体积(cc)
NH7	0.4436	0.4605	0.0108	0.0122	0.9703	0.2022	120
NH9	0.3489	0.6603	0.0108	0.0196	0.8109	0.5132	87
NH14	0.3277	0.5657	0.0095	0.0160	0.8075	0.2700	13.6
NH15	0.2699	0.5298	0.0161	0.0321	0.8060	0.2315	77

图 1 汇总了四例临床数据和本模型的计算结果的比较，其中“。”表示临床数据，虚线表示模型的拟合曲线。图 1(a)~(c)是绝对误差小于 0.3 的三例比较结果，图 1(d)是绝对误差为 0.51 的比较结果，从四例数据拟合结果来看，模型的总体拟合效果还是比较理想的。

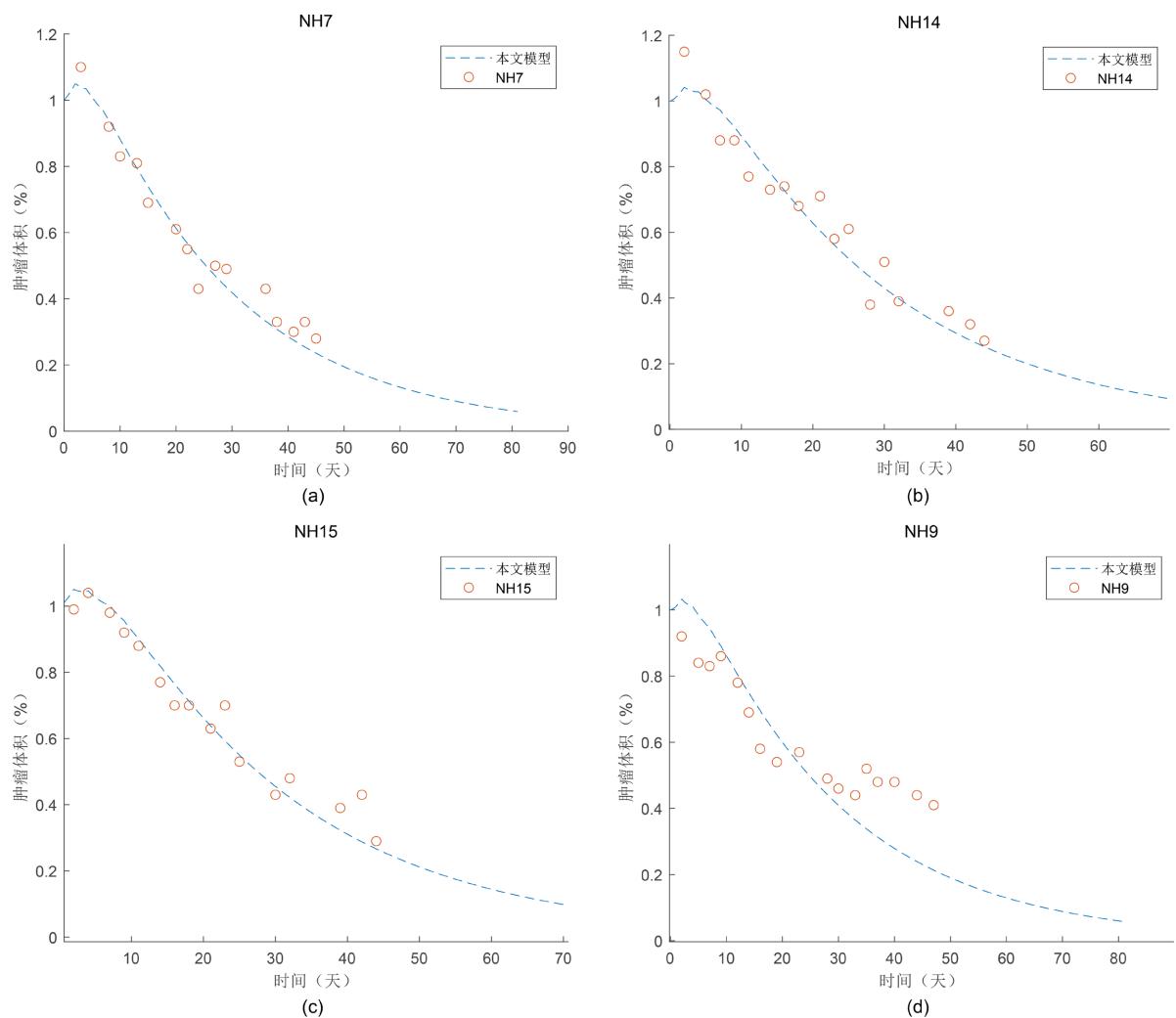


Figure 1. Comparison between clinical data and model calculation results
图 1. 临床数据和模型计算结果的比较

