

文章编号: 1004-7220(2022)02-0292-07

放疗中肿瘤生长数学模型及放射敏感性分析

张萌¹, 赵改平¹, 夏费一¹, 许海飞², 俞晓立²

(1.上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2.复旦大学附属肿瘤医院放射科, 上海 200032)

摘要:目的 建立放射治疗下肿瘤生长及浸润的数学模型,数值模拟放射治疗对肿瘤生长的影响,并进行敏感性分析。方法 建立放射治疗前后肿瘤生长和浸润随时间演变的数学模型,模型包括肿瘤浸润过程中4个关键变量:肿瘤细胞、细胞外基质、基质降解酶和氧,利用线性二次(LQ)模型模拟放疗后的肿瘤细胞存活概率,探讨肿瘤放射治疗下不同放疗方案和系数对治疗效果的影响,并将传统放疗和术中靶向放疗进行对比分析。结果 在总剂量不变的前提下,放疗结果与放疗系数成正比,与放疗频率无关联;术中靶向放疗与标准治疗相比,治疗成效更好。结论 模拟结果和临床实验结果基本相符,术中靶向放疗作为一种更加有效的治疗手段,能够为临床肿瘤治疗提供一种新思路。

关键词: 放射治疗; 肿瘤生长浸润; 数学模型; 放射敏感性

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.02.016

Mathematical Model of Tumor Growth in Radiotherapy and Radiosensitivity Analysis

ZHANG Meng¹, ZHAO Gaiping¹, XIA Feiyi¹, XU Haifei², YU Xiaoli²

(1.School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2.Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To establish a mathematical model of tumor growth and invasion under radiotherapy, so as to numerically simulate the effect of radiotherapy on tumor growth and make sensitivity analysis. **Methods** The mathematical model of tumor growth and invasion with time evolution before and after radiotherapy was established. The model included four key variables in the process of tumor invasion: tumor cells, extracellular matrix (ECM), matrix-degradative enzymes (MDEs) and oxygen. The linear quadratic (LQ) model was used to simulate the survival probability of tumor cells after radiotherapy, and the effects of different radiotherapy schemes and radiotherapy coefficients on the treatment effect were discussed. Traditional radiotherapy and intraoperative targeted radiotherapy were compared. **Results** Under the premise of constant total dose, the results of radiotherapy were directly proportional to the radiotherapy coefficient, but not related to the radiotherapy frequency; the therapeutic effect of intraoperative targeted radiotherapy was better than that of standard treatment. **Conclusions** Simulation results are basically consistent with clinical experimental results. As a more efficient treatment method, intraoperative targeted radiotherapy can provide new ideas for clinical tumor treatment.

Key words: radiotherapy; tumor growth and infiltration; mathematical model; radiosensitivity

收稿日期: 2021-03-04; 修回日期: 2021-05-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(11502146), 上海市自然科学基金项目(15ZR1429600)

通信作者: 赵改平, 副教授, E-mail: zgp_06@126.com

恶性肿瘤是人类死亡的重要原因。国际癌症研究机构的统计数据表明,2021 年全球癌症发病率和死亡率正在快速增长,世界癌症形势严峻^[1]。目前恶性肿瘤的主要治疗手段包括手术、化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等。手术治疗是解决大多数肿瘤的根本途径;化疗是利用破坏肿瘤细胞的药物来治疗恶性肿瘤;放疗是利用电离辐射杀死肿瘤细胞破坏其遗传物质,进而损伤或破坏细胞,使得癌细胞无法继续生长和分裂^[2]。常规放疗一般分多次进行,目的是使正常组织细胞得以生长恢复。对放疗过程的量化,能够有效提升疗效。

肿瘤数学建模研究是认识肿瘤的一种重要方式,有助于解释实验和临床观察,以及帮助提供设计最佳的治疗策略^[3]。目前肿瘤生长、血管生成和抗血管靶向药物治疗的数学模型大体上分为连续^[4-5]、离散^[6]和混合模型^[7]。化疗模拟已应用在肿瘤诱导血管生成的模型上^[8],然而肿瘤放疗及靶向治疗模型的研究为数不多。Enderling^[9]建立肿瘤生长、浸润和放射治疗的数学模型,使用优化的线性二次(linear quadratic, LQ)模型,计算肿瘤细胞和其周围组织细胞的存活概率。Chvetsov 等^[10]开发细胞群的两级肿瘤体积模型来描述肿瘤体积的变化。Belfatto 等^[11]应用肿瘤放疗自适应数学模型模拟宫颈癌患者锥形计算机断层(cone beam computer tomography, CBCT)数据。Pang 等^[12]建立脉冲放疗模型模拟肿瘤放疗动态过程,探讨细胞复氧和放射敏感性对疗效的影响。

本文建立放射治疗前后肿瘤生长和浸润随时间演变的数学模型,模型包括肿瘤浸润过程中 4 个关键变量:肿瘤细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、基质降解酶(matrix-degradative enzymes, MDEs)、氧,利用 LQ 模型模拟放疗后的肿瘤细胞存活概率。同时,由于不同的放疗方案和放疗系数可能会影响患者的治疗效果,故对放射系数及整个放疗周期内的放疗频率进行参数敏感性分析,并模拟靶向放疗结果,与传统放疗进行对比分析。

1 模型建立

1.1 2D 数学模型

基于 Enderling 等^[9]建立的放射治疗下肿瘤生

长浸润至周围乳腺组织的一维数学模型,对实体肿瘤在放疗过程中肿瘤细胞生长随时间演变进行二维建模分析。肿瘤数学模型基于肿瘤治疗的 3 个阶段提出,第 1 阶段模拟实体肿瘤侵入宿主细胞组织的生长^[9]。在其生长过程中,ECM 中的大多数成分(如纤维连接蛋白、层黏连蛋白和玻璃体连接蛋白)对肿瘤细胞间黏附、扩散和运动具有至关重要的作用。肿瘤细胞通过分泌 MDE 来局部降解 ECM 后,根据细胞的趋触性和随机性移动到周围空间。此外,实体肿瘤需要氧生长浸润。因此,在肿瘤生长放射治疗过程中数值模拟主要考虑 4 个关键变量^[13]:肿瘤细胞密度(n)、ECM 浓度(f)、MDE 浓度(m)和氧浓度(c)。建立关于空间(x, y)及时间(t)的函数,满足如下方程组:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{D_n \nabla^2 n}^{\text{随机移动}} - \overbrace{\chi \nabla \cdot (n \nabla f)}^{\text{趋触性}} + \overbrace{\mu n \left(1 - \frac{n}{n_0} - \frac{f}{f_0}\right)}^{\text{增殖}} \quad (1)$$

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

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{D_m \nabla^2 m}^{\text{扩散}} + \overbrace{\xi n \left(1 - \frac{m}{m_0}\right)}^{\text{生长}} - \overbrace{\sigma m}^{\text{衰竭}} \quad (3)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \overbrace{D_c \nabla^2 c}^{\text{扩散}} + \overbrace{\beta f}^{\text{生长}} - \overbrace{\gamma n}^{\text{消耗}} - \overbrace{\alpha c}^{\text{降解}} \quad (4)$$

式中: D_n 、 D_m 、 D_c 分别为肿瘤细胞、MDEs 和氧的扩散系数; χ 为趋触性系数; μ 为肿瘤细胞增殖系数; δ 为 ECM 降解系数; ξ 为 MDE 生长系数; σ 为 MDE 衰竭系数; β 为氧生长系数; γ 和 α 分别为氧消耗和降解系数。上述系数均为正常数,模型中假设当氧含量 $c < 0.1$ 时,坏死区将形成^[14]。

将模型中所有方程及参数进行无量纲化,模拟区域为二维矩形区域 $[0, 1] \times [0, 1]$,并将其均分为 $[200 \times 200]$ 个格点。空间尺度 L 取早期肿瘤细胞最大的浸润距离,即 $L = 1 \text{ cm}$ ^[15],时间尺度 τ 取细胞分裂周期中值 16 h ^[16]。设肿瘤细胞密度、ECM 浓度、MDEs 浓度和氧的浓度特征量分别为 n_0 、 f_0 、 m_0 和 c_0 ,所得无量纲值如下:

$$\tilde{n} = n/n_0, \quad \tilde{f} = f/f_0, \quad \tilde{m} = m/m_0$$

$$\tilde{c} = c/c_0, \quad \tilde{x} = x/L, \quad \tilde{t} = t/\tau$$

代入得到无量纲方程组(省去上标):

$$\partial n/\partial t = d_n \nabla^2 n - \rho \nabla \cdot (n \nabla f) + \lambda n(1 - n - f) \quad (5)$$