临床数据与模型计算值在个别数据采样点存在较大误差是不可避免的。在治疗中，存在很多影响肿

瘤体积的因素,由于确定性常微分方程的计算曲线难以产生像实际治疗那样具有明显和复杂的波动,针对此类数据不可避免的会产生相对不够理想的拟合结果。事实上,临床数据的复杂波动可能是由肿瘤内部或外部因素引起的。除了测量误差之外,本文并未考虑到肿瘤的异质性也可能引起误差。此外,现实治疗中,通常一名患者会接受多种治疗方式联合的治疗方案,这也会导致模型产生一定的误差。

4. 灵敏度分析

通过上一节的内容,本文对模型的有效性进行了验证。本节将对模型的五个参数(α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 和 r_{F1})进行灵敏度分析。

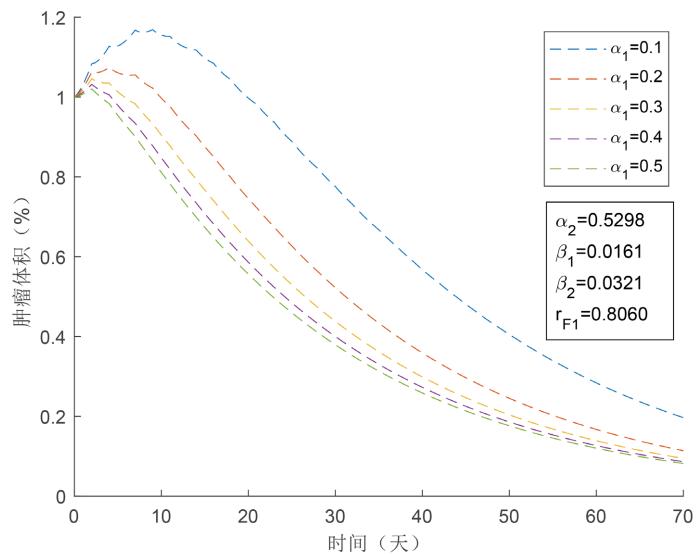


Figure 2. Sensitivity analysis of α_1

图 2. α_1 的灵敏度分析

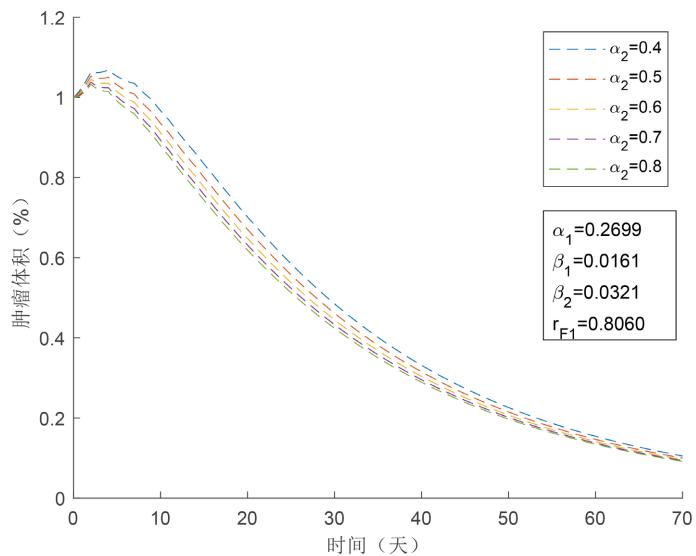


Figure 3. Sensitivity analysis of α_2

图 3. α_2 的灵敏度分析

α_1 表示的是辐射对 F_1 期细胞的线性杀伤效应。为了分析 α_1 的变化对肿瘤体积的影响, 本文固定了其他参数的取值。将 α_1 的变化范围设置在 0.1 到 0.5 之间。肿瘤体积曲线随 α_1 的变化如图 2 所示。从图中可以看出, α_1 的变化会引起肿瘤体积的显著变化。可以推断, 肿瘤体积曲线对 α_1 具有高敏感性。从 α_1 数值结果上看, 当 α_1 从 0.1 变化到 0.5 时, 肿瘤的最终体积与初始体积之比从 0.2040 变化到 0.0827。此外, 结果表明, α_1 以相同的幅度变化减小时, 肿瘤体积变化幅度在减小, 也就是说, α_1 对肿瘤体积变化的影响是有上限的。

由图 3 到图 6 可以看出, α_2 、 β_1 、 β_2 、 r_{F_1} 对肿瘤体积的变化影响不大。从图中可以看出, 即使 α_2 、 β_1 、 β_2 、 r_{F_1} 在较大范围内变动, 这 4 个参数对肿瘤体积的影响都非常小。