$$\partial f/\partial t = -\eta mf \quad (6)$$

$$\partial m/\partial t = d_m \nabla^2 m + \alpha n(1 - m) - \varphi m \quad (7)$$

$$\partial c/\partial t = d_c \nabla^2 c + \nu f - \omega n - \phi c \quad (8)$$

式中: $d_n = \tau D_n/L^2$; $\rho = \tau \chi f_0/L^2$; $\lambda = \tau \mu$; $\eta = \tau \delta m_0$; $d_m = \tau D_m/L^2$; $\alpha = \tau \xi n_0/m_0$; $\varphi = \tau \sigma$; $\phi = \tau \alpha$; $d_c = \tau D_c/L^2$; $\nu = \tau \beta f_0/c_0$; $\omega = \tau \gamma n_0/c_0$ 。

采用无流动边界条件,肿瘤中心位置位于(0.5,0.5),初始肿瘤、ECM、MDE、氧分布^[17]为:

$$n(x,y,0) = \begin{cases} e^{-\left(\frac{r^2}{0.0025}\right)}, & r \in [0, 0.1] \\ 0, & r \in (0.1, 1] \end{cases} \quad (9)$$

式中: $r = [(x - 0.5)^2 + (y - 0.5)^2]^{\frac{1}{2}}$,表示距肿瘤中心位置的距离。模拟假设肿瘤已降解部分周围组织细胞,所以 ECM 的初始值为: $f(x,y,0) = 1 - 0.5 n(x,y,0)$; 由于 MDE 浓度与初始肿瘤浓度密度成正比, $m(x,y,0) = 0.5 n(x,y,0)$,模型假设肿瘤有丰富的血液供应,故取 $c(x,y,0) = 1$ 。

1.2 放射治疗的模型

放射治疗模型满足 LQ 关系, LQ 模型的放疗生物有效剂量 (biologically effective dose, BED)^[18] 为:

$$BED = (\alpha d + \beta d^2) \quad (10)$$

式中: α 和 β 为放疗敏感系数^[9,23-25],单位分别为 Gy^{-1} 和 Gy^{-2} 。 α 为单击双链断裂系数(致死系数), β 为多击单链断裂系数(亚致死系数), α/β 表示细胞对每次治疗时放射剂量大小的度量,通常 α/β 范围在 5 ~ 13 Gy。 α/β 较低时,通常对应于晚反映组

织具有低修复能力;而高 α/β 对应于早反应组织具有高修复能力。早反映组织具有较快的细胞转化率,接受电离辐射后能够通过增殖来维持细胞数量的稳定进而使组织得以恢复,晚反映组织因其细胞群体更新很慢,故需要数月至数年的时间来表现出放射后的损伤。 d 为每次放疗的剂量。肿瘤细胞的存活率 $S(d)$ 满足^[26]:

$$S = \exp(-(\alpha d + \beta d^2)) \quad (11)$$

乏氧情况下肿瘤细胞对放疗剂量不敏感。将放疗过程分为 n 次,对于此类缺氧肿瘤细胞的存活率 S_{hy} 满足^[19]:

$$S_{hy} = \exp\left(-n\left(\frac{\alpha d}{OER} + \frac{\beta d^2}{OER^2}\right)\right) \quad (12)$$

式中: OER 为氧增比,模拟放射治疗中取 $\alpha/\beta = 10$, $\alpha = 0.3$, $OER = 3$ ^[9]。

肿瘤细胞的存活率依赖于乏氧状况,依据氧浓度无量纲方程(8)的不同来判断肿瘤细胞的存活率,引入3个变量:放疗敏感系数 α 和 β 以及单次放疗剂量 d ,分析肿瘤细胞层面上存活率的影响。

2 模拟结果

2.1 实体肿瘤生长及浸润模拟

采用有限差分法求解上述偏微分方程,空间步长取 $\Delta x = \Delta y = 0.005$,时间步长取 $\Delta t = 0.01$,无量纲参数值分别为^[9,15]:

$$d_n = 0.0001, \quad \rho = 0.00005, \quad \alpha = 0.1$$

$$d_m = 0.0005, \quad \lambda = 0.75, \quad \phi = 0, \quad \nu = 0.5$$

$$d_c = 0.0005, \quad \eta = 10, \quad \omega = 0.57, \quad \varphi = 0.025$$

肿瘤细胞密度随时间的生长演化如图1所示,生长初期处于边缘位置的肿瘤细胞(黄绿色部分)氧气供应充足,不断向周围扩张,而肿瘤中心细胞

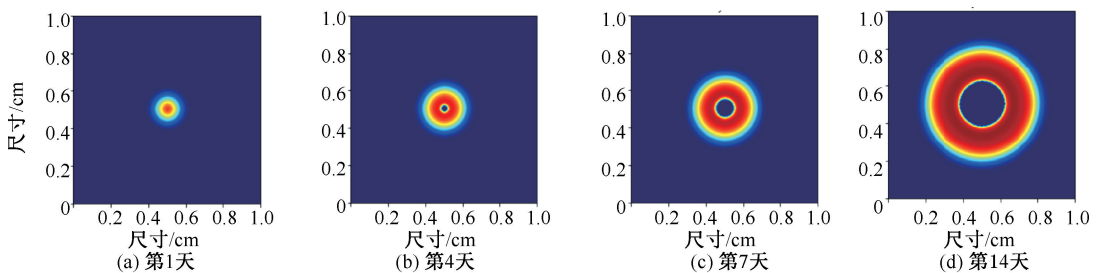


图1 实体肿瘤演变的模拟结果

Fig.1 Numerical simulation results of solid tumor evolution (a) The 1st day, (b) The 4th day, (c) The 7th day, (d) The 14th day

由于没有足够空间增殖而转变为静息细胞(红色部分)。随着时间发展,肿瘤体积增加,氧大部分被外层细胞吸收,静息细胞区域扩大,当肿瘤内部氧含量低于某个阈值时,中心肿瘤细胞死亡,出现坏死核(蓝色空洞),坏死核的面积随生长时间的增加而增加。

2.2 标准放射治疗后实体肿瘤生长演变的数值模拟

肿瘤进行标准放射治疗模式以 7 d 为 1 个周期,2 Gy/d,每周连续治疗 5 d,暂停 2 d,重复 2 个周期^[19]。标准放射治疗后肿瘤演变数值模拟如图 2

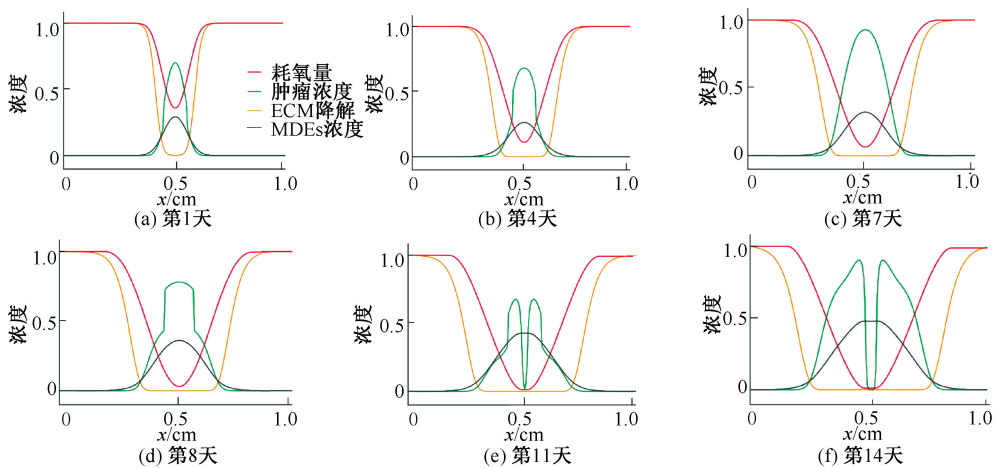


图 2 标准放疗后肿瘤演变数值模拟

Fig.2 Numerical simulation of tumor evolution after standard radiotherapy (a) The 1st day, (b) The 4th day, (c) The 7th day, (d) The 8th day, (e) The 11th day, (f) The 14th day

2.3 治疗频率及放疗系数敏感性分析

实体肿瘤放疗后治疗效果受多种因素影响,从治疗频率和放疗系数两方面入手,研究参数敏感性对实体肿瘤的影响。

2.3.1 治疗频率 放疗总剂量保持不变的情况下,采用 3 种不同的治疗频率(见表 1),均以 7 d 为 1 个治疗周期对肿瘤进行放射治疗数值模拟。

表 1 各频率下剂量、总剂量数、生物有效剂量和氧增比

Tab.1 Total number of measurements, BED and oxygen increase ratio at each frequency