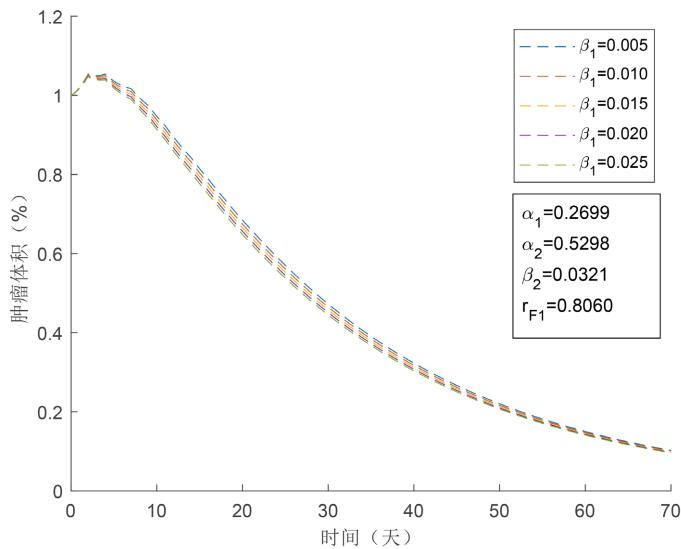


Figure 4. Sensitivity analysis of β_1

图 4. β_1 的灵敏度分析

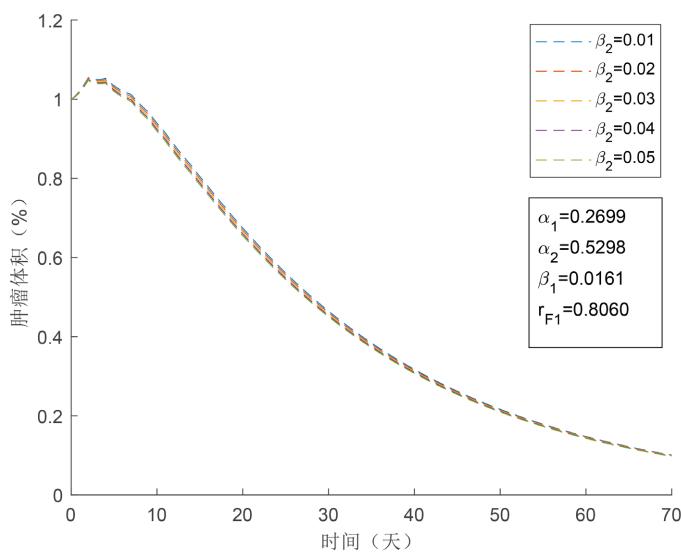
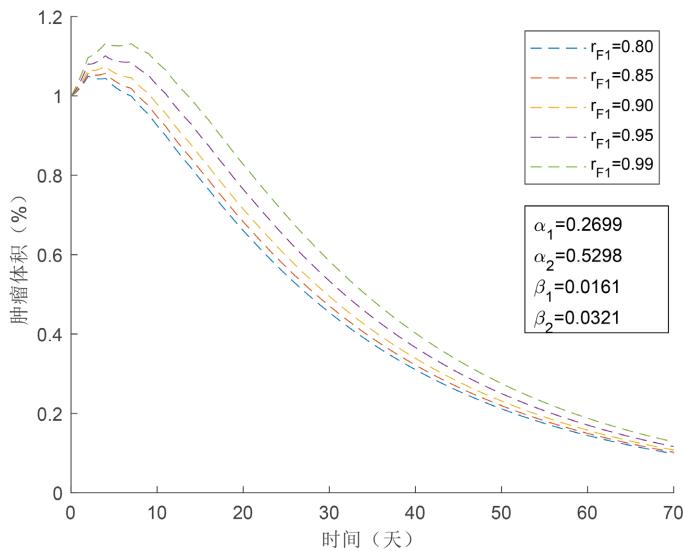


Figure 5. Sensitivity analysis of β_2

图 5. β_2 的灵敏度分析

**Figure 6.** Sensitivity analysis of r_{F1} 图 6. r_{F1} 的灵敏度分析

5. 结果与讨论

由表 2 可以发现, 当肿瘤体积大时, F_1 期细胞的周期占比变大, 可能是因为肿瘤体积太大, 导致肿瘤的供氧能力下降, 会导致更多的细胞处于静止期。

由于细胞分裂周期中 F_1 期时间占比较长, F_2 期时间占比较短, 所以 F_1 期细胞受辐射的直线杀伤率(α_1)对肿瘤体积的影响较大, 而 F_2 期细胞受辐射的直线杀伤率(α_2)对肿瘤体积的影响较小。经过一次辐射后, F_1 期细胞和 F_2 期细胞的比例将会改变, 根据方程(2.3.1), 可以估算出 F_2 期细胞在何时占比更大, 再结合人对辐射的耐受程度, 可以改进放疗的时间策略。