频率	剂量/Gy	总次数	BED	氧增比
低	2.5	20	18.75	2.5
标准	2	25	18	3
高	1.67	30	17.5	3.5

不同治疗频率实体肿瘤浓度随时间的变化如

所示,绿实线显示放疗后肿瘤浓度变化,黑实线显示肿瘤释放的 MDEs 浓度,并降解 ECM(橙实线),红实线显示肿瘤入侵周围组织所消耗的氧。随着治疗进行,肿瘤高浓度区域明显缩小,肿瘤的体积得到有效的控制,在接受治疗的实验周期中,肿瘤高浓度区域的半径缩减到 0.1 cm 左右;在暂停治疗的实验周期中,肿瘤体积由于细胞增殖明显有所增加,模拟结果与实验结果一致^[19]。肿瘤坏死核出现在第 11 天,会对后期治疗效果产生影响。在放疗区域内,ECM 的浓度明显降低,表明周围组织细胞受到严重的损伤。

图 3 所示,与标准治疗(绿色实线)相比,低频治疗(红色实线)由于单次放疗剂量大,肿瘤浓度下降最快,然而低频治疗中 4 d 为 1 个周期,肿瘤有更多的时间再生,浓度上升较快。高频治疗(黑色实线)单次放射剂量较小,但治疗时间长,肿瘤细胞增殖时间少,故总体浓度下降幅度而言,高低频治疗没有特别明显的区别。模拟结果显示,总剂量不变情况下,治疗频率的不同对治疗效果无明显影响,治疗效果同单次放射剂量不存在直接关系,放疗的疗效可能同总剂量相关。

2.3.2 放疗系数 α/β 在 LQ 模型中, α/β 是衡量细胞对放射敏感性的重要参数,具体模拟了乳腺癌在接受放射治疗后的情况,细胞的生存率随剂量的变化趋势如图 4 所示。当放疗系数减小时,肿瘤细胞的存活率增加,当存活率高于死亡率时,肿瘤将

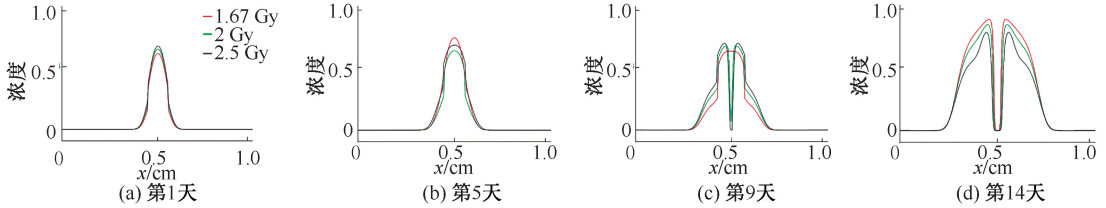


图3 不同治疗频率下肿瘤浓度变化

Fig.3 Changes of tumor concentration under different treatment frequency (a) The 1st day, (b) The 5th day, (c) The 9th day, (d) The 14th day,

持续增长,导致放疗失败,反之,当放疗系数增高时,能够有效杀死肿瘤细胞,从而有效的控制肿瘤的生长。

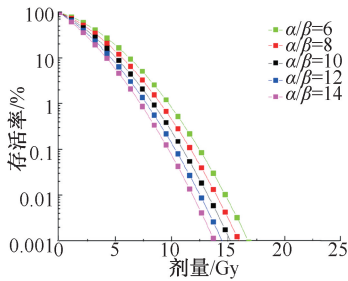


图4 肿瘤细胞生存概率曲线

Fig.4 Survival probability curve of tumor cells

2.3.3 术中靶向放疗治疗的模拟 术中靶向放疗治疗是一种新的放疗方法,即在肿瘤位置放置1个球状装置,随后在20~35 min内,将大剂量的射线直接精准输送到肿瘤位置^[20]。当沿着漂移管加速的电子撞击尖端时,产生X射线。X射线由球形涂敷器调制,在涂敷器球体的表面上提供均匀剂量的辐射^[22](见图5)。按照这种方式,肿瘤直接接受到大部分的辐射,而周围组织所受辐射较少,故具有