由图六可知, F_1 期的时间占比越大, 治疗后的肿瘤体积越大。这和 F_1 期细胞对辐射的抗性高是一致的。而 F_1 期细胞对辐射的抗性高于 F_2 期细胞对辐射的抗性, 可能与细胞分裂周期中 DNA 的数量变化有关[10]。 F_2 期的细胞对辐射比较敏感, 可能是因为 F_2 期的细胞已经完成了 DNA 的复制, F_2 期的细胞有更多的 DNA, 所以导致 F_2 期的细胞比 F_1 期的细胞对辐射更敏感。

6. 结论

本文从不同细胞周期的肿瘤细胞对射线敏感性具有明显差异性的生物现象出发, 构建了一个新的放疗下肿瘤体积变化模型, 并利用临床数据验证了模型的可靠性。通过对模型动力学参数的灵敏度分析, 给出了对放疗下肿瘤体积曲线敏感的关键因素, 为临床评估放疗疗效提供了理论参考。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bhat, G.R., Hyole, R.G. and Li, J. (2021) Head and Neck Cancer: Current Challenges and Future Perspectives. In: *Advances in Cancer Research*, Elsevier, 67-102. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.05.002>
- [3] Méry, B., Ndong, S.M., Guy, J., Assouline, A., Falk, A.T., Valeille, A., et al. (2016) Radiotherapy for Gynecologic Cancer in Nonagenarian Patients: A Framework for New Paradigms. *Chinese Journal of Cancer*, **35**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0104-4>

-
- [4] Ford, E.C. and Terezakis, S. (2010) How Safe Is Safe? Risk in Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **78**, 321-322. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.047>
 - [5] Lea, D.E. (1955) Actions of Radiations on Living Cells. *The American Journal of the Medical Sciences*, **229**, Article 709. <https://doi.org/10.1097/00000441-195506000-00022>
 - [6] Lea, D.E. and Catcheside, D.G. (1942) The Mechanism of the Induction by Radiation of Chromosome Aberrations Intradescantia. *Journal of Genetics*, **44**, 216-245. <https://doi.org/10.1007/bf02982830>
 - [7] Curtis, S.B. (1986) Lethal and Potentially Lethal Lesions Induced by Radiation—A Unified Repair Model. *Radiation Research*, **106**, 252-270. <https://doi.org/10.2307/3576798>
 - [8] Wang, J.Z., Huang, Z., Lo, S.S., Yuh, W.T.C. and Mayr, N.A. (2010) A Generalized Linear-Quadratic Model for Radiosurgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and High-Dose Rate Brachytherapy. *Science Translational Medicine*, **2**, 39-48. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000864>
 - [9] Téoule, R. (1987) Radiation-Induced DNA Damage and Its Repair. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, **51**, 573-589. <https://doi.org/10.1080/09553008414552111>
 - [10] Kohn, R.L. (1999) The Cell Cycle: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **180**, 27-30.
 - [11] Keng, P.C. and Mills, G.B. (2004) Role of Cell Cycle in Mediating Sensitivity to Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **59**, 988-1002.
 - [12] Wilson, G., McNally, N., Dische, S., Saunders, M., Des Rochers, C., Lewis, A., et al. (1988) Measurement of Cell Kinetics in Human Tumours *in Vivo* Using Bromodeoxyuridine Incorporation and Flow Cytometry. *British Journal of Cancer*, **58**, 423-431. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.234>
 - [13] Begg, A.C., Moonen, L., Hofland, I., Dassing, M. and Bartelink, H. (1988) Human Tumour Cell Kinetics Using a Monoclonal Antibody against Iododeoxyuridine: Intratumour Sampling Variations. *Radiotherapy and Oncology*, **11**, 337-347. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(88\)90205-8](https://doi.org/10.1016/0167-8140(88)90205-8)
 - [14] Wang, D., Tan, D. and Liu, L. (2017) Particle Swarm Optimization Algorithm: An Overview. *Soft Computing*, **22**, 387-408. <https://doi.org/10.1007/s00500-016-2474-6>
 - [15] Barker, J.L., Garden, A.S., Ang, K.K., O'Daniel, J.C., Wang, H., Court, L.E., et al. (2004) Quantification of Volumetric and Geometric Changes Occurring during Fractionated Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer Using an Integrated Ct/linear Accelerator System. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **59**, 960-970. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.024>