较好的靶向性^[21]。术中靶向放疗的特征是在治疗时间内辐射量随距离肿瘤距离增加而迅速衰减。

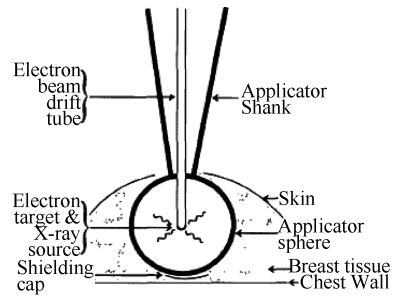


图5 术中靶向放射治疗原理

Fig.5 Principle of intraoperative targeted radiotherapy

将目前的标准放射治疗和新的治疗方式进行对比,通过函数 $f(x) = 16e^{-1.36x} + 0.65$ 拟合肿瘤及组织细胞的有效生物剂量 BED^[9],其余参数均和标准放射治疗相同。模拟结果显示,同标准放疗一样,术中靶向放疗能够有效地消除肿瘤细胞,同时由于靶向作用,只有距离肿瘤最近的组织细胞受到辐射,故具有更好的生物学效应(见图6)。同时,该方法能够有效降低局部复发的风险,具有一定的优势。

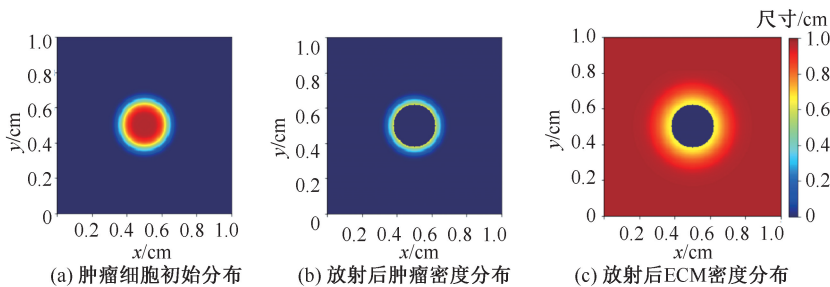


图6 肿瘤细胞和ECM在术中靶向放疗治疗前后时空演变的数值模拟结果

Fig.6 Numerical simulation results of the temporal and spatial evolution of tumor cells and ECM before and after targeted radiotherapy (a) Initial distribution of tumor cells, (b) Distribution of tumor density after radiotherapy, (c) Density distribution of ECM after radiotherapy

3 结论

本文建立了放射治疗影响下肿瘤生长浸润的数学模型,对肿瘤生长过程中的关键变量(肿瘤细胞、ECM、MDES 和氧)进行建模分析,预测标准放射治疗的效果。该模型单独考虑每次放疗的效果,直接引用 LQ 模型来模拟放疗后的肿瘤存活率。此外,模型中考虑了一些肿瘤生长过程中重要动态过程,如肿瘤放疗过程中细胞的再生长和再增殖等。模拟结果表明:① 肿瘤细胞的存活与放射敏感性密切相关;② 总剂量相同情况下,治疗频率的不同对效果影响不明显;③ 将标准放射治疗同术中靶向放疗治疗的效果进行对比,结果表明,标准放疗和术中靶向放疗均可消除肿瘤细胞,而后者可以使较少规模的健康组织受到影响,故具有更好的生物学效应。

放射治疗下肿瘤的生长情况受多种因素影响,由于实体肿瘤的多样性以及生物内部微环境的复杂性,放射治疗实体肿瘤的数学建模具有一定的个体局限性。本文采用肿瘤细胞、ECM、MDE 和氧 4 个变量建立放疗影响下肿瘤生长浸润的模型,结合 LQ 模型模拟放疗下肿瘤存活率,模拟数据来源于乳腺结缔组织的肿瘤^[24]。相较于复杂的肿瘤种类来说,该模型具有一定的局限性,暂未在细胞层面考虑肿瘤的随机行为(例如增殖、凋亡、迁移等)特征,同时也未考虑辐射对正常细胞以及肿瘤血管新生或抗血管生成药物带来的影响。但是,基于该模型结合不同类型肿瘤的特征物理量和更复杂的生物学因素,可以建立多种类型的肿瘤模型进行分析,为后续研究打下良好的基础。未来需要在细胞层面上考虑特定种类的肿瘤细胞和正常细胞在复杂微环境下放疗的疗效。

参考文献:

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
 [2] 王金太, 石涛, 崔娜, 等. 浅谈肿瘤化疗副作用的临床护理对策 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(S2): 315-317.
 [3] 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.
 WU J, XU SX, LONG Q, *et al.* Numerical simulation and post processing of tumor microvasculature [J]. *J Med*

Biomech, 2010, 25(2): 136-142.
 [4] 时玉娟, 蔡彦, 陈强, 等. VEGF 分泌量及分泌来源对肿瘤血管生长影响的数值模拟 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28(6): 629-635.
 SHI YJ, CAI Y, CHEN Q, *et al.* Study on effect of VEGF expression level and sources on tumor induced angiogenesis by numerical simulation [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(6): 629-635.
 [5] ANDERSON ARA, CHAPLAIN MAJ, NEWMAN EL, *et al.* Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis [J]. *Theor Med*, 2000, 2(2): 129-154.
 [6] LEE DS, RIEGER H, BARTHA K. Flow correlated percolation during vascular remodeling in growing tumors [J]. *Phys Rev Lett*, 2006, 96(5): 058104.
 [7] 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.
 [8] O'REILLY MS, HOLMGREN L, CHEN C, *et al.* Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice [J]. *Nat Med*, 1996, 2(6): 689.
 [9] ENDERLING H, ANDERSON AR, CHAPLAIN MA, *et al.* Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer [J]. *J Theor Biol*, 2006, 241(1): 158-171.
 [10] CHVETSOV A. Tumor response parameters for head and neck cancer derived from tumor-volume variation during radiation therapy [J]. *Med Phys*, 2013, 40(3): 034101.
 [11] BELFATTO A, RIBOLDI M, CIARDO D, *et al.* Adaptive mathematical model of tumor response to radiotherapy based on CBCT data [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2016, 20(3): 802-809.
 [12] PANG L, LIU S, LIU F, *et al.* Mathematical modeling and analysis of tumor-volume variation during radiotherapy [J]. *Appl Math Model*, 2020, 89(2): 1074-1089.
 [13] FRIEBOES HB, EDGERTON ME, FRUEHAUF JP, *et al.* Prediction of drug response in breast cancer using integrative experimental/computational modeling [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 69(10): 4484-4492.
 [14] LYU J, CAO J, ZHANG P, *et al.* Coupled hybrid continuum-discrete model of tumor angiogenesis and growth [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163173.
 [15] ANDERSON ARA. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion; the importance of cell adhesion [J]. *Math Med Biol*, 2005, 22(2): 163-186.
 [16] POLYAK K, LEE MH, ERDJUMENT-BROMAGE H, *et al.* Cloning of p27 Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals [J]. *Cell*, 1994, 78(1): 59-66.
 [17] ANDERSON ARA, CHAPLAIN MAJ, NEWMAN EL, *et al.* Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis

- [J]. J Transl Med, 2000, 2(2): 129-154.
- [18] STEVE PL, MIN YL, JAMES BS, *et al.* Biologically effective dose distribution based on the linear quadratic model and its clinical relevance [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33(2): 375-389.
- [19] 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值模拟[J]. 医用生物力学, 2015, 30(4): 311-317.
LV J, CAO JF, WU J. A mathematical model and numerical simulation of tumor growth under radiotherapy [J]. J Med Biomech, 2015, 30(4): 311-317.
- [20] 廖宁, 钱学珂. 乳腺癌风险相适应的靶向术中放疗与全乳外放射治疗的比较[J]. 循证医学, 2014, 14(3): 157-159.
- [21] VAIDYA JS, BAUM M, TOBIAS JS, *et al.* Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): An innovative method of treatment for early breast cancer [J]. Ann Oncol, 2001, 12(8): 1075-1080.
- [22] O'ROURKE SFC, MCANENEY H, HILLEN T. Linear quadratic and tumour control probability modelling in external beam radiotherapy [J]. J Math Biol, 2009, 58(4-5): 799-817.
- [23] DALE RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy [J]. Br J Radiol, 1985, 58(690): 515.
- [24] GUERRERO M, LI XA. Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: Estimation of radiobiological parameters for treatment planning [J]. Phys Med Biol, 2003, 48(20): 3307-3326.
- [25] RUIZ DE ALMODÓVAR JM, NÚEZ MI, MCMILLAN T, *et al.* Initial radiation-induced DNA damage in human tumour cell lines: A correlation with intrinsic cellular radiosensitivity [J]. Br J Cancer, 1994, 69(3): 457-462.
- [26] BALDERSON MJ, KIRKBY C. Potential implications of the bystander effect on TCP and EUD when considering target volume dose heterogeneity [J]. Int J Radiat Biol, 2015, 91(1): 54-61.